

MONOGRAFIAS MEDICAS

BACTEREMIA TERMINAL

ADOLFO PÉREZ-MIRAVETE *

La bacteremia que se presenta en las fases terminales de algunos padecimientos es un fenómeno observado con relativa frecuencia, lo que haría merecer un mayor interés del que se ha puesto hasta ahora, con la intención de buscar una explicación racional a su aparición. De hecho, se describe como una invasión que alcanza la sangre circulante de algunos componentes de la flora que podemos considerar como normal del organismo humano, si queda confinada a su sitio habitual de alojamiento, como puede serlo la luz del intestino, la boca o las porciones altas del aparato respiratorio o cualquier otra cavidad séptica. Vale la pena preguntar, si se intenta explicar el fenómeno, si los mecanismos que impiden la invasión de esta flora relativamente superficial se han relajado en las condiciones en que ocurren estos estados bacterémicos, o si la bacteremia que se produce como un accidente frecuente en la vida cotidiana no se ha limitado en estas ocasiones con

* Académico numerario. Dirección General de Investigación en Salud Pública. Secretaría de Salubridad y Asistencia.

la debida oportunidad por los mecanismos que normalmente eliminan las bacterias del torrente sanguíneo.

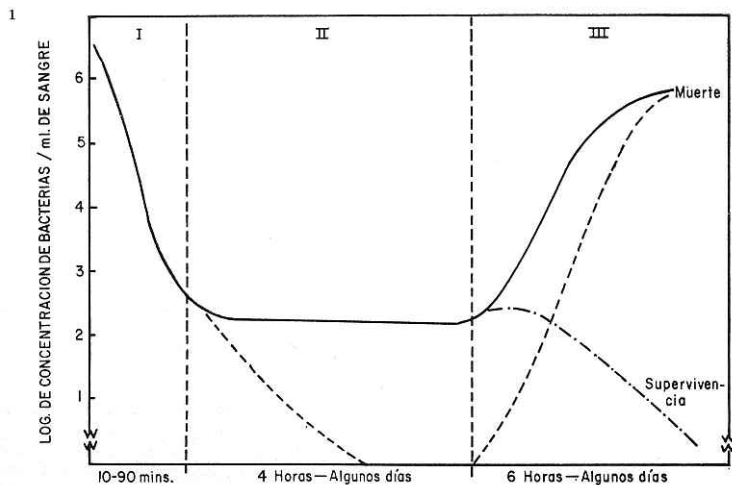
Cualquiera que sea la explicación del fenómeno, éste interesa al médico desde varios puntos de vista, siendo de ellos el más importante el de impedir la muerte, por esta causa, de enfermos ya en sí bastante comprometidos. Otro aspecto interesante, que preocupa principalmente al patólogo es el de la interpretación de los hallazgos bacteriológicos en los exámenes *post mortem* que pueden ser oscurecidos por esta bacteremia terminal. No menos interesante es el estudio básico o fundamental del fenómeno, que quizá arrojaría mucha luz sobre los mal llamados mecanismos de defensa que operan en el organismo huésped en relación con la flora que superficialmente lo parasita.

Se tratará de revisar en este artículo los datos de que se dispone para explicar

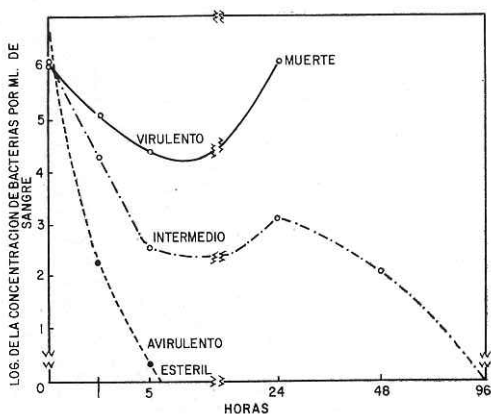
el fenómeno, con la salvedad de que todos ellos son conocimientos fragmentarios extraídos de diversas investigaciones encaminadas a esclarecer otros hechos, ya que pocos trabajos se han dedicado con exclusividad al tema que nos ocupa, con la excepción de aquellos que reúnen datos de frecuencia o estudian la efectividad de medidas terapéuticas.

Mecanismos de remoción de bacterias circulantes

El organismo humano posee eficientes sistemas que garantizan la esterilidad sanguínea. Contra lo que habitualmente se piensa es más difícil producir una enfermedad inyectando microorganismos patógenos por vía endovenosa que cuando éstos son inyectados por cualquier otra ruta. De hecho, la penetración de bacterias al torrente sanguíneo no es un accidente excepcional, sino un suceso común



2 Los mecanismos de limpieza de la sangre en la infección neumocócica según Wright.



que puede seguir a actividades tales como la masticación, sobre todo cuando existen abscesos periapicales; ocurrir durante el proceso de digestión o coincidir con los primeros días de la menstruación. Sin embargo, estas bacterias desaparecen rápidamente de la circulación y no llegan a colonizar o reproducirse más que en forma excepcional; casi siempre, estas excepciones están determinadas por la presencia de alguna malformación o alteración de otra etiología como en las endocarditis.

Wyssokowitsch¹ fue el primero que estudió los eventos que se suceden después de inyectar bacterias en la sangre circulante de animales homeotermos y desde entonces han sido numerosas las contribuciones en este campo. Rogers² recientemente revisó los conocimientos adquiridos hasta 1960 y de su estudio se ha tomado la figura 1, que ilustra la trayectoria del fenómeno, seguida por hemocultivos cuantitativos.

La tendencia de la curva bacterémica está condicionada por varios factores, en-

tre los que cuentan fundamentalmente la virulencia del parásito, como fue demostrado por Wright³ en su clásico estudio con *Diplococcus pneumoniae* y del cual se reproduce la figura 2; pero este factor no influye todas las fases ya que en la primera, en que puede haber una pérdida hasta de 99.9 por ciento de la población, el decrecimiento se manifiesta en los ensayos efectuados con cualquiera de los gérmenes que se han probado, aun los más virulentos. Hay que recordar, puesto que aquí vendría bien hacerlo, que la virulencia de un organismo parásito está en función de la resistencia del huésped ($V \propto \frac{1}{R}$) y que, en la tercera fase,

que es donde se decide el destino final de un proceso infeccioso como el que se estudia, si la resistencia es mínima, el agente infeccioso, por escasa que sea su capacidad patógena, se manifestará como extremadamente virulento.

