

Bacteriemias de origen comunitario en pacientes adultos que acuden al servicio de urgencias de un hospital universitario

MURIEL J. ARTICO, MARTA ROCCHI, ANA GASPAROTTO, VALERIA OCAÑA CARRIZO, MERCEDES NAVARRO, VALERIA MOLLO, NATALIA AVILÉS, VANESSA ROMERO, SONIA CARRILLO, AÍDA MONTERISI

*Departamento Bacteriología, Hospital Nacional de Clínicas. Santa Rosa 1564 (5000) Córdoba, Argentina.
Correspondencia. E-mail. aidamonterisi@hotmail.com*

RESUMEN

La bacteriemia es causa importante de morbimortalidad. Nuestro objetivo es describir una serie de episodios de bacteriemia de origen comunitario en adultos, registrados en el hospital de Clínicas de Córdoba. Entre enero de 2005 y diciembre de 2009 se estudiaron 271 episodios. La rentabilidad diagnóstica del hemocultivo fue 13,5 %. El 52 % de los pacientes eran varones y el 48 % mujeres, la edad promedio fue de 60 años. Las comorbilidades prevalentes fueron diabetes (21 %), neoplasia (18 %), cardiopatía (11 %) e infección por HIV (8 %). Los focos que se pudieron establecer fueron el respiratorio (21 %), el urinario (15 %), el cutáneo (9 %) y otros (13 %). Predominaron las bacterias gram positivas (51,4 %). Los microorganismos más frecuentes fueron *Escherichia coli* (25 %), *Streptococcus pneumoniae* (22,9 %) y *Staphylococcus aureus* (12,3 %). La bacteriemia fue polimicrobiana en el 7 % de los casos. El 33 % de los aislamientos de *E. coli* presentó resistencia a la ciprofloxacina y el 6 % a la ceftazidima. El 14 % de los aislamientos de *S. aureus* fue resistente a la oxacilina. Solo el 7 % de los aislamientos de *S. pneumoniae* expresó altos niveles de resistencia a la penicilina según el criterio poblacional, con CIM = 2 µg/ml.

Palabras clave: Bacteriemias de origen comunitario, adultos, servicio de urgencias

ABSTRACT

Community-acquired bacteremia in adult patients attending the emergency service of a teaching hospital. Bacteremia is an important cause of morbimortality. This study describes the episodes of community-acquired bacteremia in adult patients registered at our hospital. Between January 2005, and December 2009, 271 episodes were studied. The diagnostic yield of blood cultures was 13.5 %. A total of 52 % of patients were male and 48 % female. The mean age was 60. The most frequent comorbidities were: diabetes (21 %), neoplasia (18 %), cardiopathy (11 %), and HIV infection (8 %). The focus was: respiratory (21 %), urinary (15 %), cutaneous (9 %), and others (13 %). Gram-positive bacteria prevailed (51.4%). The most frequent microorganisms were *Escherichia coli* (25 %), *Streptococcus pneumoniae* (22.9 %), and *Staphylococcus aureus* (12.3 %). Bacteremia was polymicrobial in 7 % of the cases. Thirty three percent of *E. coli* isolates were resistant to ciprofloxacin and 6 % to ceftazidime. Fourteen percent of *S. aureus* strains were resistant to oxacillin whereas only 7 % of *S. pneumoniae* expressed high resistance to penicillin with MICs = 2 µg/ml, according to meningitis breakpoints.

Key words: Community-acquired bacteremia, adults, emergency service

En el servicio de urgencias de los hospitales se atiende con frecuencia a pacientes con síntomas y signos compatibles con infección. La bacteriemia es causa de alta morbimortalidad y su frecuencia se ha incrementado en los últimos años; este cambio se ha asociado a la utilización de métodos diagnósticos y terapéuticos invasivos, así como al aumento de procesos que condicionan una alteración en la inmunidad (1, 2, 7).

