

**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID**  
FACULTAD DE MEDICINA  
Departamento de Medicina



**TESIS DOCTORAL**

**Estudio prospectivo de bacteremias por anaerobios en un hospital de tercer nivel**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

**María José Benítez Toledo**

Director

**Elpidio Calvo Manuel**

**Madrid, 2017**

# ÍNDICE

<b>1. RESUMEN</b>	<b>5</b>
1.1. <i>Introducción</i>	5
1.2. <i>Objetivos</i>	5
1.3. <i>Material y Métodos</i>	6
1.4. <i>Resultados</i>	6
1.5. <i>Conclusión</i>	7
<b>ABSTRACT</b>	<b>8</b>
<i>Background</i>	8
<i>Goals</i>	8
<i>Matherial and methods</i>	9
<i>Results</i>	9
<i>Conclusion</i>	10
<b>2. INTRODUCCIÓN</b>	<b>12</b>
2.1. <i>Interés del tema de estudio</i>	12
2.2. <i>Bacterias anaerobias</i>	13
2.3. <i>Bacteriemias</i>	17
2.4. <i>Factores de riesgo ante una bacteriemia por anaerobios</i>	20
2.5. <i>Bacteriemia y sepsis</i>	23
2.6. <i>Comorbilidad y mortalidad</i>	28
2.6.1. <i>Escalas de comorbilidad</i>	30
2.7. <i>Tratamiento</i>	32
2.8. <i>Profilaxis</i>	37
<b>3. HIPOTESIS Y OBJETIVOS</b>	<b>41</b>
<b>4. MATERIALES Y MÉTODOS</b>	<b>44</b>
4.1. <i>Población de estudio</i>	44
4.2. <i>Selección de la muestra</i>	44
4.3. <i>Recogida de muestras</i>	45
4.3.1. <i>Hemocultivos incluidos</i>	45
4.3.2. <i>Tiempo de recogida</i>	46
4.4. <i>Variables de la base de datos</i>	46
4.4.1. <i>Variables cualitativas</i>	46
4.4.1.1. <i>Del paciente</i>	46
4.4.1.2. <i>Del cuadro clínico</i>	47
4.4.1.3. <i>Tratamiento utilizado</i>	49
4.4.1.4. <i>Evolución de la clínica</i>	50
4.4.2. <i>De la bacteria anaerobia</i>	50
4.4.2.1. <i>Bacteria causante</i>	50
4.4.2.2. <i>Antibiograma</i>	50
4.4.3. <i>Índices Pronósticos</i>	51
	1

4.4.3.1.	Índice de Pitt	51
4.4.3.2.	Escala de comorbilidad de Charlson	53
4.4.3.3.	Sistema de puntuación fisiológico POSSUM	55
4.5.	<i>Selección de la técnica de recogida de datos, codificación/tabulación de los datos y análisis estadístico</i>	57
4.6.	<i>Consideraciones éticas</i>	58
4.7.	<i>Limitaciones del estudio</i>	58
<b>5.</b>	<b>RESULTADOS</b>	<b>61</b>
5.1.	<i>Características del medio hospitalario</i>	61
5.1.1.	Fecha	61
5.1.2.	Servicio médico	62
5.2.	<i>Características del paciente</i>	63
5.2.1.	Edad	63
5.2.2.	Sexo	64
5.2.3.	Enfermedades de base	64
5.2.4.	Tratamiento previo	66
5.3.	<i>Características de episodio clínico</i>	67
5.3.1.	Adquisición	68
5.3.2.	Foco infeccioso	68
5.3.3.	Clínica	70
5.3.4.	Evolución	71
5.4.	<i>Características de las bacterias</i>	72
5.4.1.	Bacterias anaerobias más frecuentes	72
5.4.2.	Realización de antibiograma	75
5.4.3.	Sensibilidad antibiótica	75
5.5.	<i>Tratamiento</i>	77
5.5.1.	Tratamiento antibiótico previo	78
5.5.2.	Antibióticos utilizados	78
5.5.2.1.	Necesidad de intervención quirúrgica	79
5.6.	<i>Índices pronósticos</i>	79
5.6.1.	Índice de gravedad de bacteriemia de Pitt	80
5.6.2.	Índice de comorbilidad de Charlson	81
5.6.3.	Sistema de puntuación fisiológico de POSSUM	83
<b>6.</b>	<b>DISCUSIÓN</b>	<b>86</b>
6.1.	<i>Incidencia</i>	86
6.2.	<i>Bacterias anaerobias y bacteriemia</i>	87
6.3.	<i>Servicio médico</i>	89
6.4.	<i>Adquisición</i>	90
6.5.	<i>Enfermedades previas del paciente</i>	91
6.6.	<i>Clínica</i>	94
6.7.	<i>Antibiograma</i>	95
6.8.	<i>Tratamiento</i>	97
6.9.	<i>Índices de comorbilidad</i>	101
6.10.	<i>Impresión personal</i>	101

<b>7. CONCLUSIONES</b>	<b>103</b>
<b>8. PUBLICACIONES</b>	<b>106</b>
<b>9. BIBLIOGRAFÍA</b>	<b>109</b>

## ***Resumen***

## **1. RESUMEN**

### ***1.1. Introducción***

Las bacteriemias por anaerobios son una entidad con una baja frecuencia, a pesar de lo cual poseen una alta tasa de mortalidad. Para este trabajo se ha realizado un estudio prospectivo sobre los episodios de bacteriemia por anaerobios en el Hospital Clínico San Carlos, Madrid (España), con el objetivo de analizar los factores de riesgo y pronósticos, las bacterias más frecuentes y las resistencias antibióticas, relacionados con esta entidad.

### ***1.2. Objetivos***

- Determinar la incidencia de esta entidad.
- Determinar las bacterias anaerobias más frecuentes en las muestras recogidas y, según los antibiogramas, el tratamiento más adecuado.
- Asociar factores de riesgo con el pronóstico de los pacientes.
- Valorar la utilidad y representatividad de determinados índices de gravedad y comorbilidad y analizar el valor pronóstico y la aplicabilidad.

### **1.3. Material y Métodos**

Se ha recogido una serie de casos registrados durante el período comprendido entre mayo de 2012 y abril de 2014, en el cual, se registró información sobre la gravedad de 62 episodios de bacteriemia causados por bacterias anaerobias en el Hospital Clínico San Carlos, Madrid.

El punto principal de este estudio consiste en el desarrollo de una relación estadística entre estos datos y los diferentes índices de gravedad y morbilidad que cuenta el estudio: Índice de Pitt, índice de Charlson y el Índice de Possum.

Con una búsqueda previa de información sobre la situación basal de los pacientes y las características de la bacteria causante (género, familia o sensibilidad a antibióticos, entre otros), se desarrolló un estudio estadístico de los datos mediante la prueba no paramétrica de Kruskal-Wallis.

### **1.4. Resultados**

Mortalidad del 25,4% de los casos recogidos.

Bacteriemias nosocomiales producen cuadros infecciosos más graves.

Paciente oncológico presenta predisposición por la inmunodepresión y por los tratamientos con citostáticos y con radioterapia que se ha visto que aumentan la mortalidad.

Han aparecido más cuadros de shock séptico entre los pacientes que habían recibido antibioterapia previamente que en el resto de la población.

El estudio reveló que el índice de Pitt, supone una buena prueba para predecir la evolución (mortalidad o la resolución del episodio) en estos casos de bacteriemia.

### **1.5. Conclusión**

Elevada mortalidad en este tipo de infecciones.

Bacteroides fragilis es la bacteria más frecuente y la que produce cuadros clínicos más graves.

Imipenem y Piperazilina-Tazobactam no presentan resistencias en las bacterias recogidas.

Existe alta resistencia a Clindamicina.

Índice de bacteriemia de Pitt es buen predictor de evolución en cuadros infecciosos.

## **ABSTRACT**

### ***Background***

Anaerobic bacteremias despite their low frequency, they can cause high mortality rates. It has been done a prospective study on the episodes of anaerobic bacteremia obtained at the Hospital Clínico San Carlos, Madrid (Spain), in order to analyse risk and pronostic factors, the most common bacteria and antibiotic resistance, related to this sujet.

### ***Goals***

- To determine the incidence of this entity.
- Determine the most frequent anaerobic bacteria in samples collected according susceptibility and the most appropriate treatment.
- Risk factors associated with the prognosis of patients.
- Asses the usefulness and representativeness of certain severity and comorbidity indices and analyze the prognostic value and applicability.

## ***Material and methods***

Serial of cases registered during the period between May of 2012 to April of 2014, in which were gathered information about the severity of 62 episodes of bacteremia caused by anaerobic bacteria at the Hospital Clínico San Carlos, Madrid (Spain). The main point of this study consists of developing a statistical relationship between the evolution of these episodes and the different severity and morbidity index: Pitt Index, Charlson Index and Possum Index. After collecting information about the basal situation of the patients and the characteristics of the causative bacteria: type, family or antibiotic sensibility, we developed a statistical study of all data using the non-parametric test Kruskal-Wallis.

## ***Results***

Mortality of 25.4% of the cases reported.

Nosocomial bacteremia produce more serious infectious processes.

Cancer patient has a predisposition for immunosuppression and treatment with cytostatic and radiation therapy has been shown to increase mortality.

They have more pictures of septic shock appeared among patients who had received antibiotics previously in the rest of the population.

The study revealed that the rate of Pitt, is a good test to predict outcome (mortality or termination of the episode) in these cases of bacteremia.

### ***Conclusion***

High mortality in these infections.

Bacteroides fragilis is the most common bacteria and producing more severe clinical pictures.

Imipenem and piperacillin-tazobactam have no resistance in bacteria collected.

There is high resistance to clindamycin.

Pitt bacteremia Index is a good predictor of infectious picture evolution.

## ***Introducción***

## 2. INTRODUCCIÓN

### 2.1. *Interés del tema de estudio*

La incidencia de bacteriemia por anaerobios parece que está disminuyendo de forma llamativa en los últimos años y, dado que es una entidad con alta morbi-mortalidad asociada, parece un interesante debate sobre la rentabilidad de estos hemocultivos y la posibilidad de supresión de dichos hemocultivos recogidos de forma seriada en pacientes con fiebre. <sup>(1,2)</sup>

Ya en la edad pediátrica en la que el volumen de sangre extraído debe ser limitado y, dada la baja prevalencia de las bacteriemiias por anaerobios, está prácticamente consensuado no procesar sangre para cultivo en anaerobiosis.

En los adultos existen dos opiniones al respecto. Una es partidaria de suspender el cultivo en anaerobiosis de forma sistemática y realizarlo sólo en caso de alta sospecha clínica de bacteriemia por anaerobio estricto, basándose en la baja incidencia, su predictibilidad clínica, el aumento de fungemias que sólo crecen en medios aerobios, la no modificación del tratamiento antibiótico una vez conocido el resultado del cultivo, la necesidad de tratamiento quirúrgico como medio resolutivo en la mayoría y en la elevada mortalidad a pesar de tratamiento antibiótico empírico adecuado. Y la segunda, que defiende el mantenimiento de dichos medios de cultivo dado que el cuadro de bacteriemiias por anaerobios no es predecible clínicamente, es un medio de

cultivo útil para aerobios y anaerobios facultativos que podrían infradiagnosticarse y que la utilización de un tratamiento antibiótico incorrecto aumenta significativamente la mortalidad.

La bajada en la incidencia de bacteriemias por anaerobios puede ser debida a la mejor profilaxis quirúrgica, las últimas técnicas de imágenes que permiten un diagnóstico más rápido y el drenaje de los abscesos, y la mayor conciencia del papel de los anaerobios en las infecciones con la utilización de antibioterapia de amplio espectro de forma empírica.

La baja incidencia y la controversia en la recogida sistemática de hemocultivos con crecimiento para bacterias anaerobias es lo que hace el tema de este estudio interesante. Las bacteriemias en general son una entidad habitual en la práctica clínica y muy ampliamente estudiadas a lo largo de la historia de la medicina.

Pero existen escasos estudios sobre las bacteriemias por anaerobios, por lo que cualquier análisis de episodios clínicos relacionados con este tipo de infecciones y el análisis de variables que puedan orientar en el tratamiento y en la prevención de la aparición es de gran interés en la práctica médica habitual.

## **2.2. Bacterias anaerobias**

Las bacterias anaerobias son el principal constituyente de la flora humana normal y a su vez se pueden encontrar en multitud de focos de infección. Por eso, a pesar de los

distintos métodos para aislar estos microorganismos, muchas veces es difícil distinguir cuando nos encontramos ante un verdadero patógeno o simplemente ante un mero comensal. <sup>(3)</sup>

Un anaerobio es un organismo que requiere un ambiente empobrecido en oxígeno para su crecimiento, fracasando éste en superficies sólidas con un 10% de CO<sub>2</sub> en el aire <sup>(4)</sup>. Al contrario, los organismos facultativos pueden crecer en presencia o ausencia de aire y, aquellos que son microaerófilos, pueden crecer en una atmósfera con un 10% de CO<sub>2</sub> en el aire o bajo condiciones aeróbicas o anaeróbicas.

Loesche clasificó a los anaerobios como estrictos (sin capacidad de crecimiento en una superficie de agar en presencia de una concentración mayor de oxígeno al 0,5%), o moderados (toleran niveles de oxígeno del 2% al 8%). En este estudio se han utilizado los hemocultivos en los que han crecido los dos tipos.

Una aproximación de la clasificación de los diferentes géneros de bacterias anaerobias serían: bacilos gramnegativos, donde se encuentran los inmóviles o flagelos peritricos, como *Fusobacterium*<sup>(5)</sup>, *Bacteroides* o *Prevotella* entre otros menos conocidos, y los móviles sin flagelos peritricos, que a su vez se dividen en fermentativos y no fermentativos, entre los que está *Campylobacter*; cocos gramnegativos, como la *Veilonella*; bacilos esporulados grampositivos, como *Clostridium*; bacilos no esporulados grampositivos, como *Propionibacterium* y *Actinomyces*.

Sin embargo, los microorganismos anaerobios que comúnmente causan infecciones en humanos son generalmente aerotolerantes (p.e. toleran entre un 2 a 8% de oxígeno

ambiente) y pueden sobrevivir durante largos períodos de tiempo (pero no replicarse) en una atmósfera oxigenada.

La mayoría de los microorganismos anaerobios no poseen catalasa, pero aquellos que suelen causar infecciones en humanos normalmente poseen superóxido dismutasa. En general, el grado de actividad de esta enzima está íntimamente relacionado con el grado de aerotolerancia que posee el microorganismo en cuestión <sup>(6)</sup>.

Las bacterias anaerobias se encuentran formando gran parte de la flora humana tanto de forma cualitativa como cuantitativa. Por tanto, los reservorios en el ser humano son muy variados, pueden comportarse como foco y puerta de entrada del microorganismo al torrente sanguíneo y, de esta forma, ser el origen de una posible bacteriemia.

Las cirugías en las cavidades con un ambiente propicio para la anaerobiosis, como son el tracto digestivo o el tracto genital, suponen una importante causa de bacteriemias por anaerobios. Sin embargo, su abundante localización en la piel puede dar lugar a que la colocación de catéteres centrales pueda ser el origen de estas bacteriemias <sup>(7-12)</sup>.

*Bacteroides fragilis* es uno de los microorganismos más frecuentemente aislado de los hemocultivos y es el aislado dominante en caso de bacteriemia por anaerobios. Se asocia a una mortalidad del 15-30% llegando incluso al 60% en los casos en los que se utilizó un tratamiento enfocado a anaerobios <sup>(13-15)</sup>.

Al contrario de lo que ocurre con los cocos y los bacilos grampositivos anaerobios, el aislamiento de bacilos gramnegativos como *Bacteroides* en la sangre casi siempre se asocia a una infección clínica.

El origen se encuentra en infecciones intraabdominales, infecciones del tracto genital femenino e infecciones de tejidos blandos. Dentro de esta asociación entre bacteria y foco, *Fusobacterium* se encuentra asociado frecuentemente a infección orofaríngea y pulmonar.

Las características clínicas de las bacteriemias por anaerobios son, en su mayor parte, inespecíficas: fiebre, escalofríos, leucocitosis y, en algunas ocasiones, shock y coagulación intravascular diseminada.

En muchas ocasiones se tiene la impresión de que la bacteriemia representa contaminación, presuntamente desde la piel, o bacteriemia transitoria sin importancia clínica (sobre todo en *Clostridios*)<sup>(16)</sup>.

Dentro de los anaerobios grampositivos, *Propionebacterium* son habitantes de la piel y frecuentemente aparecen colonizando cultivos de sangre y líquidos corporales. Se les ha considerado no patógenos para los seres humanos, aunque hay varios casos documentados de infección en relación a prótesis implantadas o con derivaciones del sistema nervioso central.

Las localizaciones como flora autóctona de las bacterias anaerobias aisladas en cultivos más frecuentemente son: *Clostridium*, en Intestino; *Actinomyces*, en tracto respiratorio superior y boca; *Bifidobacterium*, en intestino; *Lactobacillus*, en intestino; *Propionebacterium*, en piel; *Bacteroides fragilis*, en intestino; *Fusobacterium*, en boca.

Los factores de virulencia asociados a los gérmenes anaerobios les confieren una habilidad para evadir las defensas del huésped, adherirse a las superficies celulares,

producir toxinas y/o enzimas, o exponer elementos de superficie que contribuyen a su potencial patógeno.

Entre estos factores de virulencia podemos destacar la presencia de enzimas tales como neuroaminidasas, proteasas o las fosfolipasas, proteínas con potencial virulento como la enterotoxina, la hemaglutinina, las adhesinas o la leucotoxina, y la presencia de elementos de la propia bacteria como es su cápsula polisacárida o la presencia de lipopolisacáridos.

### **2.3. Bacteriemias**

Bacteriemia es la presencia de bacterias viables en sangre, detectada mediante hemocultivo. Fungemia es un concepto análogo, referido a hongos. El término "septicemia" ha sido utilizado en la literatura médica como sinónimo tanto de bacteriemia como de sepsis grave y, puesto que puede resultar confuso, es mejor evitarlo.

La incidencia de bacteriemia, particularmente de bacteriemia nosocomial, ha aumentado progresivamente durante las dos últimas décadas, para alcanzar en algunos centros tasas de hasta 18 episodios por 1000 altas hospitalarias<sup>(57)</sup>, si bien las cifras globales están en torno a 10 a 15 episodios por 1000 ingresos (de los cuales alrededor del 50% son nosocomiales).

La progresiva incidencia de bacteriemia es un reflejo tanto de la creciente gravedad de la población hospitalizada como de la mayor frecuencia, complejidad y agresividad de las maniobras diagnósticas y terapéuticas requeridas por estos enfermos.

De los pacientes críticos, prácticamente todos los que presentan bacteriemia cumplen criterios de sepsis; una cuarta parte sufre sepsis grave y, de estos últimos, el 60% presenta "shock" séptico. En los pacientes ingresados en salas convencionales, sin embargo, hasta un 30% de los que sufren bacteriemia pueden no satisfacer los criterios de SRIS. Por otro lado, la prevalencia de bacteriemia es del orden del 17% en los pacientes con sepsis y del 25% a 50% en aquellos con sepsis grave.

Dentro del conjunto de bacteriémias, las bacteriémias por anaerobios suponen un bajo porcentaje (según diferentes series, entre un 0,5 y un 12% <sup>(17.18)</sup>). En las últimas décadas se han publicado diferentes estudios, existiendo cierta controversia entre los que encuentran un aumento en la prevalencia de la bacteriemia por anaerobios y otros que no constatan este hecho. Algunos estudios describen un descenso en las bacteriémias por anaerobios y un aumento de las fungemias.

La explicación para aquellos que indican un aumento de la incidencia en las bacteriémias por anaerobios es el aumento de pacientes complejos con comorbilidades subyacentes <sup>(19)</sup>, así como el aumento del número de trasplantes alogénicos de médula ósea <sup>(20)</sup>.

Por el contrario, otros estudios reflejan una disminución de la incidencia de bacteriémias por anaerobios debido al aumento de la frecuencia en la utilización de preparaciones preoperatorias intestinales, el uso de antibióticos frente a anaerobios

de forma profiláctica previo a cirugía abdominal <sup>(21)</sup>, el diagnóstico y tratamiento precoz de las infecciones localizadas por anaerobios y al uso de antimicrobianos de amplio espectro en caso de cuadro febril que incluyen agentes con actividad frente a anaerobios.

