

Bacteriemia por enterobacterias en adultos en un hospital universitario: análisis de cinco años

A.V. OCAÑA CARRIZO, M. ROCCHI, A. GASPAROTTO, I. CONRERO, M. NAVARRO, S. FACTOROVICH, C. ALBRECHT, A. MONTERISI.

Departamento Bacteriología, Laboratorio Central, Hospital Nacional de Clínicas.

Santa Rosa 1564 (5000) Córdoba, Argentina.

Correspondencia: E-mail: aidamonterisi@hotmail.com

RESUMEN

La bacteriemia sigue siendo una de las causas más importantes de morbilidad y mortalidad en pacientes adultos, a pesar de los numerosos antimicrobianos hoy disponibles y del aumento de las medidas de soporte. El objetivo del presente estudio fue analizar los episodios de bacteriemia por enterobacterias adquiridas en la comunidad y durante la hospitalización registrados durante un periodo de cinco años, estableciendo la prevalencia de especies, los factores de riesgo y los focos, así como la sensibilidad a los antimicrobianos de los microorganismos involucrados. Entre enero 2000 y diciembre 2004 se registraron en el Hospital Nacional de Clínicas de Córdoba 129 episodios de bacteriemias por enterobacterias: 45 correspondientes a pacientes ambulatorios (35%) y 84 a hospitalizados (65%). Los factores de riesgo más frecuentes fueron neoplasia (33,3% y diabetes (12,4%); y los focos más habituales el urinario (29,5%) y el abdominal (13,9%). La enterobacteria aislada con mayor frecuencia en ambas poblaciones fue *E. Coli*, con una incidencia media del 53,5 %, seguida de *Klebsiella spp.* (21,7%) y *Enterobacter spp.* (12,4%). Las bacteriemias por *Klebsiella spp.* Fueron más comunes en UTI. Esta especie junto con *Enterobacter spp.* fueron las bacterias más resistentes a los antimicrobianos ensayados.

Palabra clave: bacteriemia, enterobacterias, adultos

La familia Enterobacteriaceae constituye un grupo heterogéneo de bacterias gran-negativas ampliamente distribuidas en plantas, tierra, agua e intestino de hombre y animales, y se hallan entre los anti microorganismos más importantes desde el punto de vista médico. Algunos géneros son enteropatógenos humanos importantes (*Salmonella*, *Shigella*, *Yersinia*) mientras otros son colonizantes habituales del tracto gastrointestinal (*Escherichia coli*, *Enterobacter*, *Klebsiella*, etc.) (6).

Debido a su ubicuidad dentro y fuera del cuerpo, a menudo causan infecciones oportunistas en pacientes debilitados. Las bacteriemias por enterobacterias están relacionadas con la infección hospitalaria, ya que estas se encuentran muy difundidas entre los pacientes y en el ambiente hospitalario. En el paciente hospitalizado colonizan tubo digestivo, orofaringe, aparato genitourinario y piel. En el ambiente hospitalario puede aislarse del agua, catéteres, sondas, sueros, antisépticos, equipos de respiración mecánica, etc. Diferentes factores han contribuido al incremento de las infecciones por enterobacterias, en estos pacientes: el uso cada vez más frecuente de técnicas diagnósticas y terapéuticas agresivas (catéteres intravenosos, endoscopios, intervenciones, etc.) el empleo de

potentes inmunosupresores y las internaciones prolongadas. Además, ciertas patologías predisponen a las infecciones por gérmenes gram-negativos (enfermedades hematológicas, neoplasias, cirrosis, insuficiencia renal crónica, diabetes, etc.) (1).

La bacteriemia por enterobacterias puede ser transitoria y acontecer tras diferentes manipulaciones (de las vías urinarias y otras) o debido a factores locales predisponentes (diverticulitis, enfermedad prostática, etc.) pero también puede producirse de forma prolongada, dando lugar a una sepsis (4).

El origen más común de bacteriemia por *E. coli* son las infecciones urinarias, de las vías biliares, la infección intraabdominal postquirúrgica y las relacionadas con catéteres venosos. Las puertas de entrada menos frecuentes son neumonía e infección de partes blandas. En pacientes cirróticos y neutropénicos puede presentarse sin puerta de entrada evidente (bacteriemia primaria) (1).