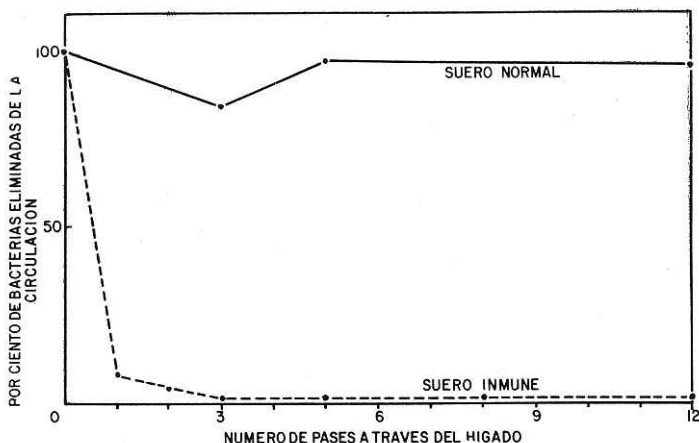
El mismo Rogers² subraya la importancia del bazo como órgano eliminador

de bacterias, característica que comparte con otros órganos muy vascularizados y que contienen células fagocitarias fijas. Esta característica, cuyo conocimiento no es nada nuevo, ya que fue relatada por Aschoff⁴ desde 1925, al trabajar con material inerte y por Bennett y Beeson⁵ empleando bacterias, es de las más decisivas. Recordaremos también que esta característica es compartida por las células de Kupffer de los capilares hepáticos, la medula ósea y los sinusoides de los ganglios linfáticos, entre otros depósitos de fagocitos fijos. Los estudios cuantitativos con que se cuenta ahora y que han medido el contenido bacteriano de la sangre que entra y sale del hígado y bazo,⁶⁻⁸ permiten asegurar que de 60 a 95 por ciento de las bacterias que se eliminan de la sangre en las primeras horas, son atrapadas por las células de estos órganos. En la velocidad de remoción cuenta más el tipo de bacteria que el número de ellas y es

facilitada por la presencia de anticuerpos, como lo han demostrado Manwaring y colaboradores⁹ y Rogers y Melly¹⁰ en experimentos con suspensiones bacterianas en líquidos perfundidos posteriormente en preparaciones de hígado. Los resultados se ilustran en la figura 3, empleando *Diplococcus pneumoniae* como organismo de prueba y una preparación de hígado de perro.⁹ Se han obtenido resultados similares empleando *Staphylococcus* e hígados de perro,¹¹ conejo¹² y rata;¹³ *Escherichia coli* e hígados de perro,⁹ conejo¹⁰ y rata;¹³ *Diplococcus pneumoniae* e hígado de conejo¹⁴ y rata.¹³

Es de importancia hacer notar en relación con el tema que nos ocupa, que la capacidad de saturación del reticuloendotelio en cuanto a atrapar bacterias es muy difícilmente alcanzada, lo que sí se logra con partículas inertes y que aun animales moribundos con infecciones metastásicas son capaces de remover rápidamente las

3



bacterias inyectadas por vía sanguínea, como lo demostró Reichel¹⁵ experimentalmente. A la misma conclusión llegaron Beeson y colaboradores¹⁶ estudiando pacientes con endocarditis crónicas de larga duración, lo que hace difícil pensar en el agotamiento de este mecanismo como explicación de las bacteremias terminales.

Consideremos también otros mecanismos de eliminación de bacterias que pueden entrar en juego cuando se logra bloquear el tejido esplénico y todos los alojamientos de reticuloendotelio con grandes dosis de bióxido de torio coloidal (*Thorotrast*), carbón, carmín litio, azul de tripano o cualquier otro agente del mismo tipo. Aquí es muy posible que actúen los fagocitos circulantes. El proceso se inicia con una aglutinación intravascular de bacterias en la que participan más los trombocitos que los anticuerpos circulantes.¹⁷⁻¹⁹ Estos grumos de bacterias y plaquetas son retenidos, particularmente por los capilares pulmonares y las observaciones seriadas efectuadas a lo largo del proceso indican que ahí acuden gran cantidad de leucocitos, que activamente fagocitan las bacterias. No se puede asegurar, sin embargo, que estos mecanismos, que se ponen en juego en las inoculaciones experimentales con un gran número de bacterias, tengan un papel importante en la infección natural. Wood²⁰ en cambio demuestra que, inmediatamente después de la inyección intravenosa de bacterias grampositivas hay una marginación y fijación de leucocitos en el endotelio vascular que permite la fagocitosis de estos microorganismos en el interior de los vasos, no así de los gramnegativos. Rogers,² que no da demasiada importancia a este mecanismo en presencia de un lecho esplénico activo, considera que puede ser

importante en la segunda fase de la curva de eliminación de bacterias que se presenta en la figura 1 y en particular con las grampositivas tales como *Staphylococcus aureus* o *Diplococcus pneumoniae* del tipo III, si bien el primero persiste dentro de los fagocitos, en tanto que el segundo se destruye con facilidad dentro de ellos.

Los estudios de Thorbecke y Benacerraf⁸ indican algo más que podría ser interesante en relación con la persistencia de microorganismos grampositivos (*Staphylococcus*) y gramnegativos (*E. coli*). El rastreo de estos gérmenes marcados con ³²P en animales gnotobiotés ha permitido conocer que si *Staphylococcus* se localiza en el hígado y bazo en 30 a 60 minutos después de ser inyectado en el torrente sanguíneo, *E. coli*, aunque en forma no cultivable, persiste en un 25 por ciento en la sangre después de transcurrido este tiempo, lo que hace pensar en otro mecanismo de eliminación, que debe operar preferentemente sobre gramnegativos. Pensemos en la importancia de este hecho, al tomar en cuenta que la mayor parte de las bacteremias terminales están producidas por gramnegativos.

Un tejido que participa, aunque en forma relativamente tardía, en la remoción de *E. coli*, es el tejido pulmonar. Rogers² asegura que después de 4 a 5 horas de ser inyectados los microorganismos de este grupo, hay un continuo secuestro de leucocitos polimorfonucleares en los lechos vascular y paravascular del pulmón, formando así un filtro efectivo que atrapa gran cantidad de *Escherichia* circulante.