Dentro de los factores de virulencia, los tres más importantes son la capacidad de adherirse o invadir superficies epiteliales, la producción de toxinas, enzimas u otros factores y la presencia de componentes de superficie, como el polisacárido o el lipopolisacárido capsular.

Como se ha comentado previamente, los gérmenes anaerobios se encuentran formando parte de la flora autóctona bacteriana normal de la mayoría de las superficies mucocutáneas del organismo, variando su concentración según el lugar anatómico. Casi todas las infecciones por anaerobios surgen de la flora autóctona, aunque existen excepciones como las originadas por clostridios que pueden tener origen exógeno. Cualquier condición que provoque una rotura de estas barreras físicas y que disminuya el potencial oxidación-reducción va a predisponer al paciente a padecer una infección y posible bacteriemia por anaerobios.

Los trastornos que disminuyen el potencial redox y por tanto predisponen a estas infecciones son: Diabetes mellitus, corticosteroides, neutropenia, hipogammaglobulinemia, proceso maligno, inmunosupresión, agentes citotóxicos, esplenectomía, colagenopatías, obstrucción y estasis, anoxia tisular, destrucción tisular, infección por aerobios, cuerpo extraño, sales de calcio, quemaduras e insuficiencia valvular.

De esta forma, en la mayoría de los casos, existe una alteración a nivel de la barrera mucocutánea que actúa como puerta de entrada de gérmenes anaerobios al torrente sanguíneo<sup>(22)</sup>. Por ello, se consideran factores predisponentes todas las lesiones en la barrera mucocutánea, dado que conducen al fallo de un primer mecanismo de defensa del huésped.

El foco infeccioso que más frecuentemente se asocia a bacteriemias por anaerobios es el gastrointestinal (50-70% de los casos<sup>(18)</sup>), seguido por infecciones del tracto genital femenino, tracto respiratorio superior, tracto respiratorio inferior<sup>(23)</sup> y tejidos blandos<sup>(21)</sup>, correlacionándose con el hecho de que son lugares en los que los gérmenes anaerobios se encuentran formando parte de su flora autóctona en importante proporción.

#### ***2.4. Factores de riesgo ante una bacteriemia por anaerobios***

En determinadas situaciones clínicas debemos sospechar la posibilidad de crecimiento de bacteria anaerobia en la recogida de un hemocultivo, para iniciar un tratamiento eficaz en el menor tiempo posible. Para tener esta sospecha es necesario conocer los factores del paciente o medioambientales que predisponen a estas infecciones.

La presencia de alteraciones de la inmunidad del paciente supone a su vez otro factor de riesgo de padecer una bacteriemia por anaerobios. Éstas son más frecuentes en

pacientes con enfermedades de base que originen inmunodeficiencia, sobre todo neutropenia y especialmente pacientes con neoplasia.

Se ha detectado una mayor incidencia de bacteriemia por anaerobios en pacientes con tumores sólidos y hematológicos y en receptores de trasplante de médula ósea <sup>(24,25)</sup>.

Las tasas más altas de bacteriemia por anaerobios se observan en hospitales oncológicos <sup>(26)</sup>, sobre todo asociadas a carcinoma intestinal y leucemia subyacente. El riesgo de padecer una bacteriemia por anaerobios en un paciente oncológico es multifactorial <sup>(27)</sup>.

La utilización de drogas citotóxicas, corticosteroides u otros agentes inmunosupresores en el tratamiento de neoplasias genera una neutropenia, que constituye un factor de riesgo importante de infección.

A pesar de que el trasplante de médula ósea se ha convertido en un tratamiento efectivo de muchas enfermedades hematológicas <sup>(28)</sup>, las complicaciones infecciosas asociadas siguen constituyendo una causa importante de morbimortalidad en estos pacientes receptores de alotrasplante de médula ósea. Estos pacientes tienen un alto riesgo de infección bacteriana durante el período postrasplante precoz como consecuencia del requerimiento de regímenes de acondicionamiento intensos que dan como resultado una profunda granulocitopenia y alteración de las barreras físicas normales. En esta población, la bacteriemia representa la forma de infección más frecuente.

La orofaringe es la primera fuente primaria de infección en pacientes neutropénicos con neoplasia hematológica <sup>(28)</sup>, mientras que el tracto gastrointestinal es la primera puerta de entrada para bacterias anaerobias en la población general <sup>(17,19,29)</sup>.

Otras comorbilidades que han sido documentadas como factores de riesgo son enfermedades de base como neoplasias, insuficiencia hepática, diabetes mellitus y cirugía abdominal previa <sup>(17,19,28,30)</sup>, así como cirugías abdominales, ginecológicas, urológicas, o de la cavidad oral. La manipulación abdominal, incluidas las cirugías abdominales, es la entidad que más frecuentemente se relaciona con este tipo de infecciones.

En resumen, las situaciones clínicas que predisponen a la infección por anaerobios son: el cáncer de colon, útero y pulmón; leucemia; cirugía reciente de región oral, tracto gastrointestinal y zona pélvica; enfermedad o traumatismo en zona oral, gastrointestinal o tracto genital; mordeduras humanas o animales; aspiración; Tratamiento con aminoglucósidos, trimetoprima-sulfametoxazol, quinolonas y la Actalasiaemia.

Existen asociaciones específicas entre determinadas enfermedades subyacentes de los pacientes y las infecciones producidas por bacterias anaerobias: cáncer de colon, con infección por *Clostridium septicum*, *Clostridium perfringens* <sup>(31)</sup>; Neutropenia, con colitis e infección por *C. septicum*, *C. perfringens* y *C. tertium*; Síndrome de Down, con enfermedad periodontal grave <sup>(32,33)</sup>; SIDA, con enfermedad periodontal grave y la Actalasiaemia, con gangrena oral. <sup>(34,35)</sup>

Dado que los principales factores de riesgo (neoplasias, tratamientos inmunosupresores, antecedente de cirugía y otras comorbilidades subyacentes) se dan con mayor frecuencia en el paciente anciano, los pacientes que más frecuentemente vamos a identificar bacteriemias por anaerobios pertenecen a este grupo de edad.

En el medio hospitalario en el que se recogen las muestras estudiadas la mayoría de la población es de edad avanzada, por lo que hay que tener en cuenta que hasta el 24% de los mayores de 65 años y hasta el 31% de los mayores de 85, presentan 4 o más diagnósticos de enfermedades de larga evolución<sup>(36)</sup>. En geriatría esta situación se ve complicada por la presencia de múltiples situaciones preclínicas de disfunción de órganos, aparatos y sistemas asociadas al envejecimiento, que originan vulnerabilidad ante cuadros clínicos como las bacteriemias.

Las bacteriemias por anaerobios a pesar de su baja frecuencia, se asocian a una alta mortalidad (en algunas series alrededor de un 25%)<sup>(37,38)</sup>.

La mayoría de las muestras son recogidas en servicios de Medicina Intensiva. Esto tiene lógica ya que se trata de una entidad frecuente en pacientes quirúrgicos con cuadros de enfermedades graves, que son el tipo de paciente que suele ingresar en las Unidades de cuidados intensivos.

## **2.5. Bacteriemia y sepsis**

Bacteriemia y sepsis son conceptos relacionados en la práctica clínica habitual. Bacteriemia es un concepto microbiológico, la presencia de bacterias en el torrente sanguíneo demostrada al crecer dichas bacterias en un cultivo; sepsis es un concepto clínico, es la respuesta sistémica a la infección. Dado que la invasión del torrente sanguíneo supone un fracaso del sistema inmune por contener la infección, también se ve relacionada con la práctica médica incorrecta para frenar la infección en el foco primario, tras lo cual se disemina y empeora el pronóstico.

La propia definición de sepsis ha incorporado el concepto de que las manifestaciones clínicas y, en gran medida su curso evolutivo, dependen de la actividad de mediadores endógenos cuya síntesis es inducida en las células de diversos sistemas (predominantemente el mononuclear fagocítico y el endotelio vascular), bien de forma primaria por varios productos microbianos, bien de forma secundaria por la propia acción de los mediadores inicialmente liberados.

Aunque la respuesta a la infección es siempre más acusada en el lugar de penetración de los patógenos y es claramente beneficiosa para limitar su propagación, la activación sistémica de mecanismos idénticos puede conducir a la aparición de sepsis grave, fallo multiorgánico y "shock" séptico. La interleucina-1 (IL-1) y el factor de necrosis tumoral (TNF- $\alpha$ ) constituyen los mediadores primarios más importantes.

Ambos son producidos por las células del sistema mononuclear-fagocítico tras la interacción de constituyentes bacterianos, como el lipopolisacárido de las bacterias gramnegativas o el peptidoglicano y los ácidos lipoteicoicos de las grampositivas con receptores específicos.

Además de ser pirógenas, ambas citocinas inducen, a menudo de forma sinérgica, la producción de otros mediadores tales como IL-6 (de la cual depende la síntesis hepática de reactantes de fase aguda), IL-8 (el principal factor quimiotáctico de los neutrófilos), el óxido nítrico en las células musculares lisas de los vasos y el miocardio (que responde de la hipotensión típica del "shock" séptico y la depresión miocárdica observada en los pacientes con sepsis grave), diversas adhesinas para los neutrófilos en las células endoteliales y el factor tisular en las células mononucleares y el endotelio (causa de la activación de la vía extrínseca de la coagulación y eventualmente de la aparición de coagulación intravascular diseminada).<sup>(60)</sup>

Alrededor de un tercio de los pacientes hospitalizados en centros de tercer nivel presentan en el momento del ingreso o desarrollan durante su estancia en el hospital un SRIS, y dicha prevalencia supera el 50% en aquellos que requieren atención en unidades de cuidados intensivos (UCI).

La probabilidad de infección y bacteriemia es tanto mayor cuantos más criterios de SRIS cumple el paciente y cuanto más grave es la sepsis. Cerca de un tercio de los enfermos con SRIS tienen o desarrollan una infección. Alrededor del 25% y el 10% de los pacientes críticos sufre un episodio de sepsis y bacteriemia, respectivamente. Más del 50% de los individuos ingresados en UCI con sepsis evoluciona a sepsis grave, mientras que dicha progresión se observa sólo en el 25% de los enfermos atendidos en salas de hospitalización convencional. En torno al 2% o 3% de los pacientes ingresados en salas convencionales y al 10% a 15% de los ingresados en UCI sufre un episodio de sepsis grave, y una cuarta parte de los pacientes con sepsis grave presenta "shock"<sup>K</sup>.

Se debe sospechar la posibilidad de crecimiento de bacteria anaerobia en el hemocultivo ante todo paciente con fiebre y alguna de las siguientes infecciones: absceso encefálico, empiema subdural, endoftalmítis, panoftalmítis, enfermedad periodontal, sinusitis crónica, otitis media crónica, mastoiditis, absceso periamigdalino, infecciones del espacio cervical, neumonía aspirativa, absceso pulmonar, empiema pleural, peritonitis, absceso intraabdominal, apendicitis, infección de heridas quirúrgicas después de cirugías intestinales o del tracto genital femenino, endometritis, salpingitis, absceso tuboovárico, infecciones por mordeduras humanas y animales, úlceras de piel infectadas, úlceras por decúbito, mionecrosis, fascitis necrosante, osteomielitis, actinomicosis, colitis asociada a *Clostridium difficile*.

Ante todos estos cuadros y aparición de fiebre se debe realizar cultivo para medio anaerobio e iniciar tratamiento antibiótico empírico de forma urgente. La mayoría de las veces la bacteriemia es transitoria o intermitente, salvo en las endocarditis que es permanente. La rentabilidad del hemocultivo aumenta si se recoge coincidiendo con la bacteriemia transitoria que suele coincidir con el episodio de tiritona que precede a la fiebre.

La aplicación de modelos de predicción clínica en bacteriemia y sepsis es compleja y probablemente sólo sería aplicable al ámbito en el que se elabora. Esto es debido a que tanto la bacteriemia como la sepsis son entidades que engloban una gran cantidad de escenarios clínicos diferentes, dependiendo de la zona geográfica y hospital de recogida, gérmenes involucrados, fuente de infección, adquisición comunitaria o intrahospitalaria, gravedad de las enfermedades de base del paciente, entre otros

muchos factores. Esto dificulta la utilización y extrapolización de modelos predictivos de un ámbito a otro. <sup>(39)</sup>

Desde hace años se suelen utilizar términos como sepsis y shock séptico y tablas como el índice de Pitt y la puntuación APACHE II como predictores de mortalidad <sup>(40-42)</sup>.

La sepsis es una respuesta sistémica con importante variabilidad interpersonal, relacionada con factores individuales como la carga genética y el entorno de cada paciente. <sup>(43)</sup>

Para la clasificación de sepsis se utilizan frecuentemente los criterios de Bone que define la sepsis como la respuesta inflamatoria sistémica ante la infección, que expresa la idea de la asociación entre microorganismos y la respuesta del organismo, restándole importancia la aparición exclusiva de los microorganismos.

En esta clasificación se define el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica por la presencia de dos criterios de Bone: 1) temperatura inferior a 36°C o mayor de 38°C; 2) leucocitos menores de 4000/ $\mu$ l o mayores de 12000/ $\mu$ l o más de un 10% de formas inmaduras; 3) taquipnea superior a 20 respiraciones por minuto o PaCO<sub>2</sub> inferior a 32 mmHg, y 4) taquicardia mayor de 90 latidos por minuto.

La sepsis se define como un síndrome de respuesta inflamatoria sistémica de causa infecciosa. Sepsis grave que se trata del cuadro de sepsis que evoluciona con disfunción de órganos (hipotensión que mejora con la reposición de volumen), oliguria y trombocitopenia, y el Shock séptico que es el cuadro de sepsis grave que precisa de aminas vasopresoras para recuperación, siendo insuficiente la reposición de volemia. <sup>(44)</sup>

En este trabajo se han utilizado estos criterios para clasificar la gravedad del cuadro clínico de cada paciente.

Posteriormente, Levy et al han propuesto un nuevo sistema de estratificación basado en cuatro aspectos: predisposición, infección, respuesta y disfunción de órganos.

Existen además diferentes factores que pueden correlacionarse con desenlaces fatales, entre ellos destacan: edad, enfermedades subyacentes, inmunodepresión y tratamiento corticoideo, uso inadecuado de antibiótico o retraso en la instauración de un tratamiento inadecuado <sup>(21,37,38,45)</sup>.

## **2.6. Comorbilidad y mortalidad**

La definición de comorbilidad es la presencia concurrente de 2 o más enfermedades diagnósticas médicamente en el mismo individuo, con el diagnóstico de cada una de estas enfermedades basado en criterios establecidos y no relacionadas casualmente con el diagnóstico primario.<sup>(46)</sup> Feinstein describió originalmente comorbilidad como cualquier entidad distinta adicional que ha existido o puede ocurrir durante el curso clínico de un paciente que presenta una enfermedad índice de estudio.

Van den Akker et al definieron posteriormente el término de multimortalidad para describir la concurrencia de múltiples enfermedades agudas o crónicas y situaciones médicas en la misma persona. <sup>(47)</sup>

En referencia a la comorbilidad, la mortalidad se asocia de manera independiente con pacientes de edad avanzada, con neoplasia subyacente o con hepatopatía previa. Asimismo, se ha correlacionado con enfermedades cardíacas, renales o hematológicas (37,38,40,45), existiendo una mayor mortalidad en aquellos pacientes tratados quirúrgicamente o en la Unidad de Cuidados Intensivos (21).

Sin embargo, algunos estudios no encuentran relación entre la mortalidad y la edad ni el sexo. Tampoco con el origen de la bacteriemia, tipo de bacteriemia (monomicrobiana o polimicrobiana), ni con la presencia de comorbilidad (37,41).

En cuanto a la adquisición de la infección, no existen diferencias en las tasas de mortalidad entre la adquirida en la comunidad (32%) y la nosocomial (23%) (45).

La mortalidad asociada con la presencia de sepsis, sepsis grave y "shock" séptico oscila en torno al 20%, 30% y 50%, respectivamente, a pesar del tratamiento, con independencia de que la infección haya sido o no documentada microbiológicamente. Se estima que dos tercios de la mortalidad global son atribuibles a la propia sepsis.

En los pacientes con sepsis, los factores que inciden de manera más decisiva en el pronóstico son la presencia de enfermedades subyacentes (tales como neoplasias, cirrosis hepática, insuficiencia renal crónica y sida), la edad avanzada y la gravedad de la propia sepsis, definida por el número de órganos disfuncionantes o la presencia de "shock".

En los pacientes con bacteriemia, otros factores relacionados individualmente con un mal pronóstico son la presencia de determinados microorganismos, el origen de la

infección en el pulmón, la cavidad abdominal o un foco desconocido, la ausencia de fiebre y la administración de antibióticos inapropiados contra el agente causal.

En los pacientes críticos con sepsis documentada microbiológicamente, la presencia de bacteriemia es un factor asociado con mortalidad precoz. La bacteriemia de foco urinario tiene escasa mortalidad y la bacteriemia por estafilococos coagulasa negativos asociada a catéteres intravenosos probablemente está exenta de mortalidad atribuible (58).

### **2.6.1. Escalas de comorbilidad**

Las escalas más utilizadas para determinar la gravedad y la probabilidad de muerte en pacientes en situación crítica también son útiles en pacientes con bacteriemia. Las más utilizadas son el Acute physiology and chronic health evaluation (APACHE II y III), el Simplified acute physiology Score (SAPS), el Multiple organ dysfunction score (MODS) y el Sepsis-related organ failure assesment (SOFA). Suelen utilizarse en Unidades de cuidados intensivos, pero en algunos estudios ha resultado útiles para el pronóstico de los pacientes con bacteriemia.<sup>(48)</sup>

A su vez existen índices que predicen la comorbilidad de los pacientes con bacteriemias. Uno de ellos es el Índice de comorbilidad de Charlson, que se basa en informes médicos asignándole un peso a determinadas patologías, de tal forma que la suma determina una puntuación final de comorbilidad para cada paciente.

Cuanto más elevada es la puntuación, mayores son la comorbilidad y el riesgo. Es una de las escalas más conocidas y utilizadas en la clínica habitual y la más estudiada cuando la variable es la mortalidad.

Consta de 17 ítems o condiciones definidas, midiéndose el grado de severidad en una escala de 0 a 6. El resultado final presenta un tipo de variable continua y un rango de puntuación de 0 a 31. Una puntuación mayor de 5 indica gravedad. Es de fácil aplicación, presenta una fuerte validez de contenido y alta reproducibilidad.<sup>(48)</sup>

El índice de gravedad operatoria y fisiológica para el recuento de morbilidad y mortalidad (POSSUM), interesante en los pacientes de este estudio por ser en alto porcentaje pacientes de servicios médicos quirúrgicos, fue desarrollado por Copeland y otros para la predicción de la morbilidad y mortalidad de los pacientes quirúrgicos.

Este índice deriva de la combinación de variables medidas en el contexto del ingreso del paciente como son la edad, estado cardiovascular, frecuencia de pulso, presión arterial sistólica, frecuencia respiratoria, escala de coma de Glasgow, niveles de hemoglobina, concentración de urea, potasio y sodio sérico, leucocitos y electrocardiograma. Todos estos valores sirven para predecir el riesgo de morbilidad y mortalidad y, como curiosidad, reseñar que su intención original fue con propósitos de una auditoría y no para la toma de decisiones médicas.<sup>(49)</sup>

El índice de Pitt es una herramienta muy útil como predictor de evolución en pacientes con bacteriemia, utilizando como variables la temperatura, el estado mental, las funciones circulatorias y la función respiratoria.

## **2.7. Tratamiento**

El tratamiento de la sepsis se basa en la instauración precoz, habitualmente de forma empírica, de un tratamiento antibiótico apropiado, el drenaje o tratamiento quirúrgico precoz de los focos primarios o metastáticos que lo requieran (reparación de perforaciones intestinales, drenaje de abscesos, exéresis de tejidos necróticos y eventual retirada de biomateriales infectados), el mantenimiento de la función de los órganos vitales y la corrección de las alteraciones de la homeostasis que aparezcan.