Las enterobacterias tienen la capacidad de adquirir rápidamente resistencia a los antibióticos y en los últimos años, un porcentaje cada vez mayor de estas bacterias, especialmente *Klebsiella spp.* Y *Enterobacter spp.* Han adquirido resistencia, incluso a las

cefalosporinas de tercera generación, debido a la producción de betalactamasas de espectro extendido. Por otra lado, el desarrollo de resistencia a quinolonas es cada vez más preocupante (1,2, 4, 7)

El objetivo de nuestro trabajo fue escribir las características de las bacteriemias por enterobacterias en pacientes adultos ambulatorios y hospitalizados, estableciendo la prevalencia y distribución de especies y la sensibilidad a los antimicrobianos.

El estudio fue realizado en el hospital Nacional de Clínicas de Córdoba (Hospital Universitario de 200 camas) Desde enero de 2000 hasta diciembre de 2004 se procesaron 4231 series de hemocultivos de pacientes ambulatorios y hospitalizados. Se consideró bacteriemia proveniente de la comunidad si la primera muestra de hemocultivo fue tomada antes o dentro de las primeras 48 hs de la internación, luego de este tiempo la infección se clasificó como nosocomial (12). Se definió como episodio de bacteriemia por enterobacteria al primer hemocultivo positivo dentro de una serie o a cualquier hemocultivo positivo nuevo tras 48 horas de un resultado positivo previo, a menos

que se pudiera comprobar que era del mismo episodio (14) Se consideró que existía foco asociado a bacteriemia cuando la enterobacteria aislada de sangre también se recuperó de otra muestra orina (foco urinario), líquido o herida abdominal (foco abdominal), piel y partes blandas (foco cutáneo) y esputo (foco respiratorio). Se consideró bacteriemia monomicrobiana aquella que involucró a una sola especie de enterobacteria, y polimicrobiana cuando se aislaron simultáneamente más de un tipo de microorganismo. Se tomaron 2 muestras de 10 ml de sangre cada una, las cuales fueron sembradas en frascos de 100 ml para aerobios y anaerobios (**Lab. Brizuela**) Luego de 18-24 horas de incubación se continuó con la metodología convencional (12) Las diferentes especies de la familia Enterobacteriaceae fueron identificadas de acuerdo a los esquemas de identificación bioquímica propuestos por Farmer (6); algunas cepas problemáticas requirieron el empleo de API 20 E Enterobacterias (BioMérieux. Francia). A todos los aislamientos se les realizó antibiograma por difusión con discos, según normas NCCLS (actualmente CLSI) (10). Los antibióticos ensayados fueron:

Tabla 1. Frecuencia relativa de microorganismos detectados en hemocultivos de pacientes ambulatorios y hospitalizados.

Microorganismos	Nº de Aislamientos (%)		
	Ambulatorios n= 195	Hospitalizados n= 389	Total n= 584
Estafilococos	53 (27,2)	169 (43,4)	222 (38,0)
Estreptococos	67 (34,4)	11 (2,8)	78 (13,4)
Enterococos	3 (1,5)	13 (3,3)	16 (2,7)
Otros gran positivos	4 (2,1)	13 (3,3)	17 (2,9)
Enterobacterias	45 (23,1)	84 (21,6)	129 (22,1)
Otros gran negativos	20 (10,3)	52 (13,4)	72 (12,3)
Anaerobios	1 (0,5)	13 (3,3)	14 (2,4)
Hongos y levaduras	2 (1,0)	34 (8,7)	36 (6,2)

Grupo de microorganismos

Gram-positivos	127 (65,1)	206 (53,0)	333 (57,0)
Gram-negativos	2 (1,0)	136 (35,0)	201 (34,4)
Anaerobios	2 (1,0)	34 (8,7)	36 (6,2)
Hongos y levaduras	1 (0,5)	13 (3,3)	14 (2,4)

ampicilina(AMP) ampicilina-sulbactam (AMS), cefalotina (CTN) piperacilina (PIP), piperacilina-tazobactam (PTZ), cefotaxima (CTX), ceftazidima (CAZ), cefepime (CFP) amoxicilina-ácido clavulánico (AMC), gentamicina (GEN) amicacina (AMK), ciprofloxacina (CIP), trimetoprima-sulfametoxazol (TMS), imipenem (IMI) y meropenem (MER). Se realizó la detección de betalactamasas de espectro extendido mediante la prueba del doble disco (aproximando discos de CAZ, CTX y CFP a 20 mm de uno de AMC (8). Para el análisis estadístico se utilizó el test de proporciones (test z).