Los hemocultivos se practican como una técnica diagnóstica de rutina en el paciente gravemente enfermo con sospecha de bacteriemia y/o sepsis. La detección de microorganismos patógenos en hemocultivos y la realización de las pruebas de sensibili-

dad a los antimicrobianos son funciones esenciales del laboratorio de microbiología. Generalmente, los estudios epidemiológicos están basados en estudios colaborativos internacionales (ej.: SENTRY). Sin embargo, en áreas geográficas determinadas, son necesarios los programas de vigilancia. Nuestro propósito es describir las características de las bacteriemias comunitarias en adultos que acudieron a un servicio de urgencias de un hospital a lo largo de un período de 5 años, haciendo hincapié en la rentabilidad diagnóstica, la etiología, el foco de la infección, las comorbilidades presentes y la sensibilidad a los antimicrobianos de los microorganismos involucrados.

Se realizó un estudio prospectivo de los episodios de bacteriemia en pacientes adultos atendidos en el Servicio de Urgencias del Hospital de Clínicas de Córdoba desde enero de 2005 hasta diciembre de 2009. En cada episodio se registró la edad del paciente, el sexo, las comorbilidades y el foco asociado. Solo se incluyeron las bacteriemias procedentes de la comunidad. Se excluyeron aquellos episodios asociados a la asistencia sanitaria, o sea, las bacteriemias secundarias a procesos diagnósticos o terapéuticos realizados de forma ambulatoria y los episodios de los pacientes portadores de sondas urinarias y catéteres intravenosos, de los sometidos a hemodiálisis o diálisis peritoneal, de los que presentaban heridas quirúrgicas y de los que habían tenido internaciones en el mes previo o provenían de geriátricos (13). Por cada paciente se extrajeron dos muestras de sangre de 10 ml cada una, que se inocularon en frascos de hemocultivos para aerobios y anaerobios de 100 ml (Laboratorio Brizuela, Argentina). Luego de 18-24 h de incubación, se continuó con la metodología convencional (14).

Definiciones (4, 9, 14, 15):

Muestra: botella de hemocultivo para aerobios y anaerobios sembrada con sangre de una sola venopunción.

Serie: conjunto de muestras de hemocultivos espaciados por un lapso \leq 24 horas.

Episodio: primer aislamiento clínicamente significativo de un hemocultivo y todos los restantes de hemocultivos adicionales dentro de las 48 horas del primero, a menos que el foco siguiera siendo obviamente el mismo.

Bacteriemia verdadera: para su diagnóstico se usaron criterios clínicos y microbiológicos. Entre los criterios clínicos, se evaluó la presencia de al menos dos de los siguientes hallazgos: hipertermia o hipotermia, hipotensión, taquicardia, taquipnea, leucocitosis/leucopenia o más del 10 % de formas inmaduras y acidosis metabólica. Criterios microbiológicos: a) un microorganismo que no es causa habitual de contaminación (ej.: *Staphylococcus aureus*, enterobacterias, *Pseudomonas aeruginosa*, *Streptococcus pneumoniae*, etc.) se aísla en al menos un hemocultivo seriado; o b) un microorganismo que contamina habitualmente [ej.: estafilococos coagulasa negativos (ECN), *Corynebacterium* spp., *Bacillus* spp., *Propionibacterium acnes*, etc.] se aísla en al menos dos series. En las bacteriemias por ECN se comprobó que la especie y el antibiograma fueran idénticos.

Bacteriemia polimicrobiana: recuperación de diferentes especies en uno o más frascos dentro del mismo episodio.

Bacteriemia adquirida en la comunidad: la detectada dentro de las primeras 48 h de hospitalización, sin que en ese período mediara ninguna maniobra asistencial que pudiera haberla provocado y teniendo en cuenta los criterios de exclusión previamente expuestos.

Comorbilidad: enfermedad o terapia que puede predisponer a una infección, alterar los mecanismos de defensa o causar deterioro funcional; ej.: diabetes mellitus, hepatopatía crónica, insuficiencia renal, insuficiencia cardíaca, neoplasia, infección por HIV y enfermedad pulmonar crónica.

Foco: se consideró que existía foco asociado a la bacteriemia cuando la bacteria aislada en sangre se recuperó también de alguna otra muestra. Las bacteriemias se clasificaron como procedentes del sistema nervioso central, endovascular, abdominal, urinario, osteoarticular y cutáneo. Se consideró foco respiratorio sobre la base de la presentación clínica, los resultados de laboratorio y las radiografías de tórax.

Rentabilidad diagnóstica: número de bacteriemias/número de hemocultivos realizados.