En el tratamiento antibiótico se debe tener en cuenta la susceptibilidad *in vitro* de los anaerobios y la penetrancia del antibiótico utilizado para llegar a tejidos de difícil acceso, así como utilizar la máxima dosis recomendada para conseguir buenos niveles en zonas mal perfundidas como los abscesos. Se debe utilizar el tratamiento antibiótico durante períodos prolongados por la alta tasa de recaída en las infecciones anaerobias. El tratamiento de las infecciones por anaerobios a menudo suele precisar abordaje quirúrgico para desbridamiento y drenaje de colecciones de pus.<sup>(50,51,52,53)</sup>

Por otra parte, se ha observado que en los casos en los que el tratamiento empírico utilizado es inadecuado, o en aquellos en los que no se inicia una antibioterapia empírica, la mortalidad puede ascender hasta un 60% o 46%, respectivamente. Por ello, la antibioterapia empírica juega un papel importante a la hora de mejorar el pronóstico, así como el cambio a un tratamiento antibiótico activo frente al anaerobio, lo que puede implicar una reducción de la mortalidad de un 18%<sup>(21,41,45)</sup>. Por tanto, deben tenerse en cuenta los resultados de los hemocultivos<sup>(21)</sup>.

*Bacteroides fragilis* se asocia a una mayor mortalidad y a una mayor estancia hospitalaria, en parte debido a una mayor virulencia con respecto a otros anaerobios y a la existencia de resistencias frente a betalactámicos <sup>(17,37,41,54)</sup>.

Aunque la elección del tratamiento antibiótico no puede desvincularse del foco de la sepsis y de la presunción de los microorganismos probablemente implicados, es posible hacer algunas generalizaciones.

En las sepsis de origen extrahospitalario, en pacientes que no han recibido tratamiento antibiótico durante el mes previo, una cefalosporina de tercera generación como la cefotaxima o la ceftriaxona abarcará la mayor parte de las bacterias aerobias o anaerobias facultativas posiblemente implicadas.

La adición de antibióticos más específicos, como cloxacilina o amoxicilina-ácido clavulánico en monoterapia, puede considerarse en las infecciones de piel y partes blandas, las infecciones osteoarticulares y en los pacientes adictos a drogas por vía parenteral o afectados de diabetes o insuficiencia renal crónica.

De igual forma, probablemente esté indicada la adición de clindamicina en todos los pacientes con sepsis grave de origen en la piel y el tejido subcutáneo. La adición de un fármaco activo contra anaerobios del grupo *Bacteroides fragilis*, tales como el metronidazol o la monoterapia con amoxicilina-ácido clavulánico o piperacilina-tazobactam, está indicada en toda sepsis con origen en una víscera hueca abdominal con peritonitis secundaria (incluidas las del tracto genital femenino) y en las infecciones necrotizantes de la piel que ocurren en la región perineal o genital.

Los mecanismos de resistencia de las bacterias anaerobias a los antibióticos betalactámicos es similar al de las bacterias aerobias, son la producción de betalactamasas, cambios en la proteínas fijadoras de penicilina y en la permeabilidad de la membrana externa de los betalactámicos. La inactivación del cloranfenicol puede producirse por reducción del cloranfenicol por la nitrorreductasa o por una acetiltransferasa producida de forma constitutiva. La resistencia a Metronidazol está mediada por una disminución en la nitrorreducción del compuesto al agente activo y se describió una transferencia mediada por plásmidos de resistencia al Metronidazol. Los mecanismos de eflujo también son importantes con ciertos fármacos.

La sensibilidad de las bacterias frente a los antibióticos nos hace elegir unos medicamentos u otros en función de la bacteria cultivada.

La administración previa de antibióticos, junto con el estado de salud del paciente, son los elementos decisivos que condicionan tanto la aparición de flora de sensibilidad menos predecible, ya presente en concentraciones bajas en las mucosas del propio enfermo, como el asentamiento en éstas de cualquier tipo de bacteria exógena y el posterior riesgo de que tales microbios causen infección.

La exposición a bacilos gramnegativos productores de betalactamasas cromosómicas inducibles, como *Enterobacter* spp., *Proteus* spp., *Citrobacter* spp., *Serratia* spp., *P. aeruginosa* y *Acinetobacter baumannii*, probablemente es común en cualquier entorno, pero la posibilidad de que se establezcan en un huésped determinado y causen infección es remota sin el concurso de la presión selectiva de los antibióticos y

la presencia de una enfermedad subyacente grave o la práctica de maniobras invasoras.

Todas estas circunstancias concurren de forma particularmente frecuente e intensa en la población hospitalizada, pero deben tenerse en cuenta en cualquier individuo afecto de sepsis grave, con independencia del lugar donde se haya adquirido la infección. De hecho, en los enfermos que no han recibido antibióticos, la flora previsible durante los primeros cinco a siete días del ingreso hospitalario es similar a la propia de los pacientes con infección extrahospitalaria y el tratamiento de la sepsis puede plantearse de manera similar.

Los pacientes que han recibido tratamiento antibiótico previo durante varios días, en particular si padecen enfermedades debilitantes y han permanecido en el hospital durante más de cinco días, deben ser tratados con un betalactámico antipseudomónico, como ceftazidima, cefepima, piperacilina-tazobactam o un carbapenémico (imipenem o meropenem).

Por su actividad anaerobica, piperacilina-tazobactam y los carbapenémicos están especialmente indicados en las sepsis de origen intraabdominal. En todos los pacientes con sepsis grave probablemente está indicada, además, la adición de un aminoglucósido (habitualmente amikacina) o una fluoroquinolona (ciprofloxacino). Estos antibióticos pueden ampliar el espectro antibacteriano, aportar actividad sinérgica contra los bacilos gramnegativos implicados, prevenir el desarrollo de resistencias y disminuir la liberación de endotoxina inducida por todos los betalactámicos distintos del imipenem .

La utilización de glicopéptidos debe reservarse para los enfermos con signos de infección en el catéter intravenoso y para aquellos que presenten infección de la herida quirúrgica o neumonía en entornos donde *S. aureus* resistente a la oxacilina sea endémico.

En los pacientes críticos hospitalizados durante periodos prolongados de tiempo (más de dos semanas) y que han recibido diversos antibióticos, así como en los neutropénicos, debe considerarse la posibilidad de infección fúngica diseminada cuando la sepsis no responda a la administración de antibacterianos en el plazo de tres a cinco días. En los pacientes críticos, dicha cobertura puede proporcionarse con fluconazol (siempre que no lo estén recibiendo de manera profiláctica), pero la amfotericina B continúa siendo el tratamiento empírico de elección en los neutropénicos <sup>(61-62)</sup>.

La mayoría de las bacterias anaerobias suelen ser sensibles a Amoxicilina-Clavulanico, Imipenem, Cloranfenicol, Clinafloxacin, Clindamicina, Metronidazol, Minociclina, Piperazilina- Tazobactam.

La sensibilidad más baja y por tanto deben de ser la última elección de tratamiento en caso de bacteriemia por anaerobios son: *Bacteroides fragilis*, a cefalosporinas de 3ª generación, ciprofloxacino, Penicilina G, Tetraciclina; *Prevotella*, a Ciprofloxacino y Tetraciclina; *Porphyromonas*, a Tetraciclina; *Fusobacterium* a Ciprofloxacino; *Peptostreptococcus*, a cefalosporinas de 3ª generación y Ciprofloxacino; *Clostridium Perfringens*, a Tetreacilinas.

A pesar de ello, ciertos estudios no han encontrado una relación significativa con el uso de tratamiento empírico adecuado <sup>(37,42)</sup>.

Durante la última década se han ensayado diversas estrategias terapéuticas destinadas a la neutralización de la endotoxina o los mediadores proinflamatorios como el TNF- $\alpha$ , la IL-1 y el óxido nítrico, el bloqueo de prostaglandinas o del factor activador de las plaquetas, el aumento de las defensas innatas con d-interferón o factores estimuladores de colonias y la supresión inespecífica de la respuesta inflamatoria mediante corticosteroides. Ninguna de estas medidas ha demostrado ser claramente efectiva en términos de reducción de la mortalidad.

Recientemente, la administración de proteína bactericida/permeabilizadora recombinante (una proteína catiónica leucocitaria que neutraliza la endotoxina y tiene actividad bactericida contra las bacterias gramnegativas) ha resultado eficaz para disminuir la frecuencia de amputaciones y mejorar el desenlace funcional en niños con sepsis meningocócica grave.

Por otro lado, la infusión de proteína C activada recombinante (un producto endógeno que promueve la fibrinólisis e inhibe la trombosis y la inflamación) ha demostrado reducir de forma significativa la mortalidad en los pacientes con sepsis grave <sup>(63-64)</sup>.

## **2.8. Profilaxis**

Como en todas las infecciones, la profilaxis adecuada disminuye notablemente la incidencia. En este tipo de bacterias, al ser de flora habitual del ser humano, es imprescindible seguir una serie de principios básicos en la práctica médica:

- Evitar los trastornos que producen reducción del potencial redox de los tejidos.
- Prevenir la introducción de anaerobios en heridas y cavidades corporales.
- Proteger contra toxinas; prevenir la diseminación metastásica.
- Evitar la reducción del potencial redox de los tejidos mediante desbridamiento y limpieza de heridas.
- Extracción de cuerpo extraño.
- Restablecimiento de una buena circulación.
- Buena técnica quirúrgica (evitar desvitalizar el tejido, mantener una buena irrigación, evitar la creación de espacio muerto, proveer de una hemostasia meticulosa, utilizar un cierre primario diferido cuando este indicado).
- Prevenir la introducción de anaerobios con limpieza, germicidas y agentes antimicrobianos.
- Prevenir la aspiración del contenido orofaríngeo o gástrico.
- Aislamiento del campo quirúrgico.
- Evitar el trabajo de parto prolongado.
- Técnica suave para endoscopia.

- Evitar los catéteres intravenosos en región inguinal.

La profilaxis antibiótica está establecida en determinados procedimientos como manipulaciones dentales para prevenir infecciones como la endocarditis. No todos los procedimientos quirúrgicos poseen una terapia antibiótica profiláctica establecida, por lo que ante las cirugías que más frecuentemente se asocian a las bacteriemias por anaerobios habría que personalizar la necesidad de tratamiento antibiótico profiláctico en cada paciente.

## ***Hipótesis y Objetivos***

### **3. HIPOTESIS Y OBJETIVOS**

#### **HIPOTESIS**

Existen multitud de estudios acerca de las patologías infecciosas y sobre las bacteriemias que es el tema que nos entraña, pero sobre las bacteriemias por anaerobios existen muy pocas publicaciones y apenas existen correlaciones entre factores clínico-epidemiológicos y pronóstico de la enfermedad.

A su vez, también resulta un tema interesante y muy útil en la práctica clínica habitual realizar un estudio que establezca las resistencias y sensibilidades antibióticas más habituales en el medio hospitalario, relacionándolo a la vez con la historia clínica del paciente, el foco infeccioso y la evolución del episodio clínico en el que se recoge el hemocultivo.

#### **OBJETIVOS**

Por todo ello y considerando los antecedentes bibliográficos que se han expuesto en la introducción, podemos resumir en tres los objetivos que se plantearon al inicio de la tesis.

1. Establecer una relación de las bacteriemias por gérmenes anaerobios con la situación basal del enfermo y sus factores predisponentes. Para poder sospechar este tipo de infecciones y realizar tratamiento profiláctico o empírico adecuado.

2. Identificar los gérmenes anaerobios que más frecuentemente aparecen causando la bacteriemia por anaerobios.
3. Estudiar el tratamiento utilizado de forma empírica, determinando la frecuencia en la que se considera un tratamiento efectivo y que coincide posteriormente con el antibiograma del germen.
4. Analizar las resistencias a antibióticos que más frecuentemente presentan los gérmenes cultivados.
5. Valorar la utilidad y representatividad de determinados índices de gravedad y comorbilidad y analizar el valor pronóstico y la aplicabilidad que pueden tener con su interpretación en la práctica clínica.

## ***Materiales y métodos***

## **4. MATERIALES Y MÉTODOS**

### **4.1. *Población de estudio***

La población de estudio es recogida dentro del Hospital Clínico San Carlos. Se trata de un hospital de tercer nivel de Madrid, que cuenta con más de 5000 profesionales, siendo el principal centro de referencia en la formación de profesionales sanitarios de la Universidad Complutense de Madrid. El hospital consta de 929 camas operativas, 214 consultas y 31 quirófanos, y una actividad de 35871 altas anuales, 38147 intervenciones quirúrgicas y 54489 tratamientos de Hospital de día.

### **4.2. *Selección de la muestra***

No existen criterios de no inclusión ni de exclusión en el estudio.

La selección fue una muestra de conveniencia en la cual los sujetos entraban inmediatamente tras confirmarse el resultado positivo por hemocultivo, sin necesidad de un proceso de aleatorización, ya que se trata de un estudio observacional.

No se realizó cálculo del tamaño muestral dado que el interés es el curso natural de la patología estudiada y la oportunidad de establecer un registro continuo clínico para poder definir una cohorte multipropósito.

### **4.3. *Recogida de muestras***

Las muestras sanguíneas son el origen del trabajo. Se trata de los hemocultivos recogidos a los pacientes durante su ingreso hospitalario en los que haya crecido una bacteria anaerobia.

Los hemocultivos son muestras sanguíneas recogidas a pacientes ingresados que presenten temperatura corporal termometrada mayor de 37,8° C. Para las muestras sanguíneas se extraen muestras sanguíneas en el momento en que se toma la temperatura y se confirma la fiebre, se extrae muestra sanguínea que se divide en 2 fracciones de 5 ml y se introducen en 2 frascos de 50 ml cada uno, uno con un medio de crecimiento para aerobios y el otro con medio de crecimiento para anaerobios.

Tras la confirmación del crecimiento de bacteria anaerobia en el medio de cultivo, el Servicio de Microbiología del Hospital se pone en contacto con nosotros que analizamos la historia clínica del paciente.

#### **4.3.1. Hemocultivos incluidos**

Para el estudio se incluyen sólo las bacteriemias por anaerobios consideradas significativas, definiendo como tales aquellas en las que se aisló una bacteria anaerobia verdadera en al menos un hemocultivo obtenido por venopunción procedente de un paciente con signos y síntomas clínicos de infección.

### **4.3.2. Tiempo de recogida**

El tiempo de recogida del estudio ha sido el período comprendido desde mayo de 2012 a abril de 2014, ambos incluidos.

## **4.4. Variables de la base de datos**

### **4.4.1. Variables cualitativas**

#### **4.4.1.1. Del paciente**

- Datos de la edad y sexo.
  
- Las enfermedades de base del paciente:
  - Inmunodepresión.
  
  - Patologías del tracto gastrointestinal, incluidas cirugías recientes.
  
  - Patologías del tracto urológico.
  
  - Patología del tracto ginecológico.

- Enfermedades vasculares donde se incluyen insuficiencia venosa y trombosis vasculares previas.
- Diabetes mellitus.
- SIDA.
- Enfermedades pulmonares crónicas o infecciones pulmonares recientes.
- Cardiopatías.
- Insuficiencia renal.
- Tratamientos inmunosupresores previos: antibiótico, citostáticos, corticoideo o radioterápico previo.

#### **4.4.1.2. Del cuadro clínico**

- Presencia de fiebre, sepsis, shock séptico o neumonía en el paciente después de la positividad del hemocultivo. Definiendo como tal:
  - **Sepsis:** SRIS (Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica) >2 + infección: Temperatura corporal >38º o <36ª; Frecuencia cardiaca >90 lpm; frecuencia respiratoria >20rpm o hiperventilación con PaCO<sub>2</sub> < 32mmHg en aire ambiental;

leucocitos  $>12000/l$  o  $<4000/l$  o  $>10\%$  células inmaduras (en ausencia de otras causas conocidas).

○ **Shock séptico:**  $\geq 2$  criterios de sepsis + inestabilidad hemodinámica (uno o ambos criterios):

▪ Presión sistólica media  $<60\text{mmHg}$  (ó  $<80\text{mmHg}$  si el paciente es hipertenso de base), a pesar de una correcta fluidoterapia.

▪ Mantener la presión sistólica media  $>60\text{ mmHg}$  (ó  $<80\text{ mmHg}$  si el paciente es hipertenso de base) requiriendo dopamina  $>5\text{mcg/kg}$  por minuto, norepinefrina  $<0.25\text{ mcg/kg}$  por minuto, o epinefrina  $<0.25\text{ mcg/kg}$  por minuto a pesar de una correcta restitución de fluidos.

○ **Neumonía:** clínica de neumonía que se evidencia radiológicamente.

• Se analiza el foco infeccioso teniendo en cuenta las manipulaciones y cirugías previas junto con la clínica y sintomatología:

○ Foco abdominal, analizando la sintomatología abdominal, manipulaciones como colonoscopias y cirugías recientes.

○ Foco urológico, con sintomatología, manipulaciones como resecciones transuretrales, litotricias y colocación de catéter y cirugías.

- Foco ginecológico, sintomatología, manipulaciones como exploraciones invasivas, partos, cesáreas y cirugías.
  - Foco vascular teniendo en cuenta cirugías vasculares, cateterismos y colocación de prótesis valvulares.
  - Foco de piel y tejidos blandos, con heridas y cirugías.
  - Se analizaron otros focos menos frecuentes como el sistema nervioso central, válvulas cardíacas y articulaciones.
- Fecha del ingreso y fecha de alta, junto con la fecha de recogida del hemocultivo, evaluando la adquisición de la infección como intrahospitalaria (si aparece tras >48 horas desde el ingreso hospitalario o <48 horas desde el alta) y, extrahospitalaria (>48 horas antes del ingreso); y registrando el servicio en el que se encontraba el paciente cuando se extrajo el hemocultivo, dividiéndolo en médico (que incluyó Urgencias), quirúrgico, oncohematología y UCI.

#### **4.4.1.3. Tratamiento utilizado**

- Tratamiento utilizado: empíricamente (antes de obtener el resultado del hemocultivo) y según el antibiograma, analizando si se utilizó en monoterapia o politerapia, así como la fecha de instauración de un

tratamiento adecuado (considerando aquel del antibiograma), y si este fue elegido empíricamente.

#### **4.4.1.4. Evolución de la clínica**

- Alta
- Éxito.

#### **4.4.2. De la bacteria anaerobia**

##### **4.4.2.1. Bacteria causante**

- La bacteria causante, registrando el nombre de la bacteria que creció en el hemocultivo y si este fue monomicrobiano o polimicrobiano.

##### **4.4.2.2. Antibiograma**

- Antibiograma (sensibilidad o resistencia): Amoxicilina-clavulánico, Imipenem, Piperacilina-Tazobactam, Clindamicina, Metronidazol, Tigeciclina u otros.

#### **4.4.3. Índices Pronósticos**

En correlación con los factores pronósticos se han utilizado los siguientes índices para la valoración pronóstica de bacteriemias: el índice de Pitt, escala de comorbilidad de Charlson y sistema de puntuación fisiológica Possum.

##### **4.4.3.1. Índice de Pitt**

Se calcula en base a la temperatura, el nivel de conciencia, y las funciones circulatoria (tensión arterial) y respiratoria del paciente (necesidad de ventilación mecánica). Todos estos parámetros son reflejo de la respuesta inflamatoria sistémica a la infección, que se relaciona directamente con la mortalidad.

Valores >8 en la suma de los resultados de los parámetros anteriores, indican un aumento de la mortalidad.

Tabla 1: Índice de gravedad de bacteriemia de Pitt

<b>ÍNDICE DE GRAVEDAD DE BACTERIEMIA DE PITT</b>	<b>PUNTUACIÓN</b>
<b>TEMPERATURA</b>	
< 35°C	2
35,1-36 °C	1
36,1-38,9 °C	0
39-39,9 °C	1
>40 °C	2
<b>TENSIÓN ARTERIAL</b>	
Caida de 30 mmHg en la TAS o de 20 mmHg en la TAD	2
Drogas vasoactivas	2
TAS<90	2
<b>VENTILACIÓN MECÁNICA</b>	
PARADA CARDIACA	4
<b>ESTATUS MENTAL</b>	
Alerta	0
Desorientado	1
Estuporoso	2
Coma	4

#### **4.4.3.2. Escala de comorbilidad de Charlson**

Índice de comorbilidad diseñado para predecir la mortalidad a largo plazo (1 año) en función de las patologías crónicas asociadas: 0- 1puntos: ausencia de comorbilidad; 2 puntos: comorbilidad baja; >3 puntos: comorbilidad alta.