De las 4231 series de hemocultivos realizadas, 584 (13,8%) fueron positivas. La frecuencia relativa de los diferentes microorganismos en pacientes ambulatorios y hospitalizados se muestra en la Tabla 1. Del total de series positivas (n=584), 22,1 % de los aislamientos (n=129) correspondieron a la familia Enterobacteriaceae, de modo que este grupo ocupó el segundo lugar. Se observó diferencia

estadísticamente significativa entre la proporción de enterobacterias y el resto de los microorganismos ($p < 0,0001$). Estas bacterias fueron la tercera causa de bacteriemia en pacientes ambulatorios y la segunda en hospitalizados. La bacteriemia por enterobacterias fue monomicrobiana en 122 episodios (94,6%) y polimicrobiana en 7 (5,4 %) . De los 129 pacientes, cuarenta y seis (36 %) positivizaron solo una muestra y 83 (64%) las dos. La edad y el sexo de la población estudiada, la existencia de enfermedad de base y el foco de las bacteriemias por enterobacterias se detallan en la Tabla 2.

Cuarenta y cinco pacientes se clasificaron como ambulatorios (35%) y 84 como hospitalizados (65 %)

Entre estos grupos se presentaron diferencias significativas ($p = 0,0006$). Por el contrario, no se observó correlación alguna con el sexo de los pacientes, ya que sesenta y ocho bacteriemia (52,7%) correspondieron a varones y sesenta y

Tabla 2. Edad, sexo enfermedad de base y foco de bacteriemias por enterobacterias en pacientes ambulatorios y hospitalizados

Población	Nº de Pacientes (%)		
	Ambulatorios n= 45	Hospitalizados n= 84	Total n= 129
Nº de mujeres	23 (51,1)	38 (45,2)	61 (47,3)
Nº de varones	22 (48,9)	46 (54,8)	68 (52,7)
Edad promedio	55	58,5	56,8 ± 14,8 (17-87)

Enfermedad de base			
Neoplasia	9 (20,0)	34 (40,4)	43 (33,3)
Diabetes	7 (15,6)	9 (10,7)	16 (12,4)
Cirugía Abdominal	2 (4,4)	6 (7,1)	8 (6,2)
Hepatopatía Crónica	2 (4,4)	4 (4,8)	6 (4,6)
IRC ⁽¹⁾	3 (6,7)	2 (2,4)	5 (3,9)
VIH/SIDA ⁽²⁾	1 (2,2)	4 (4,8)	5 (3,9)
Cardiopatía	2 (4,4)	2 (2,4)	4 (3,1)
Colagenopatía	1 (2,2)	2 (2,4)	3 (2,3)
EPOC ⁽³⁾	1 (2,2)	1 (1,2)	2 (1,6)
ACV ⁽⁴⁾	1 (2,2)	1 (1,2)	2 (1,6)
Desconocido/Sin enfermedad de base	16 (35,6)	19 (40,4)	35 (27.1)
Foco			
Urinario	16 (35,6)	22 (26,2)	38 (29,5)
Abdominal	6 (13,3)	12 (14,3)	18 (14,0)
Cutáneo	0 (0,0)	3 (3,6)	3 (2,3)
Respiratorio	2 (4,4)	0 (0,0)	2 (1,6)
Desconocido / Sin foco aparente	21 (46,7)	47 (56,0)	68 (52.7)

¹Insuficiencia renal crónica; ² Virus de inmunodeficiencia humana; ³ Enfermedad pulmonar obstructiva crónica; ⁴ Accidente cerebro-vascular.