Factores que influyen en la eliminación de bacterias

Otro fenómeno importante que ha sido mal estudiado, es el de la persistencia de

la bacteremia una vez que se han remontado las primeras fases del proceso (figura 1). Ya aseguramos que la saturación del reticuloendotelio por bacterias requeriría una cantidad de inóculo que generalmente no se alcanza; tampoco parece haber, según Rogers,² ningún mecanismo selectivo que opere en la población infectante, ya que los experimentos hechos con *E. coli* no revelan que haya diferencias entre las bacterias que reaparecen en la sangre, si se comparan con las que fueron inyectadas. Es conocido el hecho de que algunas bacterias son capaces de multiplicarse intravascularmente, dando verdaderos estados septicémicos y se sabe también, ya que fue una contribución de Wright desde 1927³ que esto en mucho depende de la fase de crecimiento en la cual estaba el agente infeccioso en el momento de ser inoculado; pero en general se piensa que la emergencia del germen en sangre y la persistencia de la bacteremia más frecuentemente obedece a una reinoculación a sangre a partir de los microorganismos que habían sido secuestrados en el bazo o en algún otro órgano y que toleraron la vida intrafagocitaria sin destruirse. En algunos casos, los cambios operados en el huésped por los componentes bacterianos (¿endotoxinas?), liberados por la destrucción de la mayor parte de la población infectante, pueden actuar sobre las células fagocitarias, destruyéndolas y liberando organismos ya fagocitados, como han observado Woodward y colaboradores²¹ en la infección tularémica.

Existen varios factores que pueden influir en la presentación o persistencia de una bacteremia y que han sido estudiados en muchas contribuciones científicas, pero estos factores habitualmente no ejercen su acción en el mecanismo de eliminación

en su primera fase (fig. 1). Esto ha sido comprobado en la inanición,²² en la irradiación masiva,^{23, 24} en la agranulocitosis,^{3, 12, 25} en el choque,²⁶ en la diabetes experimental,¹⁰ en la esplenectomía,¹⁰ en la insuficiencia renal,²⁷ en presencia de infecciones superagudas^{14, 15} o durante la administración de drogas como corticotropinas,¹¹ esteroides suprarrenales¹⁰ o endotoxinas.²⁶ Sin embargo, la capacidad máxima de operación del reticuloendotelio sí se ve reducida con la administración de endotoxina^{28, 29} o en infecciones graves.³⁰

En cambio, la segunda fase, en la que está incluida la destrucción de las bacterias fagocitadas, sí puede ser influida por muchos de los factores ya anotados, como la inanición,²² la administración de tiroideos o dinitrofenol,³¹ endotoxina,³² la presencia de choque,²⁶ irradiación²⁴ o la agranulocitosis.¹² Todos estos factores pueden aumentar enormemente las posibilidades de que resurja la bacteremia a partir de las bacterias que toleraron la vida intrafagocitaria y ha sido demostrado por Rogers¹⁰ con *Klebsiella pneumoniae*, comparando el comportamiento de este parásito en ratones testigo y en ratones no alimentados durante 24 horas.

Todo lo anterior lleva a considerar que la bacteremia que se presenta en los estados terminales de numerosos y variados padecimientos puede ser producida por causas múltiples que afectan fundamentalmente a la segunda fase de la curva de la figura 1 y permiten así una reinoculación de la sangre con bacterias liberadas de los fagocitos, en condiciones tales que su progreso casi no es obstaculizado hasta llegar a la muerte del organismo huésped.

Es posible que existan otros factores específicos (anticuerpos) o no específi-

cos que contribuyan en alguna forma en la presentación de la bacteremia terminal, como los relacionados con disproteinemias,³³ que han sido reveladas en discrasias sanguíneas, mieloma múltiple, en enfermedades de Hodgkin³⁴ o en hipo o hiperglobulinemias asociadas a nefrosis, desnutrición, quemaduras, enteropatías y otros padecimientos. Es importante también tomar en cuenta la depleción de la concentración en el plasma de algunas fracciones del complemento, de lisozima o de β -lisinas que participan en la actividad antibacteriana del suero.^{35, 36} Las primeras son particularmente activas para bacterias gramnegativas como *Escherichia coli*, *Proteae*, *Salmonellae* y posiblemente *Pseudomonas*, que están entre las bacterias más frecuentemente encontradas en bacteremias terminales.

La inmunidad mediada por células ha recibido recientemente tal atención, así como el sistema de complemento, y se ha descrito tal pléyade de sustancias mediadoras, que un defecto en cualquiera de ellas no es sorprendente como explicación de una bacteremia terminal.³³

Dentro de los factores que vale la pena considerar por su posible intervención en la modificación de las condiciones de equilibrio que preceden a la invasión sanguínea, están aquellos que producen una modificación cuali o más frecuentemente cuantitativa de la flora que parasita las mucosas. Esto es más evidente cuando se estudian los cambios de la flora intestinal en organismos sujetos a irradiaciones³⁷ o a tratamientos con antibióticos de amplio espectro.³⁸ En el estudio de Vincent y colaboradores,³⁷ se comprobó que ratas cuyo contenido intestinal era rico en especies de gramnegativos de los géneros *Escherichia*, *Proteus* y *Pseudomonas* en equi-

librio con *Lactobacilli* y algunos organismos levaduriformes, modificaban su flora al ser irradiadas. En el periodo de observación, que se prolongó siete días después de la irradiación, la flora lactobacilar fue disminuyendo notablemente, en tanto que *Pseudomonas* y *Escherichia*, que originalmente se encontraban en número moderado, aumentaron hasta 1 000 veces, coincidiendo este aumento con la presentación de diarrea, lesiones hemorrágicas y una posterior invasión a sangre que precede a la muerte. *Proteus* es otro componente de la flora normal, que se reproduce en cuanto se suprime la acción represiva de *Lactobacillus*. La participación de la flora intestinal en la muerte se comprueba por la recuperación de algunos animales tratados con antibióticos activos contra esta flora.

Otro aspecto interesante es la frecuencia de estas bacteremias en estados terminales de procesos cancerosos, que algunos autores³⁴ consideran que no es una coincidencia sino una evidencia de defectos inmunológicos que propician a ambos.

Del análisis de los anteriores factores se tendría que deducir que la invasión sanguínea en los estados preagónicos necesariamente es un fenómeno complejo, que implica la destrucción de algunos de los que Good y colaboradores³³ llaman "baluartes de la defensa del organismo", pero que no necesariamente hay que explicarse recurriendo al estudio de los mecanismos antimicrobianos del huésped, sino a cambios que pudieran ser cuantitativos o cualitativos del parásito.