La predicción de la mortalidad en seguimientos cortos (<3 años), se corresponde con:

- Índice de 0: 12% mortalidad/año
- Índice de 1- 2: 26%
- Índice de 3-4: 52%
- Índice >5: 85%

Tabla 2: Escala de comorbilidad de Charlson

<b><u>ESCALA DE COMORBILIDAD DE CHARLSON</u></b>	<b><u>PUNTUACIÓN</u></b>
Infarto de Miocardio	1
Enfermedad coronaria	1
Insuficiencia cardiaca congestiva	1
Enfermedad vascular periférica	1
Enfermedad cerebrovascular	1
Hipertensión arterial	1
Enfermedad tromboembólica	1
Arritmia	1
Alcoholismo	1
Demencia	1
EPOC	1
Enfermedad del tejido conectivo	1
Úlcus péptico	1
Hepatopatía leve	1
Diabetes mellitus sin afectación de órganos diana	1
Hemiplejía	2
Enfermedad renal moderada-severa	2
Diabetes con afectación de órganos diana	2
Tumor sin metástasis	2
Leucemia	2
Linfoma	2
Enfermedad hepática moderada o severa	3
Tumor sólido con metástasis	6
SIDA	6

#### **4.4.3.3. Sistema de puntuación fisiológico POSSUM**

(Physiological and Operative Severity Score for the enumeration of Mortality and Morbidity): Utilizado para predecir la mortalidad y la morbilidad específicamente en pacientes quirúrgicos.

Consta de 2 tipos de variables:

- Variables fisiológicas (12-88 puntos): son 12 variables que incluyen signos y síntomas cardiopulmonares, determinaciones de hemograma y bioquímica y alteraciones electrocardiográficas, que se obtienen antes de la intervención quirúrgica.
- Variables quirúrgicas: son 6, divididas en 4 puntuaciones que crecen exponencialmente (1, 2, 4 y 8), que se obtienen tras la intervención quirúrgica.

Si alguna variable no puede ser recogida, se le asigna un valor de 1.

Una vez que se obtienen las puntuaciones, se calcula el riesgo predicho de mortalidad y morbilidad, usando distintas ecuaciones.

Tabla 3: Sistema de puntuación fisiológico de POSSUM

<u>POSSUM</u>	<u>PUNTAJE</u>	<u>FISIOLÓGICO</u>		
Variable		2	4	8
Edad		61-70	>71	
Signos cardiacos	Normal	Digitálicos	Edema	PVC aumentada
Rx tórax	Normal		Corazón límite	Cardiomegalia
Respiratorios	Normal	D. de esfuerzo	D. límite	Disnea de reposo
Rx tórax	Normal	EPOC leve	EPOC mod	Otro
TAS mmHg	110-130	131-170	>171 o 90	>89
Fc	50-80	81-100/40-49	101-120	>121 o < 39
Escala de Glasgow	15	14	9-11	<8
BUN	< 7,5	7,6-10	10,1-15	>15,1
Sodio	>136	131-135	126-130	<125
Potasio	3,5-5	3,2-3,4/5,1-5,3	1,9-3/5,4-5,9	<2,8 o >6
Hemoglobina	13-16	11-12/16-17	10-11/17,1-18	< 9,9 o >8,1
Leucocitos	4000-10000	10,1-20/3,1-3,9	>20,1/< 3000	
ECG	Normal		Fibrilación auricular	Otros

Abreviaturas: PVC= Presión venosa central

D.= Disnea

BUN= Nitrógeno ureico en sangre

ECG= Electrocardiograma

Fc= Frecuencia Cardíaca

TAS= Tensión arterial sistólica

EPOC= Enfermedad pulmonar obstructiva crónica

Rx tórax= Radiografía de tórax

#### ***4.5. Selección de la técnica de recogida de datos, codificación/tabulación de los datos y análisis estadístico***

La información se recogió mediante la búsqueda en el registro de las historias clínicas de los pacientes en los que se documentaron bacteriemias por anaerobios.

Se recogían todos los nuevos hemocultivos positivos para anaerobios durante el período comprendido entre mayo de 2012 y abril de 2014, notificados día a día por el servicio de Microbiología Clínica del hospital, los cuales fueron recogidos en una tabla específica para el estudio en formato de la base de datos de Microsoft Access.

Las variables cuantitativas se representaron directamente con el valor numérico obtenido. Las variables dicotómicas de presencia/ausencia de la característica como 1=sí, 2=no. Las variables cualitativas de varias categorías en orden ascendente a partir del 1. Se adscribieron los valores numéricos marginales a cada categoría de respuesta en el protocolo.

Partiendo de un tamaño de 62 episodios de bacteriemias en un total de 59 pacientes, se describieron las variables cuantitativas con la mediana y el rango intercuartílico, debido a la asimetría de su distribución, exceptuando la edad, la cual se describió con su media y desviación estándar.

Las variables cualitativas se representaron con su distribución de frecuencias en base a un diagrama de sectores (incluyendo porcentajes).

- Se evaluó la asociación entre variables cualitativas con el test de  $\chi^2$ .

- Se analizó en este estudio el comportamiento de las variables cuantitativas por el test de Kruskall Wallis al no ajustarse las variables cuantitativas a una distribución normal

Como herramientas para realizar el análisis estadístico se utilizó el paquete informático SPSS 15.0.

#### **4.6. *Consideraciones éticas***

Se ha garantizado la confidencialidad de los datos refiriendo tan solamente el número de historia de los pacientes y asignándole a cada uno un valor numérico ordinal en función del orden de inclusión en el estudio, con el fin de generar una base de datos disociada.

Además se realizó, según lo establecido en la Ley Orgánica 15/1999 de 13 diciembre de Protección de Datos de Carácter Personal.

#### **4.7. *Limitaciones del estudio***

La principal limitación del estudio resultó ser la escasa representatividad de la muestra, ya que nos encontramos ante un tamaño muestral pequeño debido a la baja frecuencia que las bacteriemias por anaerobios causan en nuestro medio.

Esta limitación, que afecta a la precisión de las estimaciones, no afecta a la validez de los resultados, dado que la población evaluada es toda la posible dentro de las fechas del estudio. Por esta razón la validez interna y externa de los resultados está asegurada aunque sea poco precisa. Eso implicó que la mayoría de las asociaciones realizadas al final del estudio no diesen un valor  $p$  estadísticamente significativo.

A su vez uno de nuestros pacientes sufrió durante su estancia cuatro episodios de bacteriemia por anaerobios (siendo todos ellos distintos ), lo que ha supuesto un sesgo de repetición de datos que solo afectaría a las variables de paciente pero no a las de episodio dado que son propias de él.

Aunque se trata de un estudio prospectivo, la recopilación de datos de cada episodio resultó compleja y dependiente de que el médico que realizó la historia clínica en ese momento recogiese todos los datos de forma correcta (tratamiento utilizado, sintomatología del paciente y antecedentes personales).

## ***Resultados***

## **5. RESULTADOS**

A lo largo de los 23 meses de recogida de muestras, se obtuvieron 62 hemocultivos para anaerobios, descartándose desde la recogida de la historia clínica aquellas muestras que fueron interpretadas por los microbiólogos como contaminación.

Dentro de los hemocultivos, en algunas ocasiones crecieron las bacterias en dos hemocultivos y en otras en un sólo hemocultivo. No se ha realizado la relación entre el crecimiento en una o dos muestras ya que se excluyeron desde el principio las muestras en las que crecía una bacteria anaerobia por contaminación al recoger la muestra sanguínea.

### **5.1. *Características del medio hospitalario***

#### **5.1.1. Fecha**

Desde mayo de 2012 hasta abril de 2014 incluidos. No se ha realizado análisis estadístico de las fechas ya que no se trata de una infección con influencia estacional.

### 5.1.2. Servicio médico

Los servicios médicos más frecuentes en los que se recogieron los hemocultivos fueron los servicios de especialidades médicas, con un 45,2%. Probablemente, son los más frecuentes porque en este grupo se incluyen los recogidos en urgencias, seguido de la UCI, con un 27,2%, después están los servicios quirúrgicos, con un 17,7% y finalmente los servicios de oncología y hematología, que se han unido en la estadística y suponen el 9,7% del total.

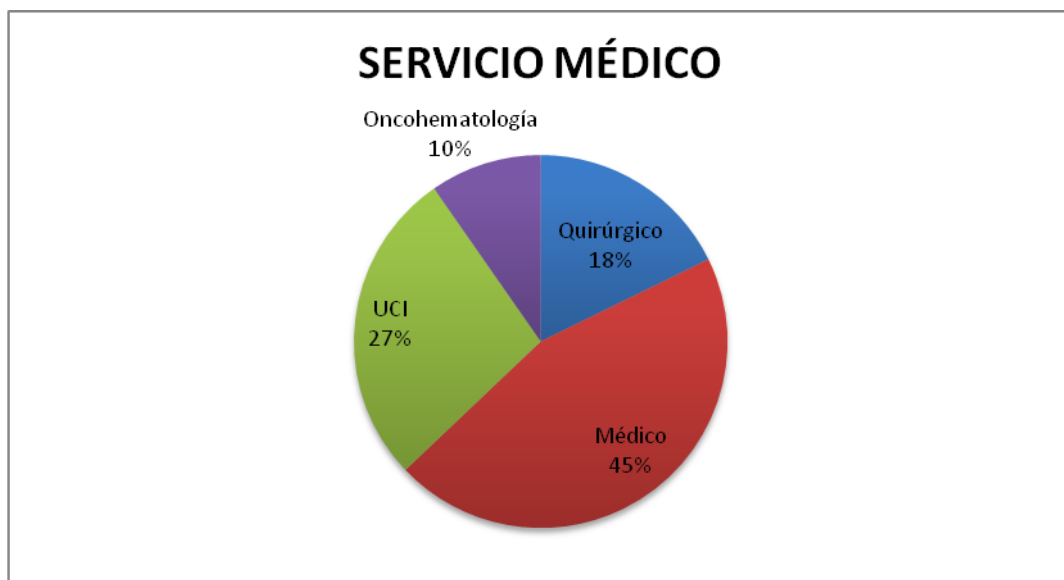


Figura 1: Servicio Médico

Dentro de los servicios médicos se analizó el porcentaje de mortalidad asociado a cada uno de ellos, obteniendo un 0% de mortalidad en los servicios quirúrgicos, un 11,5% en los servicios médicos, un 64,7% en los servicios de cuidados intensivos y un 16,7% en los oncohematológicos.

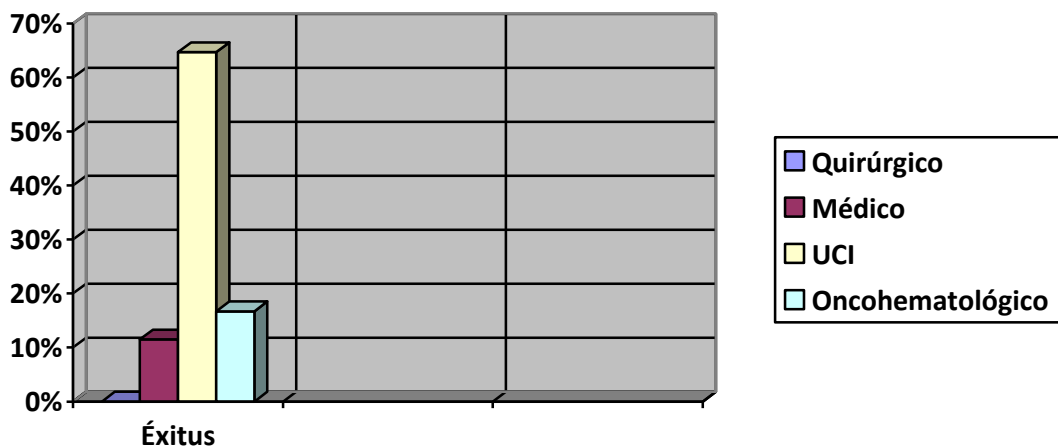


Figura 2: Mortalidad según el Servicio Médico

## 5.2. Características del paciente

### 5.2.1. Edad

Para la edad se han establecido una serie de intervalos, siendo el intervalo de edad más frecuente en este tipo de cuadros el que comprende entre 71-85 años, con un 48%, seguido del intervalo de 51-70, con un 31%, los mayores de 86 años, con un 11%, el intervalo de 31-50 años, con un 8 % y finalmente, con un 2%, los menores de 30 años.

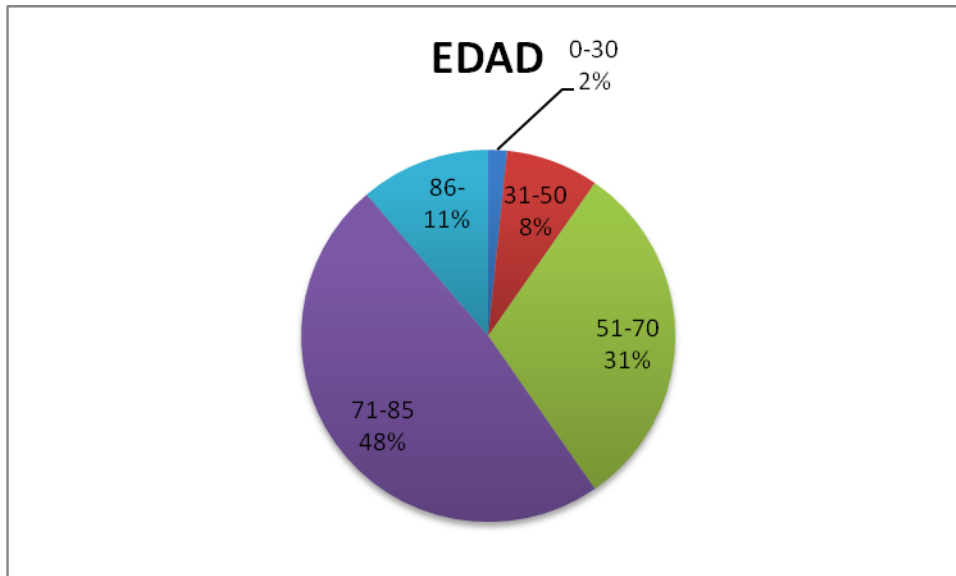


Figura 3: Grupos de edad de los pacientes

### 5.2.2. Sexo

Se obtuvo un porcentaje del 38,7% de mujeres y 61,3 % de varones.

### 5.2.3. Enfermedades de base

Dentro de las enfermedades de base la más frecuente ha sido la cardiopatía con un 43,55%, probablemente porque dentro de este grupo se incluye la hipertensión arterial, que es una enfermedad muy prevalente en la sociedad, seguida de las neoplasias con un 27,4% y la diabetes Mellitus con un 27,4%. También, en todos los casos de diabetes Mellitus, éstas fueron tipo 2. Seguidamente aparecen las patologías

vasculares o cirugías vasculares previas con un 25,8%, la inmunodepresión con un 22,6%, la insuficiencia renal con un 19,4%, la cirugía abdominal reciente se presentó en el 14,5% al igual que el tratamiento con quimioterapia previo que suponía un 14,5%, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica apareció en un 12,9%, la cirugía urológica previa apareció en un 11,3%, y finalmente el último parámetro de enfermedades de base del paciente analizado fue el SIDA, con un solo paciente que suponía el 1,6%.

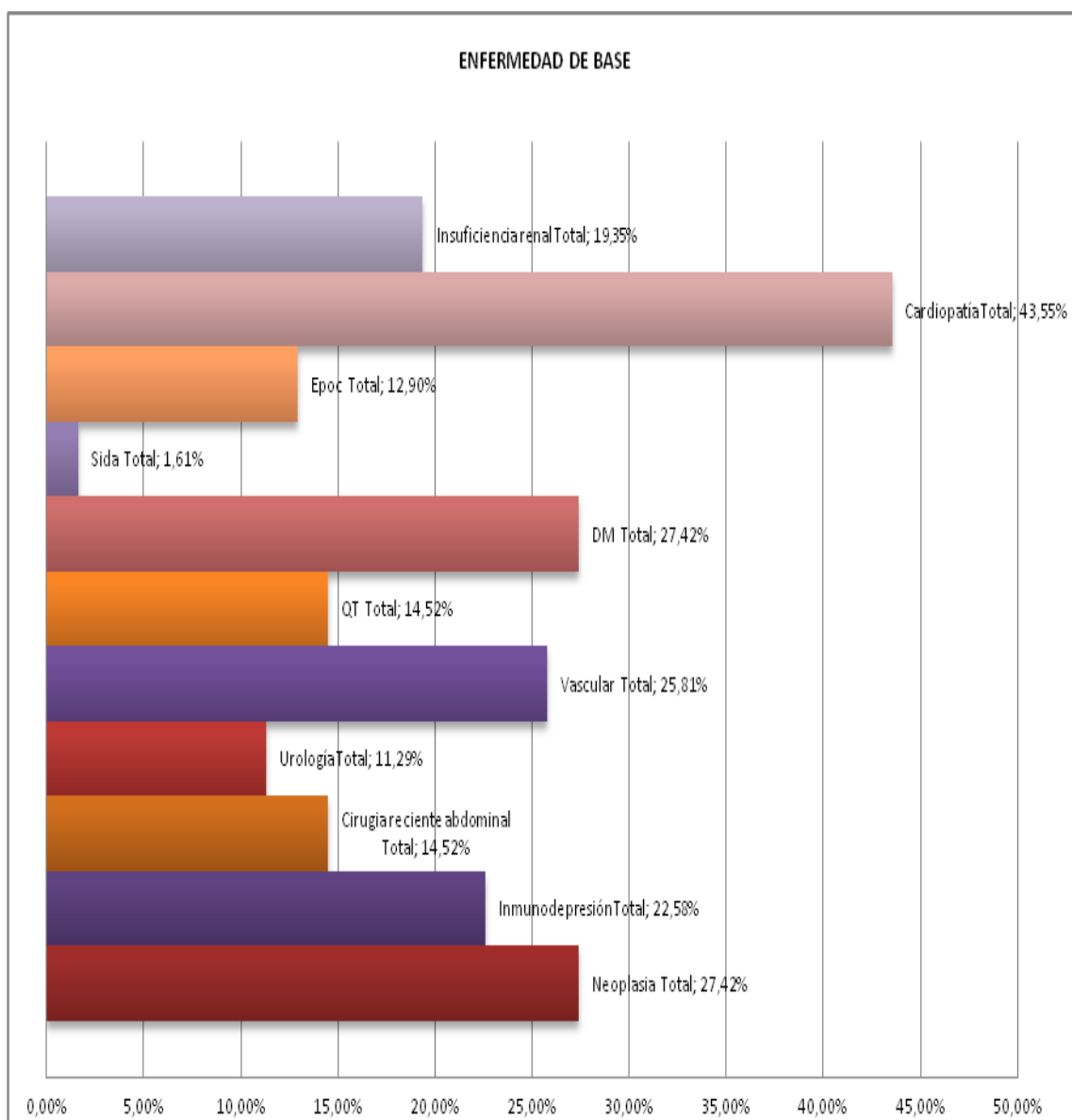


Figura 4: Enfermedad de base

En el análisis estadístico no se asoció mayor mortalidad con los factores de riesgo en general.

Apareció un elevado porcentaje de pacientes con antecedentes de cirugía vascular con alto índice de mortalidad. Del grupo de pacientes con este antecedente el 50% fallecieron, mostrando una  $R=2,8$ .

También se obtuvo una chi-cuadrado de 0,05 para la relación entre pacientes con antecedentes de quimioterapia y el aumento de mortalidad.

Los pacientes con antecedentes de cardiopatía presentaban una chi-cuadrado de 0,004.

Los pacientes con antecedentes de EPOC presentaron una  $R=1,59$ .

#### **5.2.4. Tratamiento previo**

Alguno de los pacientes había tomado, previamente a la recogida del hemocultivo, tratamientos que pueden influir en su sistema inmune y por eso es importante analizarlos.

Un 31,7% habían recibido tratamiento antibiótico por diferentes cuadros infecciosos previos a la fiebre que produjo la recogida del hemocultivo. Un 14,8% había tomado fármacos citostáticos por diferentes enfermedades oncológicas o autoinmunes. Un 8,3% habían tomado previamente corticoides y un 4,9% había recibido Radioterapia.

La relación entre la clínica y los tratamientos previos demostraba que:

- Entre los pacientes tratados previamente con antibióticos, un 57,9 % presentaron un cuadro de sepsis, un 84,2 % presentaron neumonía y un 78,9 % presentaron un cuadro de shock séptico.
- Entre los pacientes tratados previamente con citostáticos, un 55,6 % presentaron sepsis, un 88,9 % presentaron shock séptico con una  $R=1,18$  y un 88,9 % presentaron neumonía.
- Entre los pacientes tratados con radioterapia previamente, un 33,3 % presentaron sepsis, un 66,7 % presentaron shock séptico y un 66,7 % presentaron neumonía.
- Entre los pacientes tratados previamente con corticoides, un 80 % presentaron sepsis, un 60 % presentaron shock séptico y un 40 % presentaron neumonía.