La identificación de los microorganismos a nivel de especie se realizó empleando las pruebas bioquímicas convencionales (10). Para la identificación de estreptococos grupo viridans y el grupo *Streptococcus bovis*, se utilizó el API 20 Strep (bioMérieux, Marcy l'Etoile, Francia). Se realizaron pruebas de sensibilidad por difusión (para estafilococos, estreptococos β -hemolíticos, enterococos, enterobacterias, *P. aeruginosa* y *S. pneumoniae*) y por dilución (para estreptococos grupo viridans, el grupo *S. bovis* y *S. pneumoniae*) según las normas del CLSI (3). De acuerdo con las diferentes especies, se evaluó la sensibilidad a ampicilina (AMP), ampicilina-sulbactama (AMS), cefotaxima (CTX), ceftacídima (CAZ), piperacilina-tazobactama (PIP), piperacilinato-bactama (PTZ), imipenem (IMI), meropenem (MER), gentamicina (GEN), ampicilina (AMI), ciprofloxacina (CIP), trimetoprima sulfametoxazol (TMS), penicilina (PEN), oxacilina (OXA), vancomicina (VAN), tetraciclina (TET), eritromicina (ERI), clindamicina (CLI), rifampicina (RIF) y levofloxacina (LEV). Para la detección de β -lactamasas de espectro extendido (BLEE) en enterobacterias, se utilizó la prueba del doble disco, que demuestra sinergia entre ácido clavulánico y CTX/CAZ.

En el período estudiado, en las 2010 series de hemocultivos realizados se detectaron 271 (13,5 %) episodios de bacteriemia y se recuperaron 288 microorganismos, ya que 18 episodios (7 %) fueron polimicrobianos. De la totalidad de los episodios, el 51,4 % correspondió a bacterias gram positivas, el 47,2 % a

bacterias gram negativas y el 1,4% a bacterias anaerobias. La frecuencia relativa de los agentes etiológicos se muestra en la Tabla 1. Las especies prevalentes fueron *E. coli*, *S. pneumoniae* y *S. aureus*. La edad, el sexo, la existencia de comorbilidades y el foco de las bacteriemias se detallan en la Tabla 2. Los porcentajes de resistencia a los antimicrobianos en *E. coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *P. aeruginosa*, *S. aureus* y *S. pneumoniae* se muestran en la Tabla 3. La totalidad de los estreptococos β -hemolíticos y del grupo *S. bovis* fueron sensibles a PEN, pero 2 de 6 aislamientos de los estreptococos grupo viridans presentaron sensibilidad disminuida (un aislamiento de *Streptococcus salivarius* con $CIM_{PEN} = 0,5 \mu\text{g/ml}$ y un aislamiento de *Streptococcus mitis* con $CIM_{PEN} = 1 \mu\text{g/ml}$). Todos los aislamientos de *Enterococcus faecalis* fueron sensibles a AMP y a VAN.

En este estudio, las bacteriemias ocurrieron en una población de pacientes de edad relativamente

avanzada, con cifras similares en varones y en mujeres. La rentabilidad diagnóstica del hemocultivo fue de 13,5 %, cifra inferior al 20 % y 25,2 % descritos por otros autores (1, 7). En coincidencia con Nazar *et al.* (11) y en contraste con estudios previos, encontramos predominio de bacterias gram positivas (1, 2, 7). El porcentaje de bacteriemias polimicrobianas fue similar al encontrado en otras investigaciones y el 50 % de estos episodios presentó foco abdominal, hecho ya observado con anterioridad (1, 2, 7, 8, 11).

Si bien en baja proporción (1,4 %), la presencia de bacterias anaerobias es un hallazgo que justifica la extracción de hemocultivos específicos para estos agentes, fundamentalmente en las bacteriemias de origen abdominal, para el aislamiento de los cocos con requerimientos nutricionales y de los cocos en general (5).