Factores que favorecen la penetración de las mucosas

Ya se ha revisado una serie de condiciones o factores que trastornan la homeos-

tasis, favoreciendo así la permanencia o reinoculación de los agentes patógenos en el torrente sanguíneo, y se ha señalado también que en ocasiones el aumento de la flora que parasita las mucosas, o el desequilibrio entre los componentes de la misma flora, podrían ocasionar un estado bacterémico.

Savage³⁹ en relación con esto asegura que "un importante proceso que limita el acceso de los patógenos bacterianos a los epitelios de las mucosas es el de la interferencia microbiana entre patógenos y microorganismos indígenas. Esta interferencia en particular opera primordialmente por mecanismos que regulan los niveles de población y localización de la flora indígena".

Ahora se revisará el mecanismo de penetración y la habilidad de los distintos microorganismos para penetrar los epitelios, particularidad que como bien dice Smith,⁴⁰ puede ser la determinante de su calidad patógena.

Los mecanismos de penetración no han sido bien estudiados y sólo recientemente el grupo de Formal en los Estados Unidos de América^{41, 42} y Ogawa y colaboradores en Japón^{43, 44} han puesto una mayor atención al problema, describiendo la penetración de las células del epitelio intestinal, la multiplicación bacteriana dentro de ellas y su destrucción dando origen a lesiones erosivas; o la penetración subepitelial, hasta la lámina propia, de otros microorganismos como *Escherichia coli*⁴⁵ o *Salmonella*.⁴⁶ Todos estos trabajos, aunque muy interesantes y llenos de sugerencias, no tocan la naturaleza fundamental del fenómeno y si en ellos se sospecha con razón la posible producción intracelular o intratisular de toxinas cito o histolíticas, estas enzimas aún no

han sido descritas. En otros casos, como es el de la penetración de *Streptococcus pyogenes* en la submucosa pulmonar⁴⁷ las enzimas que pueden mediar o facilitar la penetración se han descrito *in vitro*, pero no se tienen pruebas de que actúen *in vivo*.

En el estado actual de los conocimientos, sin embargo, se puede deducir que, independientemente de aquellos accidentes traumáticos, metabólicos o infecciosos, particularmente virales, que abran la puerta de entrada a la penetración de bacterias, existen otros factores, que pueden estar relacionados con la regulación de la flora indígena o con las características de los propios microorganismos, que pueden facilitar la penetración. Un buen ejemplo del primero de ellos es la regulación que se establece en la flora vaginal, en la que participan factores hormonales, metabólicos y de otra índole que pueden condicionar la presencia de una flora inocua o potencialmente patógena como ya hemos descrito en otra oportunidad.⁴⁸ Las condiciones para hacer partir una bacteremia de vagina, en un órgano cuya flora ha sido modificada, pueden ser muy propicias.

Frecuencia de aparición de las bacteremias.

Los agentes causales más comunes

Hay coincidencia de opiniones entre quienes han revisado las estadísticas de la mayor parte del mundo en cuanto a la frecuencia de padecimientos infecciosos y así, se admite como un hecho que el número de bacteremias observadas en los hospitales es cada vez mayor y más frecuente, aun cuando se limite la estadística a bacteremias terminales. La explicación del hecho no es fácil, pero se tiende a

admitir que la prolongación de la vida en enfermos que antiguamente tenían una evolución corta y necesariamente fatal, gracias al aumento de recursos médicos o quirúrgicos, el empleo cada vez más frecuente de drogas inmunodepresoras, radiaciones, corticosteroides y antibióticos de amplio espectro con actividad sobre flora normal, pueden contribuir a la mayor frecuencia de las bacteremias. Como ejemplo se podría echar mano de la estadística publicada por Crowley ⁴⁹ con los datos obtenidos en el Royal Free Hospital, un hospital general de Londres, y que confirman los datos de Watt y Okubadejo ⁵⁰ obtenidos unos años antes en la misma ciudad. En 104 239 enfermos recibidos entre 1960 y 1967, el número de bacteremias aumentó de 2.4 por 1 000 en 1960 a 5.9 por 1 000 en 1965, manteniéndose un promedio en los últimos 4 años de 4.5 por 1 000. De estos pacientes que desarrollaron bacteremias, los más (24.4 por ciento) padecían enfermedades hepatocelulares o hepatobiliares o habían sido sometidos a cirugía de vías biliares (10.8 por ciento); en otras ocasiones, fueron consecutivas a intervenciones quirúrgicas del aparato urinario y en menor proporción se presentaron por extensión de focos sépticos, por haber sido sujetos a procedimientos diagnósticos (radiológicos, punciones para biopsias) o terapéuticos (hemodiálisis, diálisis peritoneal, cateterismos venosos, exsanguinotransfusión), por haber recibido inmunosupresores o corticosteroides, o después de haber adquirido una infección intrahospitalaria.

La asociación de estas bacteremias con las enfermedades hepatobiliares parece ser una observación común, comprobada por una buena cantidad de autores como

Tisdale y Klatskin,⁵¹ Mc Cabe y Jackson,⁵² Maiztegui y colaboradores⁵³ y Jones y colaboradores,⁵⁴ todos los cuales comunican hallazgos similares.

En la actualidad, en que los trasplantes han merecido tanta atención, es útil recordar la frecuencia con que se presentan bacteremias en individuos que reciben órganos de cadáveres, por más precauciones que se tomen. La experiencia adquirida entre 1966 y 1968 en el St. Mary Hospital de Londres en relación al trasplante de riñón de cadáveres, indicó que 31 por ciento de los enfermos desarrollaron septicemia, la mayor parte por *Pseudomonas aeruginosa* o *Staphylococcus aureus*, con una mortalidad que alcanzó 70 por ciento.

En los estudios de Crowley ⁴⁹ de que se ha hecho mención, ocupan los primeros lugares como agentes causales de estos estados bacterémicos, muchos de ellos fácilmente caracterizables como bacteremias terminales: *Staphylococcus aureus* en 58 casos, *Diplococcus pneumoniae* en 23 casos, *Streptococcus faecalis* en 18 casos y *Streptococcus viridans* con 13, entre los grampositivos más frecuentes, en tanto que de los gramnegativos ocupa *Escherichia coli* el primer lugar con 42 aislamientos, *Klebsiella sp* en seguida con 15, *Pseudomonas aeruginosa* con 14 y *Proteus sp* con 12. Los demás casos fueron producidos por microorganismos muy diversos.

Es interesante, en los aspectos etiológicos, el trabajo de Sinkovics y Smith,⁵⁵ en el que estudia las bacteremias que se presentan en los estados terminales de enfermos afectados con neoplasias malignas en las cuales participan *Bacteroides* en una cierta proporción, independientemente de la localización del tumor.