En relación a la asociación entre la mortalidad y los tratamientos previos, se objetivó que, en los pacientes tratados previamente con antibióticos, fallecieron el 5,9 %. Entre los tratados con citostáticos, fallecieron el 22 %. Entre los que habían recibido corticoides, fallecieron el 25 %. Entre los que habían recibido radioterapia fallecieron el 66,7 %, existiendo una  $R=3$  para los pacientes con antecedentes de radioterapia.

### **5.3. Características de episodio clínico**

### 5.3.1. Adquisición

El 41% de las muestras recogidas fueron de adquisición en el medio hospitalario, se recogieron después de llevar 48h ingresado o con un ingreso reciente, y el 59% fueron de adquisición extrahospitalaria, la mayoría de éstos se recogieron en urgencias.

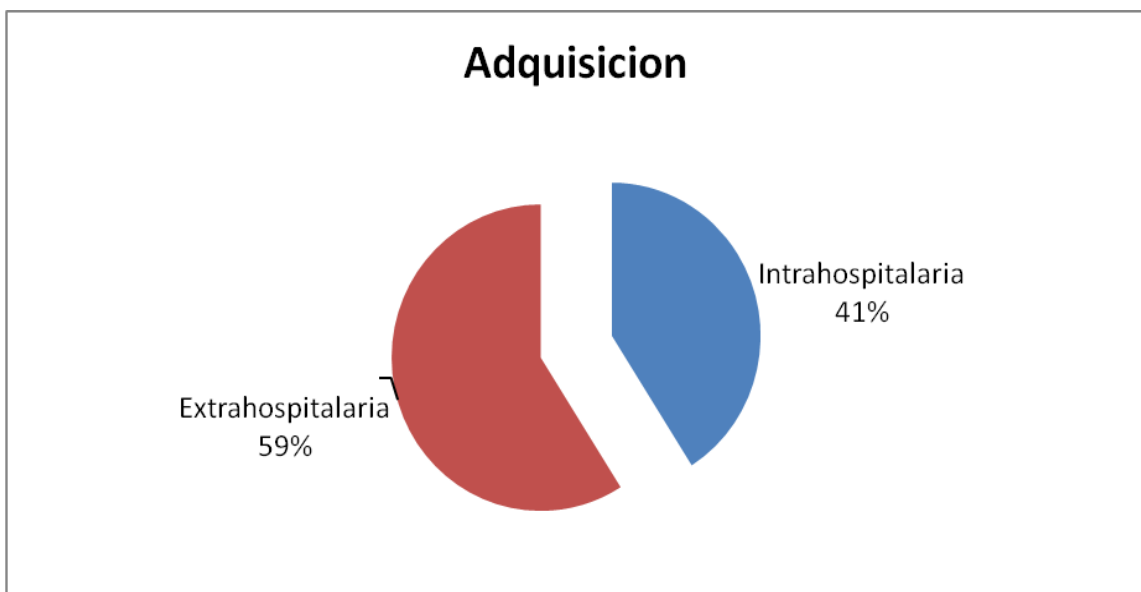


Figura 5: Adquisición

Existe mayor mortalidad en los casos de pacientes con adquisición intrahospitalaria, entre los cuales se observó una mortalidad del 32 %, siendo la mortalidad en los de adquisición extrahospitalaria del 21,2 %.

### 5.3.2. Foco infeccioso

El origen de la infección fue muy diverso, considerándose el 38,7% de foco abdominal, el 29% con origen en la piel, el 12,9% de foco urinario, el 9,7% con foco respiratorio, el 6,5% con foco en el aparato locomotor, siendo tanto foco óseo como articular, en el 4,8% fueron de foco endovascular o endocarditis, y llama la atención que en el 12,9% no se encontró el origen de la infección, catalogándose como foco desconocido.

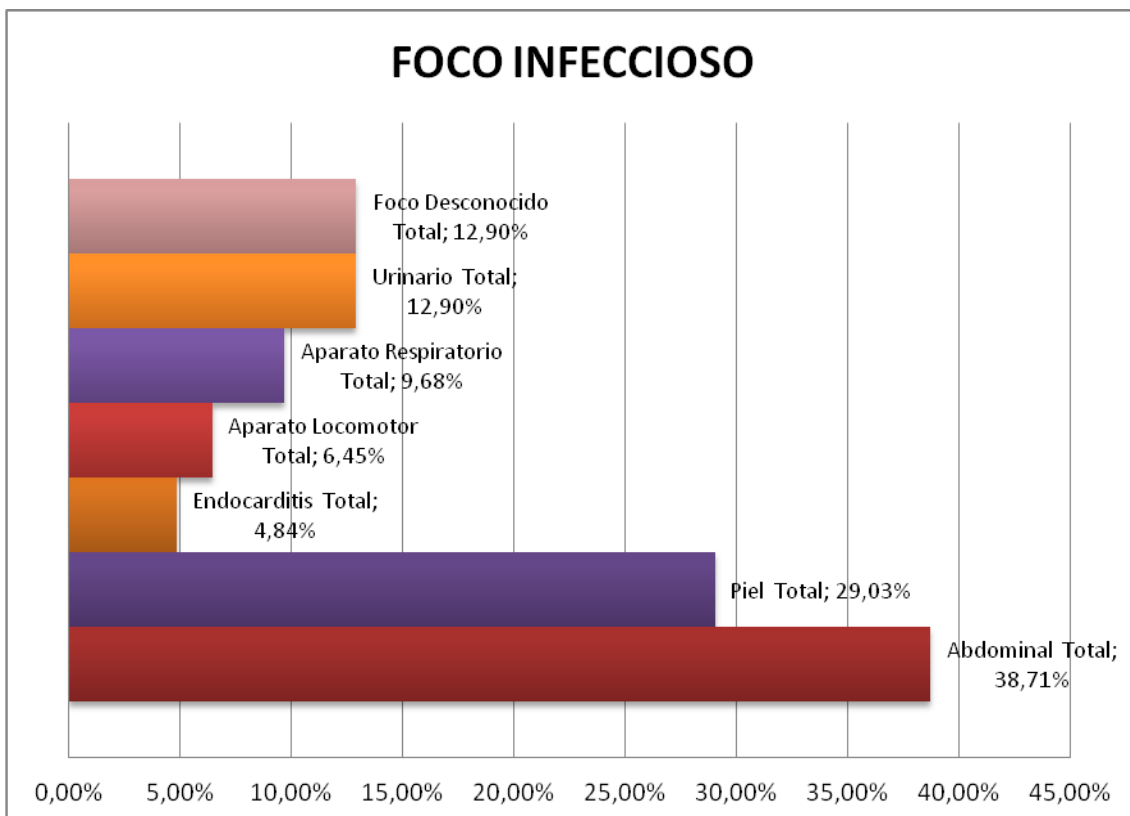


Figura 6: Foco Infeccioso

La relación entre el foco infeccioso y la mortalidad fue del 22,7 % en foco abdominal, 38,9 % en foco cutáneo, 33,3 % en endocarditis, 25 % en el aparato locomotor, 33,3 % en foco respiratorio y 0 % en foco desconocido y foco urinario.

Se evidencia que existe un riesgo aumentado con una  $R=1,9$  para sufrir un desenlace mortal en los pacientes con foco infeccioso cutáneo.

### **5.3.3. Clínica**

Se recogió la clínica de evolución del paciente durante el cuadro infeccioso originado por la bacteria anaerobia, dividiéndose en los cuadros en los que únicamente apareció fiebre que suponen el 75,4%, los casos en los que además de la fiebre el paciente cumplía criterios de sepsis que son el 36%, y los que además de criterios de sepsis presentaron inestabilidad hemodinámica, catalogándose estos como shock séptico que fueron el 23%.

Además, se analizó el cuadro de infección respiratoria asociado, ya que se trata del cuadro infeccioso a nivel hospitalario más frecuente, estando la neumonía presente en el 14,8 % de los casos.

Se ha objetivado una relación entre la adquisición de la infección y la evolución clínica en la que se ha visto que:

- Un 81,8 % de las sepsis fueron de adquisición extrahospitalaria.
- Un 57,1 % de los cuadros de shock séptico fueron de adquisición intrahospitalaria.
- Un 33,3 % de las neumonías fueron de adquisición intrahospitalaria.

Al analizar el cuadro clínico con la mortalidad, se objetivó que:

- Los pacientes que sólo habían presentado fiebre fallecían en un 11,6 % de los casos.
- Los pacientes que habían presentado sepsis fallecían en un 20 % de los casos.
- Los pacientes que habían presentado shock séptico fallecieron en un 69,2 % de los casos, con una R=6,2.
- Los casos que asociaban procesos neumónicos tenían una mortalidad del 37,5 %, con una R=1,7.

#### **5.3.4. Evolución**

Para medir la evolución del episodio clínico lo que se analizó fue la mortalidad durante el ingreso en el que se produjo la infección por anaerobios que supuso el 25,4%, por lo que los pacientes que evolucionaron favorablemente y se fueron de alta hospitalaria, tanto a domicilio como a otros centros médicos, fueron el 74,6%.

Al analizar la mortalidad en relación con el sexo se objetivó que existe mayor mortalidad en los hombres con un 26,3% con respecto a las mujeres con un 23,8%. Esta relación demostró tener un valor estadísticamente significativo con una chi cuadrado de 0,045. Existiendo una R=1,1 para los hombres ante el riesgo de fallecer si padecen una bacteriemia por anaerobios.

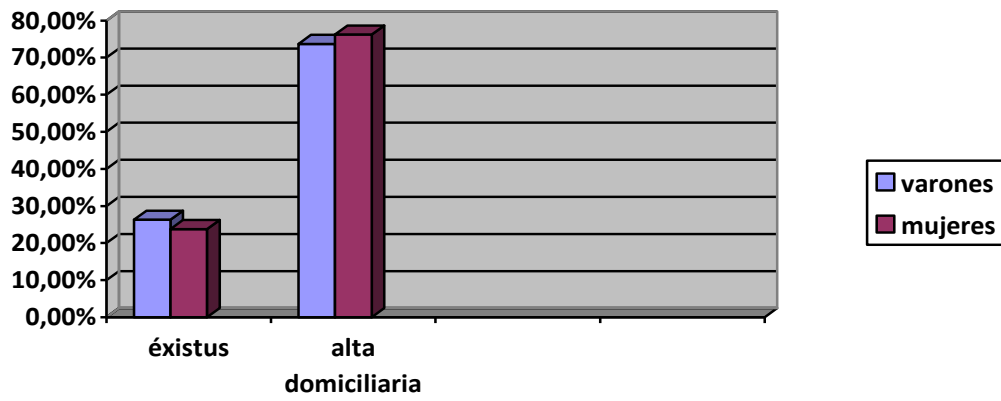


Figura 7: Evolución

## 5.4. Características de las bacterias

### 5.4.1. Bacterias anaerobias más frecuentes

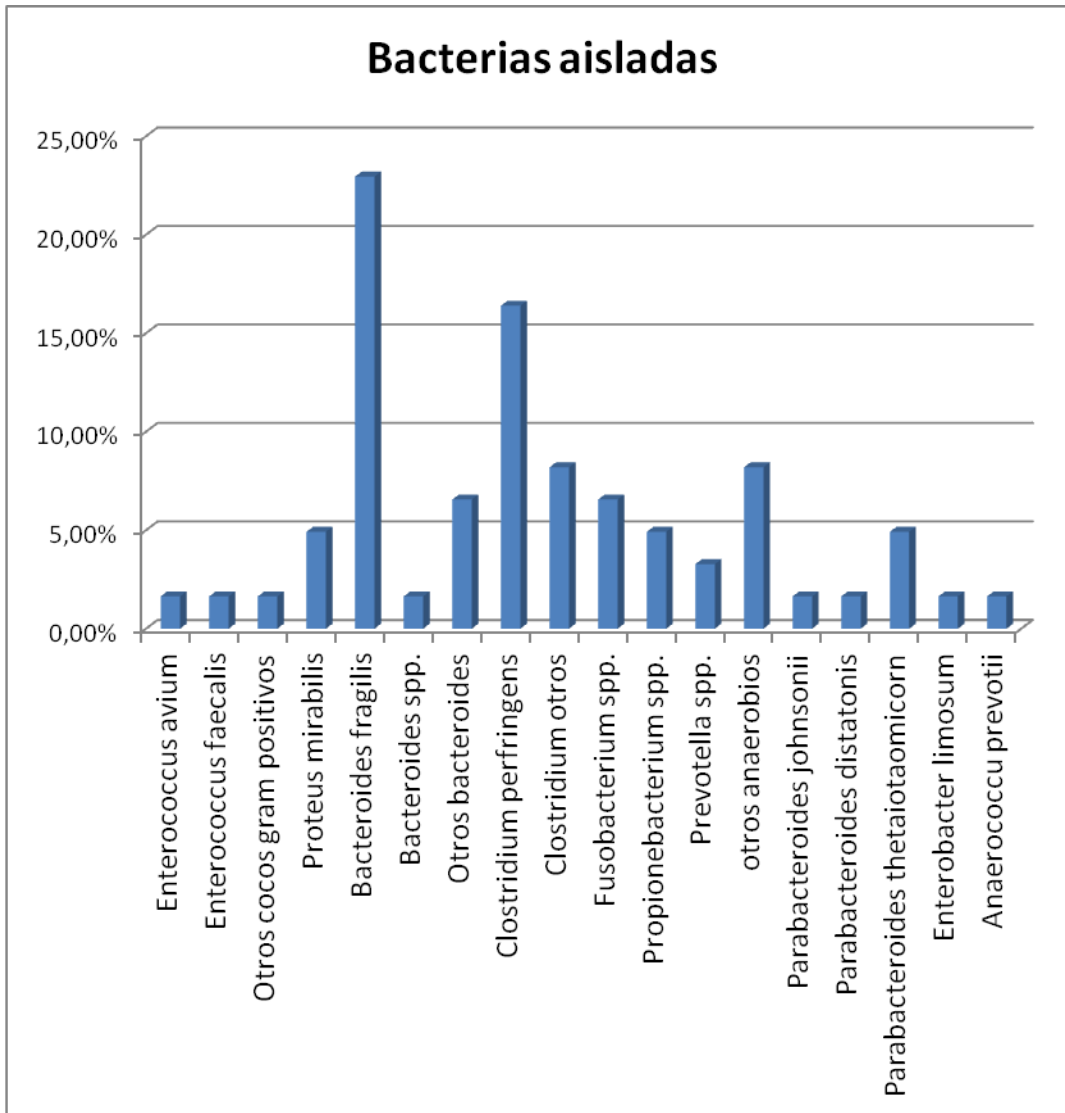


Figura 8: Bacterias recogidas

Las bacterias anaerobias más frecuentes han sido: *Bacteroides fragilis* con un 22,6% del total de los hemocultivos recogidos, seguida de *Clostridium perfringens* con un 16,1%, el 8,1% de las muestras han sido de diferentes tipo de *Clostridium* que se han agrupado como otros *Clostridium* dado el escaso número de cada uno. El 6,5% fueron provocadas por *Fusobacterium* spp, el 4,8% fueron provocados por *Proteus mirabilis* y

otro 4,8% por *Propionebacterium* spp y otro 4,8% por *Bacteroides Thetaiotaomicorn*, y finalmente *Prevotella* spp con un 3,2%.

El resto de las bacterias aisladas fueron sólo en un hemocultivo y aparecieron multitud de especies como: *Enterococcus avium*, *Enterococcus faecalis*, *Parabacteroides Johnsonii*, *Parabacteroides distatonis*, *enterobacterium Fusobacterium necrophorum*, *Anaerococcus prevotii*, *Peptostreptococcus asaccharolyticus*, *Clostridium tertium*, *Propionimicrobium lymphophilum*, *Abiotrophia defectiva* y *Anaerococcus prevotii*.

Al relacionar los tratamientos previos con las bacterias más frecuentes se ha objetivado que:

- En un 26,3 % de los casos de infección por *Bacteroides fragilis* se había tenido tratamiento antibiótico previamente.
- En un 33,3 % de infecciones por *Clostridium perfringens* y un 22,2 % del grupo "Otros Clostridium" habían recibido tratamiento con citostáticos.
- En un 66,7 % de infecciones por *Clostridium perfringens* habían recibido tratamiento con radioterapia previamente.

Al relacionar las bacterias con la clínica más frecuente se ha objetivado que:

- El 36,4 % de cuadros de sepsis es provocado por *Bacteroides fragilis*, seguido del 13,6 % que provocan *Clostridium perfringens* y el 13,6 que provocan otros bacteroides.

- El shock séptico apareció en un porcentaje de los casos del 14,3 %, siendo este porcentaje igual para las bacterias o grupos de bacterias Bacteroides fragilis, Otros Bacteroides, Otros Clostridium y Bacteroides Thetaiotaomicorn,.
- Un 0 % de las infecciones por Clostridium perfringens evolucionaron a shock séptico.

El análisis entre los tipos de bacterias y la mortalidad demuestra que existe una mortalidad más elevada en las infecciones provocadas por Bacteroides fragilis, con un 14,3 %, Clostridium perfringens, con un 25 %, Bacteroides Thetaiotaomicorn, con un 66,7 % y el grupo de otros Clostridium, con un 40 %.

#### **5.4.2. Realización de antibiograma**

Se realizó antibiograma en el 98,3% de los casos. En un caso no se realizó y hubo tres historias de las que no pudo conseguirse el antibiograma.

#### **5.4.3. Sensibilidad antibiótica**

Para cada una de las muestras de hemocultivos se realizó un antibiograma en el que determinaron la sensibilidad o resistencia de la bacteria reclutada ante los 6 antibióticos que normalmente se utilizan en infecciones por anaerobios.

Tras el análisis de estos antibiogramas se han obtenido los resultados de 0% de resistencia a Imipenem, 0% resistencia a Piperazilina- Tazobactam, un 6,9% de resistencia a Amoxicilina-clavulanico, un 9,3% de resistencia a Tigeciclina , un 11,1% de resistencia a Metronidazol y un alto porcentaje de resistencia con un 28,3% a Clindamicina.

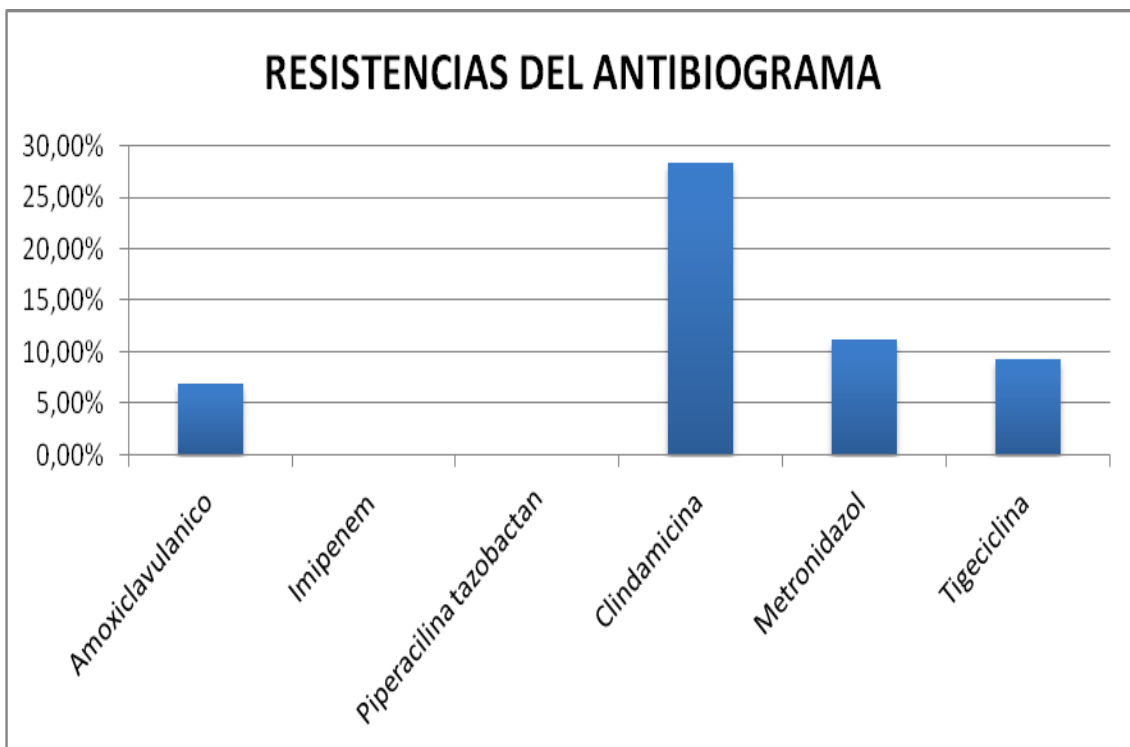


Figura 9: Resistencias del Antibiograma

A su vez, se ha realizado una relación entre las resistencias antibióticas y las bacterias más frecuentes, analizando la resistencia antibiótica para cada bacteria. Hay que tener en cuenta que al tratarse de un grupo muestral pequeño y en el que existen recogidas 19 bacterias o grupos de familias de bacterias diferentes, los resultados obtenidos son porcentajes muy elevados.