Si bien los tres primeros agentes etiológicos de las bacteriemias (*E. coli*, *S. pneumoniae* y *S. aureus*)

Tabla 1. Etiología de los 271 episodios de bacteriemia

MICROORGANISMOS	N (%) ⁽¹⁾
Bacterias gram positivas	148 (51,4)
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	66 (22,9)
<i>Staphylococcus aureus</i>	35 (12,3)
<i>Enterococcus faecalis</i>	12 (4,2)
<i>Streptococcus pyogenes</i>	11 (3,8)
<i>Streptococcus dysgalactiae</i> subsp. <i>equisimilis</i>	8 (2,8)
Grupo estreptococos viridans ⁽²⁾	6 (2,1)
Grupo <i>Streptococcus bovis</i>	5 (1,7)
<i>Streptococcus agalactiae</i>	4 (1,4)
<i>Listeria monocytogenes</i>	1 (0,3)
Bacterias gram negativas	136 (47,2)
<i>Escherichia coli</i>	72 (25)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	26 (9,1)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	20 (6,9)
<i>Proteus mirabilis</i>	9 (3,1)
<i>Morganella morganii</i>	4 (1,4)
<i>Salmonella</i> spp. ⁽³⁾	4 (1,4)
<i>Campylobacter jejuni</i> subsp. <i>jejuni</i>	1 (0,3)
Bacterias anaerobias	4 (1,4)
<i>Bacteroides fragilis</i>	3 (1,1)
<i>Clostridium perfringens</i>	1 (0,3)

⁽¹⁾En total se obtuvieron 288 aislamientos, ya que 18 episodios fueron polimicrobianos (7 %);

⁽²⁾*Streptococcus oralis* (n = 2), *Streptococcus mitis* (n = 1), *Streptococcus salivarius* (n = 1), *Streptococcus sanguinis* (n = 1), *Streptococcus constellatus* (n = 1); ⁽³⁾*Salmonella* Typhimurium (n = 3) y *Salmonella* Infantis (n = 1)

Tabla 2. Características demográficas de la población estudiada y de las bacteriemias registradas

Característica	N (%)
Población	
N. de mujeres	130 (48)
N. de varones	141 (52)
Edad promedio y rango (años)	60 (18-92)
Comorbilidad	
Diabetes mellitus	47 (21)
Neoplasia	40 (18)
Cardiopatía	24 (11)
Infección por HIV	18 (8)
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica	18 (8)
Hepatopatía crónica	11 (5)
Otras	24 (11)
Desconocida / Ausente	40 (18)
Foco	
Respiratorio	57 (21)
Urinario	40 (15)
Cutáneo	24 (9)
Abdominal	22 (8)
Otros ⁽¹⁾	14 (5)
Desconocido / sin foco aparente	114 (42)

⁽¹⁾Sistema nervioso central (n = 4), endovascular (n = 5) y osteoarticular (n = 5)

Tabla 3. Porcentajes de resistencia a los antimicrobianos en los agentes etiológicos más frecuentes de las bacteriemias de origen comunitario

Especie (n.º de aislamientos)	AMP	AMS	PIP	PTZ	CTX	CAZ	IMI	MER	GEN	AMI	CIP
<i>E. coli</i> (72)	67	44	51	1	6	6	0	0	15	1	33
<i>K. pneumoniae</i> (26)	NC	59	44	11	11	11	0	0	11	4	18
<i>P. aeruginosa</i> (20)	NC	NC	28	14	NC	9	0	0	38	10	33
	PEN	OXA	VAN	TET	GEN	ERI	CLI	RIF	TMS	LEV	
<i>S. pneumoniae</i> (66)	18 ⁽¹⁾	NC	0	22	NC	19	7	0	21	0	
<i>S. aureus</i> (35)	97	14	0	NR	16	31	15	10	0	NR	

⁽¹⁾El 11 % de los aislamientos presentó una CIM entre 0,125 y 1 µg/ml y el 7 % una CIM = 2 µg/ml, aunque considerando los puntos de corte para las infecciones no meningéas, todas las cepas resultaron sensibles a PEN; NC: no corresponde; NR: no realizado

coinciden con los que informan otros estudios (1, 5, 7, 8, 15), en este trabajo se encontraron cifras menores de *E. coli* y mayores de *S. pneumoniae* que en dichas comunicaciones. Este hallazgo es similar a uno ya informado en nuestro país (11) y coincide con el hecho de que, entre los focos conocidos, el respiratorio prevaleció sobre el urinario. Asimismo, en coincidencia con lo que informan Nazar *et al.* (11) y a diferencia de lo comunicado en otros estudios (1, 2, 5, 8), se aisló un mayor número de estreptococos

β-hemolíticos. Esto podría deberse al número considerable de pacientes que presentaron focos cutáneo y osteoarticular.