El interés es mayor en nuestro medio, por ser una especie bacteriana que habitualmente no se investiga en nuestros laboratorios de diagnóstico. Felner y Dowell⁵⁶ también llaman la atención sobre la frecuencia de las bacteremias por *Bacteroides* asociadas a procesos neoplásicos, aunque indican que éstas pueden también ser consecutivas a enfermedades de muy diversa índole. Del género, los autores señalan como más frecuente a *Bacteroides fragilis*, especie que muestra una patogenicidad bien establecida (34 por ciento de muertes). Sin embargo, las bacterias que producen septicemias en los enfermos cancerosos, no son sólo *Bacteroides*, ya que Henkel y colaboradores⁵⁷ encuentran con frecuencia *Streptococcus pyogenes* del grupo A y Whitecar y colaboradores⁵⁸ señalan la presencia también frecuente de *Pseudomonas* en este mismo tipo de pacientes.

En general se considera que las bacteremias que con mayor frecuencia se han presentado en los últimos años, particularmente en los estados terminales de múltiples padecimientos, son las producidas por organismos gramnegativos. Mc Cabe⁵⁹ señala que en los hospitales americanos en los últimos dos decenios ha aumentado 10 veces la frecuencia de estas bacteremias. En esto coincide con otros autores⁶⁰ y no sólo americanos, puesto que la Royal Society of Medicine en Londres concedió tanta importancia al problema que organizó recientemente una reunión especial,⁶¹ con objeto de discutir el problema concreto de las bacteremias producidas por microorganismos gramnegativos. De este heterogéneo grupo de bacterias, las que más frecuentemente están asociadas a bacteremias, y particularmente a bacteremias terminales, son *Es-*

cherichia, *Pseudomonas*, *Proteus*, *Klebsiella* y recientemente se ha señalado a *Bacteroides*⁶² con una virulencia inusitada en personas mayores de 40 años (100 por ciento de mortalidad). Pero hay que hacer énfasis en que estas bacteremias en la mayor parte de los casos, si no es que en todos, se manifiestan como una típica infección oportunista y en este tipo de infecciones es muy variable el agente infeccioso.⁶³

Factores que afectan la mortalidad de las bacteremias terminales. *Efectividad de los antibióticos*

Indudablemente la efectividad de cualquier tratamiento dirigido a eliminar el estado septicémico dependerá en mucho de la gravedad de la enfermedad que padece el paciente y que propició la aparición de la bacteremia. En forma similar, dicen Bryant y colaboradores,⁶⁰ la presencia de estado de choque, el retardo en la administración del antibiótico apropiado, la presencia de insuficiencia renal seria y el hecho de estar involucrado un organismo tan resistente como *Pseudomonas*, hacen esperar una alta mortalidad. Estos autores clasifican a las enfermedades en que se presentan estos estados bacterémicos en tres categorías: rápidamente fatales, tales como leucemias agudas, leucemias crónicas en crisis blásticas o cánceres avanzados; aquellas cuyo pronóstico asegura un desenlace fatal en un máximo de 4 años, como lupus eritematoso grave, mieloma múltiple, linfoma, o etapas terminales de enfermedades hepáticas y renales; y enfermedades que no son necesariamente mortales. En cada una de ellas encontraron la siguiente mortalidad cau-

sada por bacteremia producida por gram-negativos:

Categoría de la enfermedad	Número de pacientes	Porcentaje de mortalidad
Rápidamente fatal	21	81
Necesariamente fatal	67	48
No fatal	130	16

La presencia y el tratamiento oportuno del choque constituye, como ya se dijo, un elemento importante para pronosticar el desenlace. En enfermos hipotérmicos, en los que el 50 por ciento presentaron signos de choque, la mortalidad fue de 71 por ciento; en tanto que en enfermos con pocas manifestaciones de choque y con temperatura normal o ligeramente elevada, sólo 27 por ciento murieron.

La relación entre el agente causal y el pronóstico que pudo establecerse en este estudio y que por lo demás refleja una situación general, hace ver la alta mortalidad que se observa en infecciones por *Pseudomonas* que va de 50 a 88 por ciento; con media de 71 por ciento, en los tres grupos de entidades clínicas. El grupo *Klebsiella-Aerobacter* también es de temerse cuando se encuentra produciendo bacteremias en enfermos depauperados, pero la mortalidad que en estos casos es de 100 por ciento, se reduce notablemente cuando mejoran las condiciones de la enfermedad subyacente (33 por ciento). En el mismo caso está *Escherichia coli*, con cifras de mortalidad que van de 75 a 21 por ciento. En cambio, las infecciones bacterémicas en que hay *Proteus* y *Bacteroides* son de mejor pronóstico.

Se estableció también una relación entre la edad de los enfermos y la morta-

lidad, considerando los autores que no existe correlación, excepto en el grupo de enfermedades no fatales, en las que la mortalidad es significativamente mayor en pacientes de más de 56 años de edad.

En cuanto al tratamiento de estas infecciones, habría que señalar que en mucho depende de la enfermedad primaria que propició el estado bacterémico. Si se toman las tres categorías clínicas que proponen Bryant y colaboradores,⁶⁰ se podría considerar que la antibioterapia bien dirigida modifica notablemente el porcentaje de mortalidad en enfermedades no fatales o de evolución lenta aunque necesariamente fatal, en tanto que en aquellas de rápida evolución, en las que se presenta la bacteremia, los antibióticos no influyen en el desenlace, que es casi siempre fatal.

Indudablemente, la conducta más apropiada para la selección del antibiótico es el aislamiento del agente causal y su ensayo de sensibilidad *in vitro*, pero ya que no siempre es posible esperar que transcurran las 48 horas que requieren estas pruebas, se podría seguir una conducta aconsejada por algunos autores, que es la de emplear los antibióticos conocidos como efectivos en condiciones similares o una mezcla de antibióticos dirigidos contra grampositivos y gramnegativos, en la inteligencia de que esta conducta está justificada en tanto no se disponga de los resultados de laboratorio.

En relación con los bacilos gramnegativos, que ocasionan los mayores problemas de este tipo en nuestra época, se consideran como más efectivos colimicina (colistimetato), kanamicina, cloranfenicol, o una mezcla de colimicina, kanamicina y penicilina.⁶⁰ Whitecar y colaboradores⁵⁸ consideran que la polimixina no mejora

en nada el valor de supervivencia de enfermos con bacteremia por *Pseudomonas*. En las infecciones con *Bacteroides*, el cloranfenicol y la eritromicina son las drogas de elección, aunque en algunas infecciones en que participa *Bacteroides melanogenicus*, la penicilina G muestra una extraordinaria efectividad.