La bacteria más frecuente en el grupo es *Bacteroides fragilis*. Dentro de las muestras recogidas de esta bacteria un 28,5% presenta resistencia frente a Amoxicilina-clavulanico y un 21,4% de resistencia frente a Clindamicina.

El grupo comprendido por otros bacteroides diferentes presentaba un 50% de resistencia a Clindamicina, un 25% a Amoxicilina-clavulanico y un 25% de resistencia a Tigeciclina.

La otra bacteria más frecuente es *Clostridium perfringens* de la cual un 30% de las muestras obtenidas presenta resistencia a Clindamicina y un 20% a Metronidazol.

El grupo comprendido por otros *Clostridium* presenta un 20% de resistencia a Clindamicina.

Las muestras en las que se aisló *Propionebacterium* presentaron un 33,3% de resistencia a Clindamicina y un 66,6% de resistencia a Metronidazol. Dentro de las muestras recogidas de *Prevotella*, el 50 % tenían resistencia a Clindamicina. En las muestras en las que creció *Bacteroides Thetaiotaomicorn* llama la atención que el 100% de las muestras presentaban resistencia a Clindamicina y un 33,3% resistencia a Amoxicilina-clavulanico. En el grupo en el que se unieron algunas bacterias anaerobias menos frecuentes en la práctica médica habitual, que se catalogó como otros anaerobios, el 50% de las muestras presentaron resistencia a Metronidazol.

## **5.5. Tratamiento**

### **5.5.1. Tratamiento antibiótico previo**

Revisando las historias de los pacientes se buscaron tratamientos antibióticos que hubiesen tomado previamente al cuadro infeccioso provocado por la bacteria anaerobia. Tras este análisis se objetivó que el antibiótico más utilizado previamente es Amoxicilina-Clavulanico, en un 4,8% de los casos, seguido de Linezolid, con un 3,2%, Amikacina y Meropenem, ambos con un 3,2%, seguidos de otros antibióticos que sólo se utilizaron en una ocasión. Hay que tener en cuenta en este resultado que en la mayoría de las historias no se recogía el antibiótico previo y el porcentaje calculado es sobre el total de las muestras, entendiendo que los pacientes en los que no estaba escrito no habían tomado antibiótico previamente.

El porcentaje de pacientes que habían tomado antibioterapia previa era del 19,4% del total.

### **5.5.2. Antibióticos utilizados**

La mayoría de los antibióticos se utilizaron de forma empírica desde el momento en el que se registra la fiebre, sin conocer el resultado del antibiograma, de forma que de los antibióticos utilizados el 94,2% se utilizó de forma empírica y el 5,8 % se corrigió según el resultado del antibiograma.

Entre los antibióticos más utilizados se encuentran Meropenem en un 19,2%, seguido de Amoxicilina-clavulánico en un 13,5%, Ceftriaxona se utilizó en un 9,6% al igual que Piperazilina-Tazobactam, Ciprofloxacino se utilizó en un 7,7%, Ertapenem se utilizó en un 3,8% al igual que Imipenem y que Levofloxacino y Metronidazol. En total el grupo de los Carbapenem se utilizó en un 26,8%.

Los antibióticos más utilizados tras obtener el antibiograma fueron Meropenem y Linezolid.

#### **5.5.2.1. Necesidad de intervención quirúrgica**

De los pacientes en los que se aisló una bacteria anaerobia en el hemocultivo, un 33,9% precisaron de intervención quirúrgica para la resolución del cuadro infeccioso.

Dentro del grupo de los pacientes que necesitaron intervención quirúrgica, el 31,6 % falleció.

Al analizar la clínica con la necesidad de tratamiento quirúrgico se ha observado que en un 57,1 % de los casos de shock séptico se precisó de tratamiento quirúrgico y en un 31,8 % de los casos de sepsis también se precisó de este tratamiento.

### **5.6. *Índices pronósticos***

### 5.6.1. Índice de gravedad de bacteriemia de Pitt

Dentro de este índice se ha observado que:

- Un 57,6% de los pacientes presentaron un valor de 0, que es el valor mínimo.
- Un 12,1% presentaron un valor de 16 puntos (el valor más alto posible es 18 puntos).
- Un 6,1% de los pacientes presentaron un valor de 1.
- Otro 6,2% de los pacientes presentaron un valor de 2.

Tras el análisis estadístico de este índice, se ha objetivado que los pacientes que evolucionaban favorablemente presentaban una media de 1,3 con una desviación típica de 2,6 y los pacientes que tenían peor pronóstico tenían una media de 9,6 con una desviación típica de 5,4.

De las variables recogidas para este índice cabe destacar que:

- El 87,1% de los pacientes presentaban una temperatura de 36,1-38,9°C en el momento de la recogida del hemocultivo.
- El 36,1% de los pacientes presentaron un descenso de 30 mmHg en la tensión arterial sistólica o de 20 mmHg en la tensión arterial diastólica, en el momento de la recogida de la muestra sanguínea.

- Un 25,8% precisó de la utilización de drogas vasoactivas durante el cuadro de sepsis provocado por estas bacterias, un 19,4% preciso de cuidados intensivos con ventilación mecánica y un 9,7% sufrió una parada cardíaca.

Al analizar las diferentes variables de este índice con el riesgo de mortalidad se han obtenido los siguientes datos:

- El descenso de la presión arterial en 30 mmHg se asocia con un 57,1 % de mortalidad, con una R=7.
- La necesidad de utilización de drogas vasoactivas se asocia con un 81,2 % de mortalidad y una R=17,4.
- La necesidad de ventilación mecánica se asocia con una mortalidad del 83,3 % y una R=7,8.
- La tensión arterial sistólico menor de 90 mmHg se asocia con un 63 % de mortalidad y una R=4,2.
- Los pacientes con estatus mental alerta sólo fallecían un 2,6 % de los casos, frente al 87,5 % de los pacientes en coma.

### **5.6.2. Índice de comorbilidad de Charlson**

Dentro de este índice la mayor puntuación posible es 38 puntos. En el grupo de pacientes de nuestro estudio la mayor puntuación ha sido de 11 puntos, en un 3,1%. La

puntuación más frecuente ha sido 4 puntos con un 18,8%, seguida de 2 y 3 puntos con un 15,6% cada una y 5 puntos con un 12,5%.

Tras el análisis estadístico de este índice, se ha objetivado que los pacientes que evolucionaban favorablemente presentaban una media de 4,5 con una desviación típica de 3 y los pacientes que tenían peor pronóstico tenían una media de 4,8 con una desviación típica de 2,3.

De las comorbilidades estudiadas las más frecuentes han sido:

- La hipertensión arterial con un 51,6 %.
- La enfermedad cerebrovascular con un 30,6 %.
- La insuficiencia cardíaca congestiva con un 24,6 %.
- La diabetes mellitus sin evidencia de afectación de órgano diana con un 24,2 % frente al 6,5 % que existe en paciente con afectación de órganos diana.
- El alcoholismo con un 21 %.
- Los antecedentes de tener arritmia cardiaca con un 21 %.
- La enfermedad coronaria con un 17,7 %.
- La enfermedad renal moderada-severa con un 16,4 %.
- Y con un 14,5% aparecen el ulcus péptico y el EPOC.

Como datos destacables un 11,3% de los pacientes presentaban un tumor sólido con metástasis frente al 9,7% que presentaban tumor sin metástasis.

### **5.6.3. Sistema de puntuación fisiológico de POSSUM**

Dentro de este índice pronóstico se han obtenido multitud de variables fisiológicas de cada paciente que son difíciles de agrupar. La máxima puntuación es de 88 puntos. Dentro del grupo de pacientes de este estudio ha sido de 54 puntos que han aparecido en un 3,1%, y ningún paciente ha presentado 11 puntos que es la mínima puntuación. En este estudio la mínima puntuación obtenida ha sido de 20 puntos que apareció en un 6,3%.

Tras el análisis estadístico de este índice, se ha objetivado que los pacientes que evolucionaban favorablemente presentaban una media de 34,2 con una desviación típica de 9,4 y los pacientes que tenían peor pronóstico tenían una media de 47,4 con una desviación típica de 14,3.

Llama la atención dentro de estas variables que la edad de la población del estudio en un 50% son mayores de 73 años.

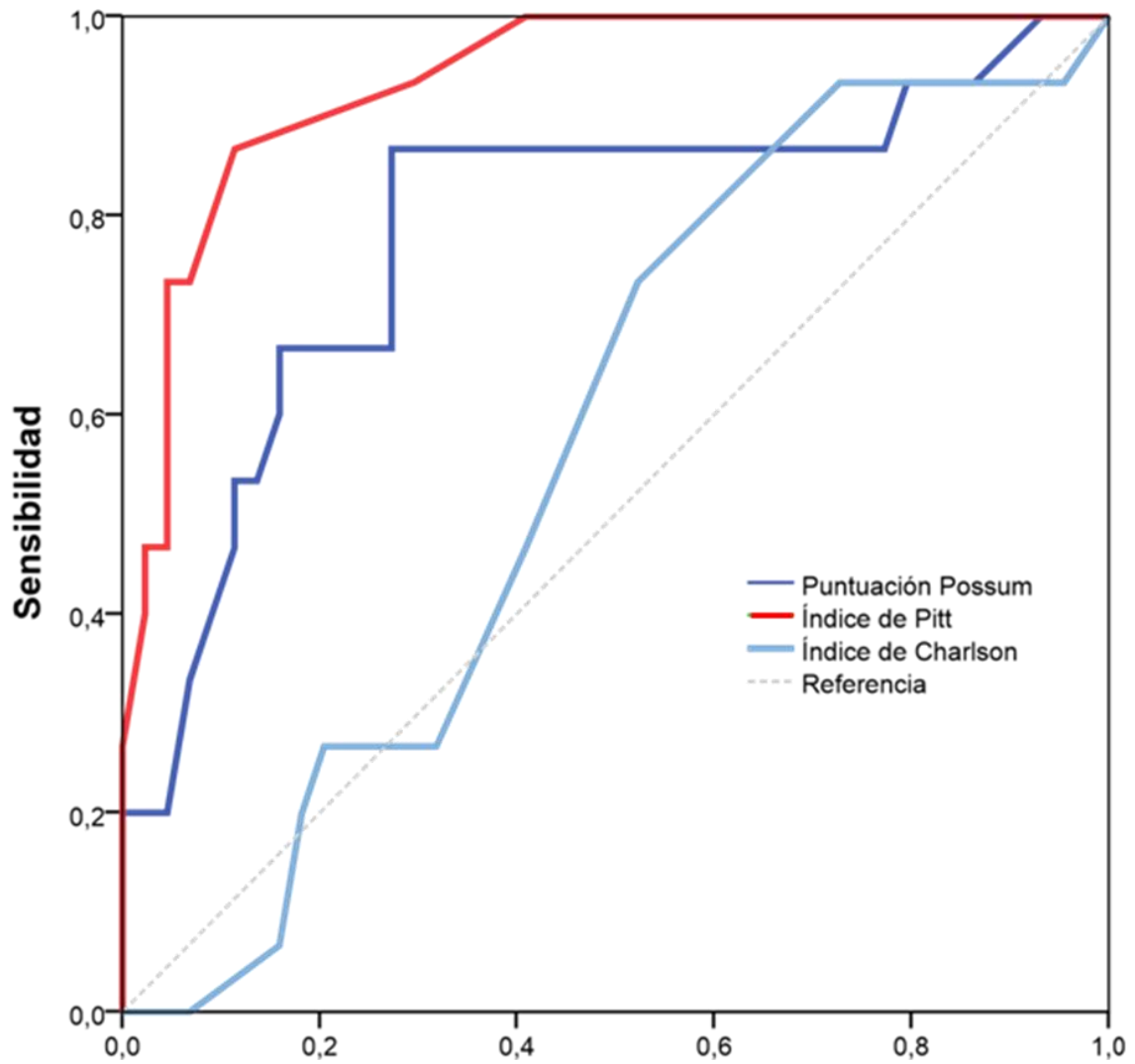


Figura 10: Curva ROC de los índices de Comorbilidad

## ***Discusión***

## 6. DISCUSIÓN

### 6.1. *Incidencia*

Después de analizar los resultados obtenidos durante los meses de recogida de datos, se puede observar que se trata de un cuadro clínico poco frecuente en la práctica clínica habitual.

Durante 23 meses se han recogido 62 muestras de bacteriemias por bacterias anaerobias, descartando desde el principio las muestras consideradas como contaminación y teniendo en cuenta que en 5 casos no se pudo recoger la base de datos de los pacientes, en 4 ocasiones porque se recogió el hemocultivo en urgencias, el paciente se fue de alta el mismo día y no se podían recoger datos para completar la base de datos, ya que el resultado del hemocultivo se obtiene a las 48-72h de la extracción de la muestra sanguínea y en un caso porque la historia estaba en archivo por encontrarse en un proceso legal el caso del paciente.

En nuestro hospital las bacteriemias por anaerobios suponen un 5% del total de bacteriemias, contrastando con la bibliografía que establece la incidencia entre el 0,5% y el 12%. Hay que tener en cuenta que se trata de un hospital de tercer nivel en el que

existen todos los tipos de cirugía. Esto debería influir para que aumentase el número de episodios provocados por estas bacterias.

Realmente el cuadro presenta una baja incidencia, probablemente debido a la profilaxis antiséptica y antibiótica realizada previa a las intervenciones quirúrgicas, al drenaje de abscesos u otras colecciones infecciosas y a la utilización de antibióticos de amplio espectro de forma empírica en los pacientes hospitalizados cuando presentan cuadro febril y datos de infección.

En la práctica médica habitual, cuando un paciente presenta temperatura superior a 37,8°C y además se asocia alguna alteración analítica o clínica que haga sospechar un proceso infeccioso, se inicia tratamiento antibiótico de forma empírica y normalmente se utilizan antibióticos de amplio espectro para posteriormente, cuando se obtiene el resultado de los cultivos y el antibiograma, desescalar.

En nuestro estudio los antibióticos más utilizados de forma empírica previos a los resultados de los hemocultivos han sido Meropenem y Amoxicilina-clavulánico.

En este estudio no se ha podido analizar la profilaxis quirúrgica al no encontrarse registrada en la historia ni escrita en el tratamiento de los pacientes.

## **6.2. Bacterias anaerobias y bacteriemiias**

En nuestro trabajo se han recogido 19 tipos de bacterias anaerobias diferentes, de las cuales algunas muestras se han agrupado por familias al tratarse de bacterias poco

frecuentes intentando aumentar la significación estadística del estudio, como es el caso de otros clostridium, con 5 muestras, otros bacteroides, con 4 muestras y otros anaerobios, con 5 muestras.

De las muestras analizadas la bacteria más frecuente ha sido *Bacteroides fragilis*, con un 22,6% del total de muestras, contrastando el resultado con lo expuesto en la bibliografía, que siempre cataloga a esta bacteria de la anaerobia más frecuente y la que más mortalidad asocia a los cuadros infecciosos. A su vez esta bacteria se ha relacionado con cuadros infecciosos más graves, como son el shock séptico.

En la mayoría de aislamientos de bacilos gramnegativos como *Bacteroides* en hemocultivos aparece una infección clínica.

La segunda bacteria aislada en los hemocultivos de nuestro trabajo es *Clostridium perfringens*, que supone el 16,1% del total de aislamientos. Esta probablemente es la bacteria que más se relaciona con infecciones por anaerobios que no proceden de la flora habitual del paciente. En nuestro estudio no ha provocado ningún cuadro infeccioso grave.

Tras obtener los resultados del estudio resulta llamativo que se ha recogido en varios hemocultivos la bacteria *Bacteroides Thetaiotaomicorn*, que en la literatura no se hace referencia a ella dentro de las más frecuentes y en este estudio tiene la misma frecuencia que *Proteus mirabilis* o que *Propionebacterium sp*, que son dos bacterias más frecuentes según los estudios sobre este tema realizados previamente. Esta bacteria además presenta una alta incidencia de episodios infecciosos con evolución hacia el shock séptico e incluso la muerte.

El origen más habitual de las bacterias anaerobias es la propia flora del paciente. Según la bibliografía, los focos más frecuentes de adquisición son el gastrointestinal, seguido del ginecológico y, posteriormente, respiratorio y cutáneo.

En nuestro estudio no coinciden los datos. El foco principal, el gastrointestinal, con un 38,7%, al igual que describen en otros estudios, siendo el segundo más frecuente el 29% con origen en la piel, pero el foco ginecológico no aparece en ninguno de los casos recogidos.

El foco infeccioso asociado a mayor mortalidad es el cutáneo, hay que tener cuidado con este resultado y en pacientes pluripatológicos que suelen presentar multitud de lesiones cutáneas: úlceras vasculares, pie diabético, escaras por presión,....tener cuidado de cubrir con antibióticos frente a bacterias anaerobias.

### **6.3. Servicio médico**

En nuestro estudio el servicio médico más frecuente ha sido el grupo que componen las especialidades médicas, donde se incluye urgencias, con un 45,2% del total (probablemente sea por el hecho de incluir al servicio de urgencias, que es donde se recogieron la mayoría de las muestras para cultivo), seguido de la UCI, con un 27,2% (en la literatura la UCI es el servicio más frecuente debido a que en este servicio se encuentran los pacientes con mayor número de comorbilidades y las situaciones

clínicas más graves, que son las que se suelen presentar en los aislamientos de estas bacterias).

En cambio, en el servicio de oncohematología sólo se han recogido el 9,7% de las muestras y es algo poco lógico ya que en este servicio la mayoría de los pacientes se encuentran en situación de inmunodepresión o con tratamientos citostáticos que les predisponen para estas infecciones. Tal vez esta contradicción sea debida a que la recogida de las muestras se realice en urgencias y posteriormente ingresen en la planta de Oncología o Hematología y en nuestra recogida de datos se analiza únicamente el servicio donde se recoge la muestra del hemocultivo.

El servicio médico en el que más mortalidad aparece es en la UCI, este dato puede ser debido a que en este servicio ingresan los pacientes más graves, y por tanto los que tienen peor pronóstico.

#### **6.4. Adquisición**

La adquisición de la bacteria se cuantifica según el tiempo de ingreso o en función de un ingreso reciente. Este es un valor muy subjetivo, siendo fácil de cuantificar si el hemocultivo se recoge en urgencias y el paciente acude desde su domicilio, pero es difícil cuando hay ingresos recientes, ya que si el paciente ha tenido un ingreso prolongado de meses, aunque lleve en su casa más de 48h, habría que plantearse la posibilidad de que se tratase de una infección nosocomial.

En nuestro estudio la mayoría de las muestras fueron de adquisición extrahospitalaria, en concreto el 59%. Es un valor aproximado a lo que han publicado estudios previos, que lo cifran en el 50% de infecciones nosocomiales dentro de las bacteriemias por anaerobios.

Si aparece una relación significativa entre la adquisición intrahospitalaria y la presencia de shock séptico, lo cual nos hace pensar que las infecciones adquiridas en el medio hospitalario son potencialmente más graves.

### **6.5. *Enfermedades previas del paciente***

Como ya se expuso en la introducción, todas las circunstancias que producen una disminución o alteración del potencial redox favorecen la infección por bacterias que habitualmente viven en la flora del ser humano sin provocarle infección.

Tras el análisis de los datos recogidos, donde se ha hecho mucho hincapié en los factores de riesgo, se han obtenido resultados sobre las enfermedades crónicas más frecuentes en este tipo de pacientes. La enfermedad de base más frecuente ha sido la cardiopatía, que puede resultar curioso porque no es el factor más lesivo sobre el potencial redox. Probablemente este dato sea tan elevado por incluir dentro de este grupo la hipertensión arterial, que se trata de una enfermedad crónica muy prevalente.

La enfermedad coronaria, que ha sido menos frecuente en este estudio y que la presentan el 17,7%, si puede tener más relación con la alteración del potencial redox, ya que suele aparecer en pacientes diabéticos y pluripatológicos.