La tasa de recuperación del grupo estreptococos viridans, del grupo *S. bovis* y de *E. faecalis* fue similar a la ya descrita (1, 5, 7, 8, 12). El grupo estreptococos viridans se aisló en pacientes con endocarditis (2 aislamientos de *Streptococcus oralis* y uno de *Streptococcus sanguinis*), con neoplasias (un aislamiento de *Streptococcus mitis* y uno de *Streptococcus sali-*

varius) y con abdomen agudo (un aislamiento de *Streptococcus constellatus*); el grupo *S. bovis* provino de pacientes con endocarditis (n = 2) y con síndrome febril de origen desconocido (n = 3). Solo un episodio de bacteriemia por *E. faecalis* fue por endocarditis y en 5 casos correspondió a bacteriemias polimicrobianas. La recuperación de *E. coli* y de otras enterobacterias se debió, en la mayoría de los casos, a episodios con focos urinario y abdominal.

El porcentaje de bacteriemias donde no se encontró foco podría corresponder a bacteriemias primarias, o bien a pacientes a los que no se les había realizado urocultivo sistemático o en los que este se hizo tardíamente, cuando ya se había instaurado la terapia antibiótica. El hallazgo de bacterias oportunistas como *Listeria monocytogenes* y *P. aeruginosa* evidenció la presencia de pacientes inmunocomprometidos con neoplasias (n = 7), infección por HIV (n = 4) y diabetes (n = 4). Los 4 episodios por *Morganella morganii* ocurrieron en pacientes de más de 81 años.

Solo el 3 % de los hemocultivos seriados (n = 60) fueron contaminados con ECN (75 %), *Corynebacterium* spp. (15 %), *P. acnes* (6,7 %) y el grupo *Streptococcus viridans* (3,3 %).

Con respecto a la sensibilidad de las bacterias aisladas a los antimicrobianos, se destacan a continuación algunos ítems.

- a) Se encontró resistencia a las fluoroquinolonas en el 33 % de los aislamientos de *E. coli* y de *P. aeruginosa* y en el 18 % de los de *K. pneumoniae*, y se detectó la presencia de BLEE en ambas enterobacterias (6 % y 11 %, respectivamente). El incremento de la resistencia a las fluoroquinolonas y a las cefalosporinas de tercera generación en enterobacterias y en *P. aeruginosa* de la comunidad ya ha sido mencionado por otros autores (2, 9, 12).
- b) Se encontró *S. aureus* de origen comunitario en nuestro medio resistente a la OXA (14 %); esto no resulta sorprendente, ya que se han descrito recientemente los primeros casos (9, 12). Todos los aislamientos fueron sensibles a TMS.
- c) El nivel de resistencia de *S. pneumoniae* a PEN según el criterio poblacional (CIM \geq 0,12 μ g/ml) fue de 18 %, con solo un 7 % de cepas con CIM = 2 μ g/ml, aunque considerando los puntos de corte para las infecciones no meningéas, todos los aislamientos fueron sensibles a la PEN. Estos resultados no difieren mucho de los que se presentan en informes previos; destacamos la ausencia de resistencia a la LEV (6, 9).
- d) Solo dos aislamientos (*S. mitis* y *S. salivarius*) presentaron sensibilidad disminuida a la PEN y provenían de pacientes oncológicos.

Concluimos que el hemocultivo efectuado en el Servicio de Urgencias del Hospital de Clínicas de Córdoba tuvo buena rentabilidad diagnóstica. Las bacteriemias se presentaron en hombres y mujeres en una proporción similar, y con un promedio de edad relativamente avanzada. Las comorbilidades más frecuentes fueron neoplasia y diabetes, y los focos predominantes, el respiratorio y el urinario. La etiología microbiana fue diversa, con predominio de bacterias gram positivas, entre las que *S. pneumoniae*, *E. coli* y *S. aureus* fueron las más frecuentes. Los niveles de resistencia a la CIP y a las cefalosporinas de tercera generación en enterobacterias y en *P. aeruginosa*, a la OXA en *S. aureus* y a la PEN en *S. pneumoniae* hacen indispensable la confirmación de la sensibilidad de los microorganismos a los antimicrobianos utilizados en la terapia empírica inicial.