Una buena serie de recomendaciones, difícil de transcribir en un artículo como éste, fue dado en la mesa de discusión sobre el tratamiento de "Infecciones serias causadas por organismos gramnegativos", publicada por Sandford.⁶⁴

Es difícil hacer una recomendación general acerca de gérmenes grampositivos, aunque en estos casos puede presentarse tanto una magnífica respuesta con penicilina en casos producidos por *Streptococcus pyogenes* del grupo A⁶⁵ o *Diplococcus pneumoniae*, como un bajo resultado si se trata de *Streptococcus faecalis*, que requeriría un antibiótico de más amplio espectro, o *Staphylococcus aureus*, organismo de tal elusividad que es prácticamente imprevisible su sensibilidad a antibióticos antes de hacer la prueba *in vitro*, a menos que se conozcan las características de la cepa hospitalaria y se sospeche de una infección adquirida en la propia institución en la que se ha atendido el enfermo.

Bryant⁶⁶ recomienda como tratamiento empírico, que en manos de los investigadores del Vanderbilt University Hospital dio buen resultado, el siguiente: administrar por venoclisis una solución con 10 a 20 millones de unidades de penicilina G; 0.5 g. de kanamicina inyectada por vía intramuscular cada 12 horas y 2 a 5 mg./Kg. de peso de colistimetato de sodio, administrado también intramuscularmente dos veces al día. En vez de la

penicilina también emplearon ampicilina en dosis de 8 g. por día por vía endovenosa o cefalotina, 6 a 12 g./día por la misma vía.

Interpretación de los cultivos post mortem en el diagnóstico de bacteremia terminal

Es difícil tratar este aspecto en escasas líneas, ya que bien ameritaría un trabajo de revisión destinado exclusivamente al tema.

El valor de los exámenes bacteriológicos *post mortem* ha sido muy debatido y una de las razones es la facilidad con que algunos microorganismos invaden la totalidad del organismo huésped en los estados preagónicos o aún después de la muerte. El hecho de encontrar una bacteria en la sangre cardíaca de un cadáver, si se admite que esto ha sucedido en las condiciones en que se conservó el cadáver, no es indicativo de que esa bacteria haya participado en alguna forma en producir la muerte del individuo, y por lo tanto carece de significación diagnóstica. Algunos autores consideran que esta invasión *post mortem*, no se efectúa en todos los casos en forma inmediata o puede retardarse conservando al cadáver en buenas condiciones de refrigeración.^{66, 67, 68} Burn,⁶⁹ reproduciendo experimentalmente en animales las condiciones de conservación de un cadáver, concluyó que conservado a 25° C., *E. coli*, *Clostridium perfringens* y *Staphylococcus* invaden los tejidos de 5 a 24 horas después de la muerte, en tanto que cuando la conservación se hace a 10° C., esta invasión puede ser detenida hasta 96 horas. La localización de los microorganismos, su abundancia y el tiempo transcurrido entre la muer-

te y la autopsia influyen notablemente en la invasión *post mortem*. Compararon posteriormente Burn y Harvey⁶⁷ los hallazgos bacteriológicos en vida y después de la muerte en cadáveres humanos, encontrándose una concordancia en 59 por ciento de los casos, presentándose una mayor cantidad de hemocultivos negativos en vida, aunque esto pudo haberse debido a que el cultivo fue tomado en tiempos muy variables anteriores a que la muerte aconteciera.

Los estudios realizados más recientemente por Roberts⁷⁰ y Koneman,⁶⁸ perfeccionando las técnicas de colección de muestras y de conservación del cadáver, parecen ser más optimistas en cuanto a los resultados obtenidos, siempre y cuando se eliminen algunas fuentes de error, como puede ser la administración de antibióticos efectivos contra el microorganismo investigado. Wood y colaboradores,⁷¹ también hacen una evaluación del procedimiento, comparando los resultados de cultivos obtenidos *ante* y *post mortem*, obteniendo una correlación en 47 de 62 casos y una falta de concordancia en 15.

La revisión de Koneman,⁶⁸ quizá la más completa hecha sobre el tema, lleva a la conclusión de que el estudio bacteriológico de sangre y órganos de un cadáver es un procedimiento obligado cuando se trata de determinar la causa de la muerte, si se sospecha que ésta fue causada por o coadyuvó a ella un agente infeccioso. La interpretación de los resultados de estos cultivos, en el caso de ser positivos, es difícil aunque puede ser sugestivo. Los cultivos efectuados en órganos de individuos muertos de un proceso no infeccioso, frecuentemente muestran la presencia de gérmenes, por lo que se puede considerar que estos órganos nor-

malmente no son estériles, lo que complica la interpretación. La sangre cardíaca misma, en 50 por ciento de los cadáveres muestra la presencia de gérmenes, en tanto que cultivada en vida no hay porcentaje mayor de 5 por ciento de cultivos positivos.

De todo esto se puede concluir que el estudio *post mortem* no es índice seguro de bacteremia terminal, dado que es posible obtener hallazgos de muy difícil interpretación.

REFERENCIAS

1. Wyssolowitsch, W.: *Ueber die Schicksale der ins Blut injizierten Mikroorganismen im Körper der Warmblüter*. Z. Hyg. Infektionskrankh. 1:3, 1886.
2. Rogers, D. E.: *Host mechanisms which act to remove bacteria from the blood stream*. Bact. Rev. 24:50, 1960.
3. Wright, H. D.: *Experimental pneumococcal septicæmia and antipneumococcal immunity*. J. Pathol. Bacteriol. 30:185, 1927.
4. Aschoff, L.: *Morphologie des retikuloendothelialen Systems*. En: *Handbuch der Krankheiten des Blutes und der blutbildenden Organe*. Berlin, Springer Verlag. 1925, Vol. 2, p. 473.
5. Bennett, I. L., Jr., y Beeson, P. B.: *Bacteremia: a consideration of some experimental and clinical aspects*. Yale J. Biol. Med. 26: 241, 1954.
6. Cannon, P. R.; Sullivan, F. L., y Neckermann, E. F.: *Conditions influencing the disappearance of living bacteria from the blood stream*. J. Exp. Med. 55:121, 1932.
7. Sullivan, F. L.; Neckermann, E. F., y Cannon, P. R.: *The localization and fate of bacteria in the tissues*. J. Immunol. 26:49, 1934.
8. Thorbecke, G. J., y Benacerraf, B.: *Some histological and functional aspects of lymphoid tissue in germ-free animals. II. Studies of phagocytosis in vivo*. Ann. N. Y. Acad. Sci. 78:247, 1959.
9. Manwaring, W. H., y Fritschen, W.: *Study of microbic tissue affinity by perfusion methods*. J. Immunol. 8:83, 1923.
10. Rogers, D. E., y Melly, M. A.: *Studies on bacteremia. III. The blood stream clearance of Escherichia coli in rabbits*. J. Exp. Med. 105:113, 1957.
11. Martin, S. P., y Kerby, G. P.: *Effect of adrenal hormone overdosage on bacterial removal by the splenic viscera*. Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 81:73, 1952.