La Diabetes mellitus ha aparecido en un 27,4%. Todos los paciente presentaban la tipo 2 y, al analizar la lesión de órganos diana secundaria a diabetes, aparecen más pacientes sin lesión en dichos órganos, el 24,2%, frente al 6,5% que sí presentan lesión de órganos diana. Este dato probablemente también se vea alterado por el hecho de que la mayoría de las historias son de unidades quirúrgicas donde los antecedentes del paciente no están bien registrados y no se hace hincapié en las lesiones secundarias a la diabetes, sino más bien en el hecho de que exista diabetes mellitus para ajustar tratamiento.

Las neoplasias aparecen en el 27,4% de los pacientes. Se trata de un porcentaje muy elevado, ya que existe una amplia relación entre este tipo de enfermedades y los pacientes inmunodeprimidos, que suelen ser pacientes oncológicos. Dentro de los factores que favorecen la inmunodepresión, en estos pacientes se encuentra la utilización de inmunosupresores, corticoides, fármacos citostáticos y los hallazgos analíticos como la neutropenia. En este trabajo hemos analizado alguno de ellos, pero en ningún caso se ha especificado si el tratamiento se utilizaba en paciente oncológico o no. En el caso de los citostáticos, los habían tomado un 14,8%, y la radioterapia un 4,9%. Se trata de dos tratamientos habituales en oncología.

Se ha demostrado en este estudio una relación significativa entre los antecedentes de haber recibido radioterapia o medicación con citostáticos y la mortalidad de los paciente que presentan este tipo de infecciones.

En este estudio no se analizó la neutropenia, ya que se cuantificaron los neutrófilos de los pacientes en una variable del Índice de Possum, pero puntuaba igual tener leucopenia < 3000 E3/uL que leucocitosis >20000 E3/uL.

Tampoco se ha tenido en cuenta en el estudio el trasplante de médula ósea, que se encuentra relacionado en la bibliografía con este tipo de cuadros infecciosos. Esto es debido a que es una entidad no habitual y además a las limitaciones en la recogida de datos que dificultaría la validez de los resultados.

Las patologías vasculares o cirugías vasculares previas aparecen en un 25,8%. Esto concuerda con la literatura que relaciona estas bacterias con infecciones vasculares. Esto es debido a que muchas bacterias anaerobias viven en la piel de forma habitual y la mayoría de las intervenciones vasculares tiene como vía de entrada la cutánea, siendo frecuente la contaminación por dichas bacterias. Dentro de este grupo se incluyeron las fístulas arterio-venosas de los pacientes en diálisis. Llama la atención la relación entre la mortalidad y el antecedente de haber tenido una cirugía vacular, que es del 50%.

La insuficiencia renal se presentó en el 19,4%. En los artículos publicados sobre este tema con anterioridad no se refieren a esta patología en concreto. Dado que este tipo de pacientes presentan muchas alteraciones vasculares, inmunodepresión provocada por las alteraciones metabólicas secundarias a su insuficiencia renal y habitualmente

se asocian a úlceras y lesiones cutáneas, parece una relación lógica que se ve respaldada por el alto porcentaje que presenta en el estudio.

La edad no está dentro de los factores de riesgo de este estudio, pero su recogida sí se ha realizado con esa finalidad.

Como ya se expuso en la introducción, la edad es un factor pronóstico importante, ya que se trata de pacientes pluripatológicos y que presentan ingresos hospitalarios frecuentes.

De hecho, en el estudio se objetiva que el 50% de la población presenta más de 73 años, agrupándolos por edades, el 48% está entre 71-85 años y sólo un 2% presentan menos de 30 años.

## **6.6. Clínica**

El foco infeccioso más frecuente fue el comprendido dentro de tracto gastrointestinal, con un 38,7%, seguido del foco cutáneo, con un 29%, y posteriormente del foco urinario, con un 12,9%. Todos estos focos infecciosos concuerdan con lo recogido en la bibliografía. Lo único que llama la atención de estos datos es que no existe ni un caso de foco infeccioso ni de cirugía previa ginecológica, siendo en la mayoría de los libros uno de los lugares más frecuentes de colonización y de infección por bacterias anaerobias.

Dentro de la clínica, la agrupación realizada en el estudio ha sido fiebre, sepsis, shock séptico y además se han cuantificado los casos en los que aparecía una infección neumónica.

Hay que tener en cuenta que la fiebre es el cuadro clínico más presente, ya que se encuentra en todos los casos clínicos, siendo indicación de recogida de hemocultivo. El 36,1 % de los pacientes presentaron sepsis y, de estos, el 23 % llegó a tener un shock séptico. Tal vez este es el dato más relevante, ya que nos indica el alto porcentaje de pacientes con este tipo de infección que llegan a tener un shock séptico y precisan de drogas vasoactivas o medidas de cuidados críticos para superarlo.

La neumonía se añadió, ya que se trata de una entidad muy frecuente en el medio hospitalario, para asociarla como factor de comorbilidad y pensar en este tipo de infecciones a la hora de poner un tratamiento.

La neumonía estaba presente en el 14,8% de los pacientes con diagnóstico radiológico.

### **6.7. *Antibiograma***

Puede que sea de los puntos más importantes en este estudio, ya que una de las principales ideas al inicio del estudio fue establecer un adecuado tratamiento antibiótico empírico cuando se sospechasen este tipo de infecciones.

En los estudios realizados encontrados en la bibliografía no se suele hablar de las sensibilidades ni resistencias de estas bacterias. Se menciona el tratamiento empírico y la mortalidad, pero en pocos tratan el tema de los antibióticos específicos.

Existen algunas publicaciones recientes acerca de las resistencias a Carbapenem. Los más utilizados en la práctica médica habitual suelen ser Meropenem e Imipenem, dada la resistencia a Pseudomonas que presenta Ertapenem. En estos estudios se está empezando a utilizar Doripenem como alternativa en las bacterias con resistencia a los otros Carbapenem. En nuestro estudio no se ha obtenido ninguna bacteria anaerobia con resistencia a Imipenem, que es el antibiótico de esta familia que se utiliza en el antibiograma.

También existe un 100% de sensibilidades a Piperazilina-tazobactam, que es un antibiótico muy utilizado en la práctica asistencial por su amplio espectro.

Sin embargo, los otros cuatro antibióticos analizados sí presentan resistencias. La más frecuente es a Clindamicina con un 28,3% de resistencia de las bacterias anaerobias en general y, en especial, hay que reseñar que la familia de Propionebacterium presentaba un 33,3% de resistencia a Clindamicina, dado que éste es un antibiótico muy utilizado en infecciones cutáneas donde habita esta bacteria con frecuencia.

El otro antibiótico que presenta alto índice de resistencia es el Metronidazol, con un 11,1% del total de bacterias anaerobias. También hay que destacar dentro de la resistencia a este antibiótico que los Clostridium perfringens presentaban un 20% de resistencia a esta bacteria y este antibiótico es muy utilizado de forma empírica en cuadros diarreicos en los que se sospecha la sobreinfección por Clostridium.

Tanto *Clostridium perfringens*, con un 30% como el grupo de otros *Clostridium*, con un 20%, presentan resistencia a Clindamicina. Esto nos puede hacer tomar la decisión de no utilizarlo como tratamiento empírico de elección en cuadros diarréicos u otras complicaciones intraabdominales como las diverticulitis.

Existe en nuestro estudio un 6,1% de resistencia frente a Amoxicilina-clavulánico. Esto es importante ya que se trata de uno de los antibióticos más utilizados en el ámbito médico en general, tanto hospitalario como ambulatorio, ya que es un antibiótico de amplio espectro que también se puede tomar vía oral. En nuestro estudio un 4,8% lo habían tomado previamente al cuadro infeccioso (lo cual puede justificar parte de las resistencias) y en un 13,5% se utilizó empíricamente al comenzar el cuadro febril.

La tigeciclina es un antibiótico poco utilizado en la práctica clínica habitual, ya que se trata de un fármaco de segunda línea de elección. Entre las bacterias de este estudio presentó un 9,3% de resistencias, la mayoría de ellos del grupo de Bacteroides. Al ser un antibiótico poco utilizado, no es tan importante el significado de este resultado. De hecho, en el estudio tan sólo se utilizó una vez y fue como tratamiento ajustado según el antibiograma.

## **6.8. Tratamiento**

Dentro del tratamiento se analizan tres variables con significación clínica.

La primera en el tratamiento antibiótico previo. Este es un factor muy importante ya que modifica la flora habitual del paciente y produce cierta debilidad/facilidad para que lo colonicen e infecten este tipo de bacterias. En nuestro estudio un 19,4% habían recibido antibioterapia previa al cuadro infeccioso por anaerobios.

Dentro de los antibióticos que han aparecido recogidos como utilizados previamente cabe reseñar la Amoxicilina-clavulanico, que se utilizó en un 4,8%. Este antibiótico con frecuencia presenta reacciones secundarias como trastornos gastrointestinales en forma de diarreas que favorecen la sobreinfección por *Clostridium difficile*.

En orden de frecuencia, después aparecen Linezolid, Meropenem y Amikacina. Los tres son antibióticos de amplio espectro que deberían reservarse para infecciones graves y unidades de cuidados intensivos. Pero en la práctica clínica habitual se objetiva al recoger las historias clínica, que es muy habitual iniciar el tratamiento antibiótico empírico con Meropenem o Linezolid directamente.

Este es un tema controvertido, ya que por una parte está indicado utilizar tratamientos de amplio espectro al inicio del cuadro para garantizar la cobertura antibiótica sin arriesgarnos a que el paciente empeore clínicamente por no tener un antibiótico sensible, pero por otro lado lo correcto sería desescalar el antibiótico una vez obtenido el antibiograma y esto es algo que no se realiza en la práctica habitual, manteniendo el antibiótico si éste ha conseguido la remisión del cuadro febril y la mejoría clínica.

Este tipo de praxis podría conducirnos en un futuro no lejano a situaciones como las descritas en la bibliografía, en las que existen resistencias de las bacterias anaerobias a algunos antibióticos de la familia de los Carbapenem.

También hay que reseñar en este apartado que esta variable es de difícil recogida, ya que depende del médico que recogiese la historia clínica. Lo habitual es que en las historias realizadas en los servicios médicos se haga más análisis de los tratamientos previos, ya que se enfoca al cuadro infeccioso, y en los servicios quirúrgicos, en los que prioriza la intervención, se tenga menos interés por los tratamientos previos.

Los antibióticos más utilizados en las historias recogidas fueron en un 94,5% pautados de forma empírica desde el inicio de la fiebre. Esto es algo que está demostrado científicamente que disminuye la mortalidad.

El antibiótico más utilizado fue Meropenem, que es algo que concuerda con lo expuesto anteriormente sobre la necesidad de cubrir con un antibiótico de amplio espectro al inicio del cuadro infeccioso.

Hay antibióticos ampliamente utilizados para cuadros infecciosos de diferentes orígenes (urinario, respiratorio, gastrointestinal) como son Ceftriaxona o Piperacilina-Tazobactam que se utilizaron en un 9,6%. En este caso estaría bien cubierto con la Piperacilina-tazobactam, pero la Ceftriaxona no sería un fármaco de elección.

Tras obtener el antibiograma se cambió o amplificó el tratamiento en un 5,8% solamente. Este es un dato que se debería reflexionar en la práctica médica habitual, ya que puede traer consecuencias potencialmente graves como resistencia bacterianas a determinados antibióticos que actualmente son muy eficaces. Es precisamente su potencia antibacteriana por lo que se hace abuso de ellos.

Dentro del tratamiento también se incluye el tratamiento quirúrgico, que en estos cuadros es muy importante porque las bacterias anaerobias tienen especial afinidad

para provocar colecciones infecciosas y abscesos en las localizaciones más habituales como es intraabdominal o vascular, o bien en el caso de necesidad de desbridar heridas cutáneas. En nuestro estudio un 33,9% de los pacientes requirieron de intervención quirúrgica para la resolución del cuadro infeccioso.

La mortalidad de los cuadros analizados ha sido muy elevada, siendo del 25,4% del total de los pacientes. Dicha mortalidad fue durante el ingreso en el que se recogió la muestra de sangre. En algunos casos se mantuvieron en unidad de cuidados intensivos con ventilación mecánica y con fármacos vasoactivos hasta que finalmente no se consiguió mejoría clínica. En otros casos los paciente no superaron el shock séptico a pesar de las medidas intensivas.

Se trata de una mortalidad muy elevada, teniendo en cuenta que la mortalidad por cuadros como la cardiopatía isquémica supone un 10-12% dependiendo del sexo, o la mortalidad por sepsis en general es del 30%.

Tras todos los datos recogidos y analizados cabe concluir que el cuadro clínico al que se asocian las bacteriemias por anaerobios tiene una baja incidencia, pero a su vez se asocia a una alta mortalidad y a cuadros que precisan de ingresos prolongados y necesidad de cuidados en unidades de cuidados intensivos en un alto porcentaje. Todo esto supone un coste en el ingreso hospitalario aumentado con respecto a otros cuadros clínicos.

## **6.9. Índices de comorbilidad**

El análisis estadístico de los índices utilizados durante nuestro estudio nos revela que el Índice de Pitt si tiene un adecuado valor pronóstico, como se puede valorar en la curva ROC presenta un buen resultado del área bajo la curva, tratándose por lo tanto de un índice útil en la práctica clínica en pacientes con cuadros infecciosos.

El índice de comorbilidad de Charlson y POSSUM no han demostrado eficacia como predictores de morbimortalidad en nuestro estudio.

## **6.10. Impresión personal**

Aunque a lo largo de la historia se ha intentado llegar a un acuerdo sobre si se realizan de forma seriada o no los hemocultivos con un medio necesario para bacterias anaerobias, es difícil llegar a una conclusión clara al respecto, porque también es verdad que la evolución del paciente se modifica levemente tras conocer el resultado del antibiograma

En mi opinión, debido a la gravedad de los cuadros provocados cuando las bacterias anaerobias llegan al torrente sanguíneo, creo que sí es conveniente realizar los hemocultivos necesarios para ajustar lo máximo posible la antibioterapia en el proceso infeccioso.

## ***Conclusiones***

## 7. CONCLUSIONES

1.- Las bacteriemias por anaerobios, a pesar de ser una patología con baja incidencia presenta una elevada mortalidad.

2.- La bacteria anaerobia aislada más frecuente es *Bacteroides fragilis*, siendo la que se relaciona más frecuentemente con la aparición de shock séptico. La segunda bacteria anaerobia más frecuente es *Clostridium perfringens*, que se asocia a cuadros clínicos más leves.

3.- La bacteria *Bacteroides Thetaiotaomicron*, aparece en una frecuencia considerable y provoca cuadros infecciosos con mal pronóstico en la mayoría de los casos.

4.- Los pacientes oncológicos y con antecedentes de radioterapia o administración fármacos citostáticos se han relacionado con un aumento de la mortalidad de forma significativa.

5.- Las bacteriemias por anaerobios de adquisición nosocomial se asocian a mayor índice de cuadros infecciosos graves y a mayor mortalidad.

6.- Según los antibiogramas obtenidos el Imipenem y la Piperacilina-Tazobactam son los antibióticos a los que más sensibles son las bacterias anaerobias encontradas.

7.- Existen en nuestro medio una elevada resistencia a Clindamicina.

8.-De los índices analizados como predictores de la gravedad, el Índice de bacteriemia de Pitt es el que mejor predice la gravedad de la evolución. Los Índices de Charlson y de POSSUM no han establecido buena relación entre la puntuación y la mortalidad.

## ***Publicaciones***

## 8. PUBLICACIONES

1. **“ Bacteriemias por anaerobios recogidas en un servicio de urgencias”**. MJ Benitez Toledo; L Silva Hernandez; E Gallo Del Valle; B Mateo Ramirez; F Candel Gonzalez; E Calvo Manuel. XXVI Congreso nacional de la Sociedad española de urgencias y emergencias. Málaga, 11,12 y 13 de Junio de 2014.
2. **“Bacteriemias por Clostridium Perfringens”**. M. Benítez Toledo, E. Gallo del Valle, , B. Mateo Ramírez, L. Silva Hernández, F. Candel González, E. Calvo Manuel. XXXIV Congreso nacional de la Sociedad española de Medicina Interna y del XXIX Congreso de la Sociedad andaluza de Medicina Interna. Málaga, 21, 22 y 23 de Noviembre de 2013.
3. **“Bacteriemias por Bacteroides Fragilis”**. M. Benítez Toledo, B. Mateo Rámirez, L. Silva Hernández, E. Gallo del Valle, F. Candel González, E. Calvo Manuel. XXXIV Congreso nacional de la Sociedad española de Medicina Interna y del XXIX Congreso de la Sociedad andaluza de Medicina Interna. Málaga, 21, 22 y 23 de Noviembre de 2013.
4. **"Bacteriemias por Clostridium Perfringens en un hospital de tercer nivel"**: M. Benítez Toledo, E. Gallo Del Valle, B. Mateo Ramírez, L. Silva Hernández, F. Candel González , E. Calvo Manuel . XII Congreso de la Sociedad Española de Quimioterapia, Madrid, 2, 3 y 4 de Octubre de 2013.

5. **"Bacteriemias por Bacteroides Fragilis en un hospital de tercer nivel":**  
M. Benítez Toledo , L. Silva Hernández , E. Gallo Del Valle , B. Mateo Ramírez , F. Candel González , E. Calvo Manuel . XII Congreso de la Sociedad Española de Quimioterapia, Madrid, 2, 3 y 4 de Octubre de 2013.
6. **"Bacteriemias por anaerobios en el Hospital Clínico San Carlos en los años 2009-2010"**. M. Benítez Toledo, F. Candel González, E. Calvo Manuel. XXXII Congreso Nacional de la Sociedad Española de Medicina Interna, XIV Congreso de la Sociedad Canaria de Medicina Interna. Maspalomas, Gran Canaria, 26, 27 y 28 de Octubre de 2011.
7. **"Bacteriemias por anaerobios en el Hospital Clínico San Carlos en los años 2009-2010"**. M. Benítez Toledo, F. Candel González, E. Calvo Manuel. XI Congreso Nacional de la Sociedad Española de Quimioterapia. Madrid, 5, 6, 7 y 8 de Octubre de 2011.

## ***Bibliografía***

## 9. BIBLIOGRAFÍA

1. Iwata K, Takahashi M. Is anaerobic blood culture necessary? If so, who needs it? Am J Med Sci 2008; 336:58.
2. Fenner L, Widmer AF, Straub C, Frei R. Is the incidence of anaerobic bacteremia decreasing? Analysis of 114,000 blood cultures over a ten-year period. J Clin Microbiol 2008; 46:2432.
3. UpToDate. Barlett JG. Pathophysiology; clinical clues and recovery of organisms in anaerobic infections. last updated jun19, 2012. <http://www.uptodate.com>
4. Barlett JG. Anaerobic bacteria: History and role in normal human flora. UpToDate last updated abr 5,2012
5. Jensen A, Hansen TM, Bank S, et al. Fusobacterium necrophorum tonsillitis: an important cause of tonsillitis in adolescents and young adults. Clin Microbiol Infect 2015; 21:266.e1.
6. Cohen-Poradosu R, Kasper DL. Cap 243: Anaerobic infections: General concepts. En: Mandell, Douglas, and Bennett's. Principles and Practice of Infectious Diseases. MacGraw Hill 7th ed.2009
7. Eckburg PB, Bik EM, Bernstein CN, et al. Diversity of the human intestinal microbial flora. Science 2005; 336:58
8. Barlett JG, Polk BF. Bacterial flora of the vagina: quantitative study. Rev Infect Dis 1984; 6:567

9. Redondo-Lopez V, Cook RL, Sobel JD. Emerging role of lactobacilli in the control and maintenance of the vaginal bacterial microflora. *Rev Infect Dis* 1990; 12:856
10. Sautter RL, Brown WJ. Sequential vaginal cultures from normal young women. *J Clin Microbiol* 1980; 11:479
11. Goplerud CP, Ohm MJ, Galask RP. Aerobic and anaerobic flora of the cervix during pregnancy and the puerperium. *Am J Obstet Gynecol* 1976; 126:858
12. Nielsen ML, Raahave D, Stage JG, Justesen T. Anaerobic and aerobic skin bacteria before and after skin-desinfection with chlorhexidine: an experimental study in volunteers. *J Clin Pathol* 1975; 28:793
13. Tzianabos AO, Kasper DL, Onderdonk AB. Structure and function of *Bacteroides fragilis* capsular polysaccharides: relationship to induction and prevention of abscesses. *Clin Infect Dis* 1995; 20 Suppl 2:S132.
14. Kalka-Moll WM, Wang Y, Comstock LE, et al. Immunochemical and biological characterization of three capsular polysaccharides from a single *Bacteroides fragilis* strain. *Infect Immun* 2001; 69:2339.
15. Peterson LR, Robicsek A. Does my patient have *Clostridium difficile* infection? *Ann Intern Med* 2009; 151:176.
16. Goldstein EJ. Anaerobic bacteremia. *Clin Infect Dis*. 1996;23:S97–S101.
17. Lassmann B, Gustafson DR, Wood CM, Rosenblatt JE. Reemergence of anaerobic bacteremia. *Clin Infect Dis*. 2007;44:895–900.