Agradecimientos: a la Dra. María I. Caffer, Jefe del laboratorio de Enterobacterias del INEI-ANLIS "Dr. Carlos G. Malbrán", por la identificación a nivel de especie de los aislamientos de *Salmonella*.

BIBLIOGRAFÍA

1. Cisneros-Herreros JM, Sánchez-González M, Prados-Blanco MT, Llanos-Rodríguez C, Vigil-Martín E, Soto-Espinosa de los Monteros B, Pachón-Díaz J. Hemocultivos en el servicio de urgencias. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2005; 23: 135-9.
2. Cisterna R, Cabezas V, Gómez E, Busto C, Atutxa I, Ezpeleta C. Bacteriemia de origen comunitario. *Rev Esp Quimioterap* 2001; 14: 369-82.
3. Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; 16th Informational Supplement, 2006; M100-S16. Wayne, PA, EE. UU.
4. Cobo Reinoso J, Pujol Rojo M, Rodríguez Baño J, Salavert Lletí M. Guía para el diagnóstico y tratamiento del paciente con bacteriemia. Guías Clínicas SEIMC 2006.
5. Diekema DJ, Beekman SE, Chapin KC, Morel KA, Munson E, Doern GV. Epidemiology and outcome of nosocomial and community-onset bloodstream infection. *J Clin Microbiol* 2003; 41: 3655-60.
6. Gentile JH, Sparo MD, Mercapide ME, Luna CM. Adult bacteremic pneumococcal pneumonia acquired in the community. A prospective study on 101 patients. *Medicina (Buenos Aires)* 2003; 63: 9-14.
7. Lizarralde Palacios E, Gutiérrez Macías A, Martínez Odriozola P, Franco Vicario R, García Jiménez N, de la Villa FM. Bacteriemia adquirida en la comunidad: elaboración de un modelo de predicción clínica en pacientes ingresados en un servicio de Medicina Interna. *Med Clin (Barc)* 2004; 123: 241-6.
8. Lizarralde Palacios E, Gutiérrez Macías A, Martínez Odriozola P, Ibarria Lahuerta J, de la Villa FM. Pronóstico de las bacteriemias adquiridas en la comunidad en un servicio de

- Medicina Interna. *An Med Interna* 2005; 22: 108-13.
9. Luzzaro F, Viganò EF, Fossati D, Grossi A, Sala A, Sturla C, Saudelli M, Toniolo A. Prevalence and drug susceptibility of pathogens causing bloodstream infections in northern Italy: a two-year study in 16 Hospitals. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2002; 21: 849-55.
 10. Murray PR, Baron EJ, Pfaller MA, Tenover FC, Tenover FC, editors. *Manual of Clinical Microbiology*. 8th edition. Washington DC, ASM Press, 2003.
 11. Nazar JR, Lavados A, Daher O, Bischoff MC. Análisis microbiológico, epidemiológico y evolución clínica de los pacientes con bacteriemia en el Hospital Zonal de Esquel en el período 2007-2009. *Rev Argent Microbiol* 2010; 42: 151-64.
 12. Payeras A, García-Gasalla M, Garau M, Roca MJ, Pareja A, Cifuentes C, Homar F, Gallegos C, Bassa A. Bacteriemia en pacientes muy ancianos: factores de riesgo, características clínicas y mortalidad. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2007; 25: 612-8.
 13. Siegman-Igra Y, Fourer B, Orni-Wasserlauf R, Golan Y, Noy A, Schwartz D, Giladi M. Reappraisal of community-acquired bacteremia: a proposal of a new classification for the spectrum of acquisition of bacteremia. *Clin Infect Dis* 2002; 34: 1431-9.
 14. Soloaga R, Procopio A, Matejic P, Tokumoto M. Hemocultivos. Variables metodológicas. *Infect Microbiol Clin* 1994; 6: 114-27.
 15. Weinstein MP, Towns ML, Quartey SM, Mirrett S, Reimer LG, Parmigiani G, Reller LB. The clinical significance of positive blood cultures in the 1990s: a prospective comprehensive evaluation of the microbiology, epidemiology, and outcome of bacteremia and fungemia in adults. *Clin Infect Dis* 1997; 24: 584-602.