12. Rogers, D. E.: *Studies on bacteremia. I. Mechanisms relating to the persistence of bacteremia in rabbits following the intravenous injection of Staphylococci*. J. Exp. Med. 105:713, 1956.
13. Wardlaw, A. C., y Howard, J. G.: *A comparative survey of the phagocytosis of different species of bacteria by Kupffer cells*. Brit. J. Exp. Path. 40:113, 1959.
14. Martin, S. P., y Kerby, G. P.: *The splanchic removal in rabbits during fatal bacteremias of circulating organisms and of superimposed nonpathogenic bacteria*. J. Exp. Med. 92:45, 1950.
15. Reichel, H. A.: *Removal of bacteria from the blood stream. Experiments tending to determine the rate of removal of injected bacteria in the blood*. Proc. Staff Meet. Mayo Clin. 14:138, 1939.
16. Becson, P.; Brannon, E. S., y Warner, J. V.: *Observations on the sites of removal of bacteria from the blood in patients with bacterial endocarditis*. J. Exp. Med. 81:9, 1945.
17. Bull, C. G.: *The agglutination of bacteria in vivo*. J. Exp. Med. 22:484, 1915.
18. Govaerts, P.: *L'agglutination plasmatique, facteur d'instabilité des particules introduites dans la circulation*. Compt. rend. soc. biol. 85:244, 1921.
19. Dudgeon, L. S., y Goadby, H. K.: *The examination of the tissues and some observations on the blood platelets of rabbits of intervals of five minutes, and later after intravenous inoculations of Staphylococcus aureus and Indian ink*. J. Hyg. 31:247, 1931.
20. Wood, W. B. J.; Smith, M. R.; Perry, W. D., y Berry, J. W.: *Studies on the cellular immunology of acute bacteremia. I. Intravascular leukocytic reaction and surface phagocytosis*. J. Exp. Med. 94:521, 1951.
21. Woodward, J. M.; Sbarra, A. J., y Holtman, D. F.: *The host-parasite relationship in tularemia. I. Study of the influence of Bacterium tularensis on the amino-acid metabolism of white rats*. J. Bacteriol. 67:58, 1954.
22. Smith, J. M., y Dubos, R. J.: *The effect of nutritional disturbances on the susceptibility of mice to staphylococcal infections*. J. Exp. Med. 103:109, 1956.
23. Callaway, J. L., y Kerby, G.: *Splanchnic removal of bacteria from the circulating blood of irradiated rabbits*. Arch. Dermatol. Syphilol. 63:200, 1951.
24. Gordon, L. E.; Cooper, D. B., y Miller, C. P.: *Clearance of bacteria from the blood of irradiated rabbits*. Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 89:577, 1955.
25. Kerby, G. P., y Martin, S. P.: *The splanchnic removal of bacteria from the blood stream of leucopenic rabbits*. J. Exp. Med. 93:189, 1951.
26. Fine, J.: *Relation of bacteria to the failure of blood-volume therapy in traumatic shock*. New Eng. J. Med. 250:889, 1954.
27. Balch, H. H., y Evans, J. R.: *The influence of acute renal failure on resistance to infection: an experimental study*. Ann. Surg. 144:191, 1956.
28. Benacerraf, B., y Sebestyen, M. M.: *Effect of bacterial endotoxin on the reticuloendothelial system*. Fed. Proc. 16:860, 1957.
29. Biozzi, G.; Benacerraf, B., y Halpern, B. N.: *The effect of Salmonella typhi and its endotoxin on the phagocytic activity of the reticuloendothelial system in mice*. Brit. J. Exp. Pathol. 36:226, 1955.
30. Boehme, D., y Dubos, R. J.: *The effect of bacterial constituents on the resistance of mice to heterologous infection and on the activity of their reticuloendothelial system*. J. Exp. Med. 107:523, 1958.
31. Smith, J. M., y Dubos, R. J.: *The effect of dinitrophenol and thyroxine on the susceptibility of mice to staphylococcal infections*. J. Exp. Med. 103:119, 1956.
32. Dubos, R. J., y Shadler, R. W.: *Reversible changes in the susceptibility of mice to bacterial infections. I. Changes brought about by infections of pertussis vaccine of bacterial endotoxins*. J. Exp. Med. 104:53, 1956.
33. Good, R. A.; Bridges, R. A., y Condie, R. M.: *Host-parasite relationship in patients with dysproteinemias*. Bact. Rev. 24:115, 1960.
34. Good, R. A., y Finstad, J.: *An essential relationship between the lymphoid system immunity and malignancy*. J. Nat. Cancer Inst. 1960.
35. Muschel, L. H.: *Biochemical aspects of microbial pathogenicity*. Ann. N. Y. Acad. Sci. 88:1265, 1960.
36. Rowley, D.: *Antibacterial systems of serum in relation to non-specific immunity to infection*. Bact. Rev. 24:106, 1960.
37. Vincent, J. G.; Veonett, R. C., y Riley, R. F.: *Relation of the indigenous flora of the small intestine of rat to post-irradiation bacteremia*. J. Bacteriol. 69:38, 1955.
38. Seelig, M. S.: *Mechanisms by which antibiotics increase the incidence and severity of candidiasis and alter immunological defences*. Bact. Rev. 30:442, 1966.
39. Savage, D. C.: *Survival on mucosal epithelia, epithelia penetration and growth in tissues of pathogenic bacteria*. En: Microbial pathogenicity in man and animals. Symposium 22. Soc. Gen. Microbiol. Cambridge Univ. Press. 1972.
40. Smith, H.: *The little-known determinants of microbial pathogenicity*. En: Microbial pathogenicity in man and animals. Symposium 22. Soc. Gen. Microbiol. Cambridge Univ. Press. 1972.
41. La Brec, E. H.; Schneider, H.; Magnani, T. J., y Formal, S. B.: *Epithelial cell penetrations as an essential step in the pathogenesis of bacillary dysentery*. J. Bacteriol. 88:1503, 1964.
42. Takeuchi, A.; Formal, S. B., y Sprinz, H.: *Experimental acute colitis in the Rhesus mon-*