18. Lombardi DP, Engleberg NC. Anaerobic bacteremia: Incidence, patient characteristics, and clinical significance. *Am J Med.* 1992;92:53–60.
19. Peraino VA, Cross SA, Goldstein EJ. Incidence and clinical significance of anaerobic bacteremia in a community hospital. *Clin Infect Dis.* 1993;16:288–91.
20. Salonen JH, Eerola E, Meurman O. Clinical significance and outcome of anaerobic bacteremia. *Clin Infect Dis.* 1998;26:1413–7.
21. Rotstein OD, Nasmith PE, Grinstein S. The Bacteroides by-product succinic acid inhibits neutrophil respiratory burst by reducing intracellular pH. *Infect Immun* 1987; 55:864.
22. Dickson RP, Erb-Downward JR, Huffnagle GB. The role of the bacterial microbiome in lung disease. *Expert Rev Respir Med* 2013; 7:245.
23. Rebecca L, Shelly A, Kristi V, Zehra N, Joseph U, and Carol C. Risk factors for anaerobic bloodstream infections in bone marrow transplant recipients. *Clin Infect Dis* 2001; 33: 338-43
24. Finegold SM, George WL, Mulligan ME. Anaerobic infections. Part II. *Dis Mon* 1985; 31:1.
25. Woo PC, Lau SK, Woo GK, Fung AM, Yiu VP, Yuen KY. Bacteremia due to *Clostridium hathewayi* in a patient with acute appendicitis. *J Clin Microbiol.* 2004 Dec;42(12):5947-9.
26. Citron DM, Warren YA, Hudspeth MK, Goldstein EJ. Survival of aerobic and anaerobic bacteria in purulent clinical specimens maintained in the Copan

- Venturi Transystem and Becton Dickinson Port-a-Cul transport systems. *J Clin Microbiol* 2000; 38:892.
27. Anuradha DE, Saraswathi K, Gogate A. Anaerobic bacteraemia: a review of 17 cases. *J Postgrad Med.* 1998 Jul-Sep;44(3):63-6.
28. Zahar J, Farhat H, Chachaty E, Meshaka P, Antoun S, Nitenberg G. Incidence and clinical significance of anaerobic bacteraemia in cancer patients: A 6-year retrospective study. *Clin Microbiol Infect.* 2005;11:724–9
29. Bengualid V, Singh H, Singh V, Berger J. An increase in the incidence of anaerobic bacteremia: true for tertiary care referral centers but not for community hospitals. *Clin Infect Dis.* 2008 Jan 15;46(2):323-4.
30. Ellemor DM, Baird RN, Awad MM, et al. Use of genetically manipulated strains of *Clostridium perfringens* reveals that both alpha-toxin and theta-toxin are required for vascular leukostasis to occur in experimental gas gangrene. *Infect Immun* 1999; 67:4902.
31. Youngster I, Russell GH, Pindar C, et al. Oral, capsulized, frozen fecal microbiota transplantation for relapsing *Clostridium difficile* infection. *JAMA* 2014; 312:1772.
32. Othman M, Agüero R, Lin HC. Alterations in intestinal microbial flora and human disease. *Curr Opin Gastroenterol* 2008; 24:11.
33. Centor RM, Atkinson TP, Ratliff AE, et al. The clinical presentation of *Fusobacterium*-positive and streptococcal-positive pharyngitis in a university health clinic: a cross-sectional study. *Ann Intern Med* 2015; 162:241.

34. Kuriyama T, Williams DW, Yanagisawa M, et al. Antimicrobial susceptibility of 800 anaerobic isolates from patients with dentoalveolar infection to 13 oral antibiotics. *Oral Microbiol Immunol* 2007; 22:285.
35. Inouye SK, Peduzzi PN, Robison JT, Hughes JS, Horwitz RI, Concato J. Importance of functional measures in predicting mortality among older hospitalized patients. *JAMA* 1998;279:1187–93.
36. Blairon, Y. De Gueldre, B Delaere, A. Sonet, A. Bosly and Y. Glupczynski. A 62-month retrospective epidemiological survey of anaerobic bacteraemia in a university hospital. *Clin Microbiol Infect* 2006; 12: 527-532.
37. Wilson JR, Limaye AP. Risk factors for mortality in patients with anaerobic bacteremia. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2004; 23: 310-316.
38. García Ordoñez MA, Colmenero Castillo JD. Modelos pronósticos en bacteriemia y sepsis. *An Med Interna ( Madrid)* 2006; 23: 53-55
39. Sanz P, Ramos A, Asensio A, García MJ, LinaresM. Mortalidad y factores pronósticos en pacientes hospitalizados por bacteriemia adquirida en la comunidad. *An Med Interna*. 2006 Feb ;23(2):66-72.
40. Nguyen MH, Yu VL, Morris AJ, McDermott L, Wagener MW et al. Antimicrobial resistance and clinical outcome of *Bacteroides* Bacteremia: Findings of a multicenter prospective observational trial. *Clinical Infectious Diseases*. 2000; 30:870-6.

41. Bassa A, García- Gasalla M, Losada IA, Payeras A, Pareja A et al. Anaerobic bloodstream infections: Study of 68 patients. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2010; 28(3): 144-149.
42. Hotchkiss RS, Karl IE. The pathophysiology and treatment of sepsis. *N Engl J Med* 2003; 348: 138-150.
43. Bone RC. Toward an epidemiology and natural history of SIRS(systemic inflammatory response syndrome)*JAMA* 1992; 268: 3452-5.
44. Robert R, DeRaignac A, Le Moal G, Ragot S, Grollier G. Prognostic factors and impact of antibiotherapy in 117 cases of anaerobic bacteraemia. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2008; 27: 671-678.
45. Feinstein AR. The pre-therapeutic classification of co-morbidity in chronic diseases. *J Chronic Diseases.* 1970;23:455–69.
46. Van den Akker M, Buntinx F, Roos S, Knottnerus JA. Comorbidity or multimorbidity: What's in a name? A review of the literature. *Eur J Gen Pract.* 1996;2:65–70
47. Lizarran E, Gutierrez A, Martinez P, Ibarria J, De la Villa FM. Pronostico de las bacteriemias adquiridas en la comunidad ingresadas en un servicio de Medicina Interna. *An Med Interna* 2005; 22: 108-113.
48. Copeland GP, Jones D, Walters M POSSUM a scoring system for surgical audit. *Br J Surg.* 1991; 78: 355-60

49. Goldstein EJ, Citron DM. Activity of a novel carbapenem, doripenem, against anaerobic pathogens. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2009; 63:447.
50. Fernández-Canigia L, Litterio M, Legaria MC, et al. First national survey of antibiotic susceptibility of the *Bacteroides fragilis* group: emerging resistance to carbapenems in Argentina. *Antimicrob Agents Chemother* 2012; 56:1309.
51. Wexler HM. *Bacteroides*: the good, the bad, and the nitty-gritty. *Clin Microbiol Rev* 2007; 20:593.
52. Butler-Wu SM, Burns EM, Pottinger PS, et al. Optimization of periprosthetic culture for diagnosis of *Propionibacterium acnes* prosthetic joint infection. *J Clin Microbiol* 2011; 49:2490.
53. Levy MM, Fink MP, Marshall JC, Abraham E, Angus D, Cook D, et al. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS international sepsis definitions conference. *Crit Care Med* 2003; 31: 1250-56.
54. De Groot V, Beckerman H, Lankhorst GJ, Bouter LM. How to measure comorbidity: A critical review of available methods. *J Clin Epidemiol* 2003; 56:221–9.
55. Spańnik S, Trupl J, Kunova´ A, Pichna P, Helpianska L, Ilavska´ I, et al. Bloodstream infections due to anaerobic bacteria in cancer patients: Epidemiology, etiology, risk factors, clinical presentation and outcome of anaerobic bacteremia. *Neoplasma*. 1996;43:235–8.

56. Brun-Bruissson, C. The epidemiology of the systemic inflammatory response. *Intensive Care Med* 2000; 26 (Suppl. 1): 64-74.
57. Pittet, D., Wenzel, R.P. Nosocomial bloodstream infections. Secular trends in rates, mortality, and contribution to total hospital deaths. *Arch Intern Med* 1995; 155: 1177-1184.
58. Soufir, L., Timsit, J.F., Mahe, C., Carlet, J., Regnier, B., Chevret, S. Attributable morbidity and mortality of catheter-related septicemia in critically ill patients: A matched, risk-adjusted, cohort study. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1999; 20: 396-401.
59. Gibson FC 3rd, Onderdonk AB, Kasper DL, Tzianabos AO. Cellular mechanism of intraabdominal abscess formation by *Bacteroides fragilis*. *J Immunol* 1998; 160:5000.
60. Astiz, M.E., Rackow, E.C. Septic shock. *Lancet* 1998; 351: 1501-1505.
61. Mock, C.N., Jurkovich, G.J., Dries, D.J., Maier, R.V. Clinical significance of antibiotic endotoxin-releasing properties in trauma patients. *Arch Surg* 1995; 130: 1234-1241.
62. Bergogne-Bérézin, E. Current guidelines for the treatment and prevention of nosocomial infections. *Drugs* 1999; 58: 51-67.
63. Marshall, J.C. Clinical trials of mediator-directed therapy in sepsis: What have we learned? *Intensive Care Med* 2000; 26 (Suppl. 1): 75-83.

64. Bernard, G.R., Vincent, J.L., Laterre, P.F. y cols., Recombinant human activated protein C worldwide evaluation in severe sepsis (PROWESS) Study Group. *N Engl J Med* 2001; 344: 699-
65. Goldstein EJ. Anaerobic bacteremia. *Clin Infect Dis.* 1996;23:S97–S101.
66. Lassmann B, Gustafson DR, Wood CM, Rosenblatt JE. Reemergence of anaerobic bacteremia. *Clin Infect Dis.* 2007;44:895–900.
67. Lombardi DP, Engleberg NC. Anaerobic bacteremia: Incidence, patient characteristics, and clinical significance. *Am J Med.* 1992;92:53–60.
68. Peraino VA, Cross SA, Goldstein EJ. Incidence and clinical significance of anaerobic bacteremia in a community hospital. *Clin Infect Dis.* 1993;16:288–91.
69. Salonen JH, Eerola E, Meurman O. Clinical significance and outcome of anaerobic bacteremia. *Clin Infect Dis.* 1998;26:1413–7.
70. Cho I, Blaser MJ. The human microbiome: at the interface of health and disease. *Nat Rev Genet* 2012; 13:260.
71. Dickson RP, Erb-Downward JR, Huffnagle GB. The role of the bacterial microbiome in lung disease. *Expert Rev Respir Med* 2013; 7:245.
72. Friedrich MJ. Unraveling the influence of gut microbes on the mind. *JAMA* 2015; 313:1699.
73. Blaser M. Antibiotic overuse: Stop the killing of beneficial bacteria. *Nature* 2011; 476:393.

74. Tang WH, Wang Z, Levison BS, et al. Intestinal microbial metabolism of phosphatidylcholine and cardiovascular risk. *N Engl J Med* 2013; 368:1575.
75. Drekonja D, Reich J, Gezahegn S, et al. Fecal Microbiota Transplantation for *Clostridium difficile* Infection: A Systematic Review. *Ann Intern Med* 2015; 162:630.
76. Tally FP, Cuchural GJ, Jacobus NV, et al. Susceptibility of the *Bacteroides fragilis* group in the United States in 1981. *Antimicrob Agents Chemother* 1983; 23:536.
77. Chandler MT, Morton ES, Byrd RP Jr, et al. Reevaluation of anaerobic blood cultures in a Veteran population. *South Med J* 2000; 93:986.
78. James PA, al-Shafi KM. Clinical value of anaerobic blood culture: a retrospective analysis of positive patient episodes. *J Clin Pathol* 2000; 53:231.
79. Bartlett JG, Sullivan-Sigler N, Louie TJ, Gorbach SL. Anaerobes survive in clinical specimens despite delayed processing. *J Clin Microbiol* 1976; 3:133.
80. Levy PY, Fenollar F, Stein A, et al. *Propionibacterium acnes* postoperative shoulder arthritis: an emerging clinical entity. *Clin Infect Dis* 2008; 46:1884.
81. Chung DR, Kasper DL, Panzo RJ, et al. CD4+ T cells mediate abscess formation in intra-abdominal sepsis by an IL-17-dependent mechanism. *J Immunol* 2003; 170:1958.
82. Citron DM. Specimen collection and transport, anaerobic culture techniques, and identification of anaerobes. *Rev Infect Dis* 1984; 6 Suppl 1:S51.
83. Tschöp MH, Hugenholtz P, Karp CL. Getting to the core of the gut microbiome. *Nat Biotechnol* 2009; 27:344.

84. Lemierre A. On certain septicaemias. *Lancet* 1936; 1:701.
85. Sinave CP, Hardy GJ, Fardy PW. The Lemierre syndrome: suppurative thrombophlebitis of the internal jugular vein secondary to oropharyngeal infection. *Medicine (Baltimore)* 1989; 68:85.
86. Rotstein OD, Vittorini T, Kao J, et al. A soluble *Bacteroides* by-product impairs phagocytic killing of *Escherichia coli* by neutrophils. *Infect Immun* 1989; 57:745.
87. Bergan T. Pathogenicity of anaerobic bacteria. *Scand J Gastroenterol Suppl* 1984; 91:1.
88. Imlay JA. How obligatory is anaerobiosis? *Mol Microbiol* 2008; 68:801.
89. Mancuso G, Midiri A, Biondo C, et al. *Bacteroides fragilis*-derived lipopolysaccharide produces cell activation and lethal toxicity via toll-like receptor 4. *Infect Immun* 2005; 73:5620.
90. Wu S, Rhee KJ, Albesiano E, et al. A human colonic commensal promotes colon tumorigenesis via activation of T helper type 17 T cell responses. *Nat Med* 2009; 15:1016.
91. Housseau F, Sears CL. Enterotoxigenic *Bacteroides fragilis* (ETBF)-mediated colitis in *Min (Apc+/-)* mice: a human commensal-based murine model of colon carcinogenesis. *Cell Cycle* 2010; 9:3.
92. Dorsher CW, Rosenblatt JE, Wilson WR, Ilstrup DM. Anaerobic bacteremia: decreasing rate over a 15-year period. *Rev Infect Dis* 1991; 13:633.
93. Lazarovitch T, Freimann S, Shapira G, Blank H. Decrease in anaerobe-related bacteraemias and increase in *Bacteroides* species isolation rate from 1998 to 2007: a retrospective study. *Anaerobe* 2010; 16:201.

94. Bobak DA. The molecular pathogenesis of *Clostridium difficile*-associated disease. *Curr Infect Dis Rep* 2008; 10:111.
95. McDonald LC, Killgore GE, Thompson A, et al. An epidemic, toxin gene-variant strain of *Clostridium difficile*. *N Engl J Med* 2005; 353:2433.
96. Bryant AE, Bergstrom R, Zimmerman GA, et al. *Clostridium perfringens* invasiveness is enhanced by effects of theta toxin upon PMNL structure and function: the roles of leukocytotoxicity and expression of CD11/CD18 adherence glycoprotein. *FEMS Immunol Med Microbiol* 1993; 7:321.
97. Sears CL. The toxins of *Bacteroides fragilis*. *Toxicon* 2001; 39:1737.
98. Zhang G, Svenungsson B, Kärnell A, Weintraub A. Prevalence of enterotoxigenic *Bacteroides fragilis* in adult patients with diarrhea and healthy controls. *Clin Infect Dis* 1999; 29:590.
99. Durmaz B, Dalgalar M, Durmaz R. Prevalence of enterotoxigenic *Bacteroides fragilis* in patients with diarrhea: a controlled study. *Anaerobe* 2005; 11:318.
100. Brook I, Frazier EH. Aerobic and anaerobic microbiology in intra-abdominal infections associated with diverticulitis. *J Med Microbiol* 2000; 49:827.
101. Elliott D, Kufera JA, Myers RA. The microbiology of necrotizing soft tissue infections. *Am J Surg* 2000; 179:361.
102. Chandler MT, Morton ES, Byrd RP Jr, et al. Reevaluation of anaerobic blood cultures in a Veteran population. *South Med J* 2000; 93:986.

103. Snyderman DR, Jacobus NV, McDermott LA, et al. National survey on the susceptibility of *Bacteroides fragilis* group: report and analysis of trends in the United States from 1997 to 2004. *Antimicrob Agents Chemother* 2007; 51:1649.
104. Nguyen MH, Yu VL, Morris AJ, et al. Antimicrobial resistance and clinical outcome of *Bacteroides* bacteremia: findings of a multicenter prospective observational trial. *Clin Infect Dis* 2000; 30:870.
105. Hecht DW. Prevalence of antibiotic resistance in anaerobic bacteria: worrisome developments. *Clin Infect Dis* 2004; 39:92.
106. Snyderman DR, Jacobus NV, McDermott LA, et al. Update on resistance of *Bacteroides fragilis* group and related species with special attention to carbapenems 2006-2009. *Anaerobe* 2011; 17:147.
107. Snyderman DR, Jacobus NV, McDermott LA, et al. Lessons learned from the anaerobe survey: historical perspective and review of the most recent data (2005-2007). *Clin Infect Dis* 2010; 50 Suppl 1:S26.
108. Hanson HA, Smith KR, Zimmer Z. Reproductive History and Later-life Comorbidity Trajectories: A Medicare-Linked Cohort Study from the Utah Population Database. *Demography* 2015. 59:1042.
109. Snyderman DR, Jacobus NV, McDermott LA. In vitro activities of doripenem, a new broad-spectrum carbapenem, against recently collected clinical anaerobic isolates, with emphasis on the *Bacteroides fragilis* group. *Antimicrob Agents Chemother* 2008; 52:4492.
110. Paterson DL, Depestel DD. Doripenem. *Clin Infect Dis* 2009; 49:291.

111. Ang L, Brenwald NP, Walker RM, et al. Carbapenem resistance in *Bacteroides fragilis*. *J Antimicrob Chemother* 2007; 59:1042.
112. Liu CY, Huang YT, Liao CH, et al. Increasing trends in antimicrobial resistance among clinically important anaerobes and *Bacteroides fragilis* isolates causing nosocomial infections: emerging resistance to carbapenems. *Antimicrob Agents Chemother* 2008; 52:3161.
113. Lucasti C, Jasovich A, Umeh O, et al. Efficacy and tolerability of IV doripenem versus meropenem in adults with complicated intra-abdominal infection: a phase III, prospective, multicenter, randomized, double-blind, noninferiority study. *Clin Ther* 2008; 30:868.
114. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Multidrug-resistant *bacteroides fragilis*--Seattle, Washington, 2013. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2013; 62:694.
115. Goldstein EJ, Solomkin JS, Citron DM, Alder JD. Clinical efficacy and correlation of clinical outcomes with in vitro susceptibility for anaerobic bacteria in patients with complicated intra-abdominal infections treated with moxifloxacin. *Clin Infect Dis* 2011; 53:1074.
116. Sawyer RG, Claridge JA, Nathens AB, et al. Trial of short-course antimicrobial therapy for intraabdominal infection. *N Engl J Med* 2015; 372:1996.
117. Crane JK, Hohman DW, Nodzo SR, Duquin TR. Antimicrobial susceptibility of *Propionibacterium acnes* isolates from shoulder surgery. *Antimicrob Agents Chemother* 2013; 57:3424.

118. Levy PY, Fenollar F, Stein A, et al. *Propionibacterium acnes* postoperative shoulder arthritis: an emerging clinical entity. *Clin Infect Dis* 2008; 46:1884.
119. Hecht DW. Routine anaerobic blood cultures: back where we started? *Clin Infect Dis* 2007; 44:901.
120. Redondo MC, Arbo MD, Grindlinger J, Snyderman DR. Attributable mortality of bacteremia associated with the *Bacteroides fragilis* group. *Clin Infect Dis* 1995; 20:1492.