- key following peroral infection with *Shigella flexneri*. Amer. J. Pathol. 52:503, 1968.
43. Ogawa, H.; Honjo, S.; Takasaka, M.; Fujiwara, T., e Imaizumi, K.: *Shigellosis in Cynomolgus monkeys (Macaca irus)*. IV. Bacteriological and histopathological observations on the early stage of experimental infection with *Shigella flexneri* 2 A. Jap. J. Med. Sci. Biol. 19:23, 1966.
 44. Ogawa, H.: Experimental approach in studies on pathogenesis of bacillary dysentery, with special references to invasion of bacilli into intestinal mucosa. Acta Path. Jap. 20: 261, 1970.
 45. Staley, T. E.; Jones, E. W., y Corley, L. D.: Attachment and penetration of *Escherichia coli* into intestinal epithelium of the ileum in new-born pigs. Amer. J. Pathol. 56:371, 1969.
 46. Takeuchi, A., y Sprinz, H.: Electron microscope studies of experimental *Salmonella* infection. II. Response of the intestinal mucosa to the invasion by *Salmonella typhimurium*. Amer. J. Pathol. 51:137, 1967.
 47. Mc Carty, M.: *The hemolytic streptococci*. En: *Bacterial and mycotic infections of man*. 4a. ed. Dubos, R. J. Y Hirsch, J. (Eds.) Philadelphia, Lippincott. 1965, p. 356.
 48. Pérez-Miravete, A.: *Relación entre parásito y huésped a nivel de epitelio vaginal*. An. Real Acad. Farmacia. 34:33, 1968.
 49. Crowley, N.: Some bacteraemias encountered in hospital practice. J. Clin. Path. 23:166, 1970.
 50. Watt, P. J., y Okubadejo, D. A.: *Changes in incidence and aetiology of bacteraemia arising in hospital practice*. Brit. Med. J. 1: 210, 1967.
 51. Tisdale, W. A., y Klatskin, G.: *The fever in Laennec's cirrhosis*. Yale J. Biol. Med. 33: 94, 1960.
 52. Mc Cabe, W. R., y Jackson, G. G.: *Gram-negative bacteraemia*. Arch. Int. Med. 110: 856, 1962.
 53. Maiztegui, J. I.; Biegeleisen, J. Z.; Cherry, W. B., y Kass, E. H.: *Bacteraemia due to gram-negative rods*. New Eng. J. Med. 272: 222, 1965.
 54. Jones, E. A.; Crowley, N., y Sherlock, S.: *Bacteraemia in association with hepatocellular and hepatobiliary disease*. Postgrad. Med. J. 43:7, 1967.
 55. Sinkovitz, J. G., y Smith, J. P.: *Septicemia with Bacteroides in patients with malignant disease*. Cancer 25:663, 1970.
 56. Felner, J. M., y Dowel, V. R.: "*Bacteroides*" bacteraemia. Amer. J. Med. 50:787, 1970.
 57. Henkel, J. S.; Armstrong, D.; Blevins, A., y Moody, M. D.: *Group A β hemolytic Streptococcus bacteraemia in cancer hospital*. JAMA. 211:983, 1970.
 58. Whitecar, J. P.; Luna, M., y Bodey, G. P.: *Pseudomonas bacteraemia in patients with malignant diseases*. Amer. J. Med. Sci. 260: 216, 1971.
 59. Mc Cabe, W. R.: *Endotoxin and bacteraemia due to Gram-negative organism*. New Eng. J. Med. 283:1342, 1970.
 60. Bryant, R. E.; Hood, A. F.; Hood, C. E., y Koenig, M. G.: *Factors affecting mortality of Gram-negative rod bacteraemia*. Arch. Int. Med. 127:120, 1971.
 61. Editorial: *Gram-negative septicemia*. Proc. Roy. Soc. Med. 62:1239, 1969.
 62. Gelb, A. F., y Seligman, S. J.: *Bacteroidaceae bacteraemia*. JAMA. 212:1038, 1970.
 63. Klainer, A. S., y Beisel, W. R.: *Opportunistic infection*. Amer. J. Med. Sci. 258:431, 1970.
 64. Sanford, J. P.: *Panel discussion of the treatment of serious Gram-negative infections*. Postgrad. Med. J. (Supl. 135), 1971.
 65. Editorial: *Streptococcal sepsis*. Brit. Med. J. 2:513, 1970.
 66. Burn, C. G.: *Postmortem bacteriology*. J. Infect. Dis. 54:395, 1934.
 67. Burn, C. G.: *Comparative values of clinical and post-mortem blood culture*. 59:296, 1936.
 68. Koncman, E.: *Postmortem bacteriology*. 1970, p. 5.
 69. Burn, C. G.: *Experimental studies of post-mortem bacterial invasion in animals*. J. Infect. Dis. 54:388, 1934.
 70. Roberts, F. J.: *A review of post-mortem bacteriological cultures*. Canad. Med. Ass. J. 100:70, 1969.
 71. Wood, W. H.; Oldstone, M., y Schultz, R. B.: *A re-evaluation of blood culture as an autopsy procedure*. Amer. J. Clin. Pathol. 43:241, 1965.

Del idiotismo nos dice que es siempre congénito. Efectivamente, hay un idiotismo que nace con el individuo; pero si por idiotismo se entiende la estupidez, el embrutecimiento que causa, por ejemplo, en el Oriente, el *datura stramonium*, según Grisolle, pág. 54, éste no es congénito indudablemente. Esta distinción no es nuestra. Devergie, en la tercera edición de su *medicina legal*, tom. I, pág. 673, dice: que Esquirol "ha dividido el idiotismo en dos categorías: la de los individuos que nunca han sabido, nada y la de los que han caído en una demencia completa:" división adoptada por otros. De estas especies de idiotismo el primero será congénito, el segundo no lo es. (Rebollar, R.: *Clasificación de heridas y lesiones, según el Código Penal*. GAC. MÉD. MÉX. 9: 232, 1874.)