Tabla 3. Enterobacterias causantes de bacteriemia en pacientes ambulatorios y Hospitalizados

Microorganismos	Nº de Aislamientos %		
	Ambulatorios n= 45	Hospitalizados n= 84	Total n= 129
Escherichia coli	28 (62,2)	41 (48,8)	69 (53,5)
Klebsiella SP	5 (11,1)	23 (27,3)	28 (21,7)
K pneumoniae	4 (8,9)	17 (20,2)	21 (16,3)
K. oxytoca	1 (2,2)	6 (7,1)	7 (5,4)
Enterobacter spp.	4 (8,8)	12 (14,3)	16 (12,4)

E cloacae	2 (4,4)	10 (11,9)	12 (9,3)
E agglomerans	1 (2,2)	2 (2,4)	3 (2,3)
E. aerogenes	1 (2,2)	0 (0,0)	1 (0,8)
Proteus Mirabilis	3 (6,7)	3 (3,6)	6 (4,7)
Serratia marcescens	1 (2,2)	3 (3,6)	4 (3,1)
Morganella morganii	2 (4,4)	1 (1,2)	3 (2,3)
Salmonella spp. (no Typhi)	2 (4,4)	0 (0,0)	2 (1,6)
Providencia stuartii	0 (0,0)	1 (1,2)	1 (0,8)

uno (47.3%) a mujeres, ($p=0,54$). La edad promedio de los pacientes fue de $56.8 \pm 14,8$ años, con un rango de 17 y 87 años. Se constató enfermedad de base en 94 pacientes (73%), siendo la más frecuente la neoplasia (33,3%), seguida de diabetes (12,4%), cirugía abdominal (6,2%) y hepatopatía crónica (4.6%). Se observaron diferencias significativas entre neoplasia y las otras patologías ($p<0.0001$). Dentro de los focos que se pudieron establecer (47,4%, el urinario fue el más frecuente (29,5%), sin observarse diferencia significativa entre pacientes ambulatorios y hospitalizados ($p=0.114$).

La distribución de las diferentes especies de enterobacterias aisladas de pacientes ambulatorios y hospitalizados se muestra en la Tabla 3. Si bien la incidencia de E. Coli fue mayor que la observada para el resto de las especies de la familia Enterobacteriaceae (53,5% vs. 46,5% de las restantes en su conjunto), esta diferencia no fue estadísticamente significativa ($p=0,43$). Tampoco se encontraron diferencias al comparar la frecuencia de aislamientos de esta especie en la población ambulatoria con la hallada en la población hospitalaria: 62,2 % vs 48,8 % ($p=0,114$), *Klebsiella* spp., segunda causa de bacteriemia en ambas poblaciones, fue más frecuente en pacientes hospitalizados que en ambulatorios (27,3% vs 11,1%), al igual que *Enterobacter* spp. (14,3 % vs 8,8 %), que ocupó el tercer lugar. Se aislaron dos cepos de *Salmonella* spp. (no Typhi) de pacientes ambulatorios. Con respecto al resto de las especies, *Klebsiella oxytoca* y *Serratia marcescens* fueron más frecuentes en hospitalizados y *Proteus mirabilis* en ambulatorios.

Considerando los tres primeros agentes causales de bacteriemia, E coli presentó una distribución similar en los diferentes servicios hospitalarios, aunque prevaleció en clínica médica (CM) con una incidencia del 24,6% frente al 21,7%, 20,3 % y 17,4 %, registrado para el servicio de oncología (ONC), cirugía (CIR) y terapia intensiva (UTI), respectivamente. El mayor porcentaje de aislamientos de *Klebsiella* spp. Ocurrió en UTI (39,3%), seguido de ONC (21,4%) y de CIR Y CM (14,3 % en ambos casos). *Enterobacter* spp se aisló más frecuentemente en CIR, 31,3% seguido de UTI y CM (25 % en ambos casos), y de ONC (6,2%).

Los porcentajes de resistencia a los antimicrobianos de los aislamientos de E. coli obtenidos de pacientes hospitalizados y ambulatorios (%RH/%RA) fueron: AMP:68/59, AMS: 37/28, PIP: 60/50, PTZ: 9/3, CTN: 37/32, CTX-CAZ: 2/0, GEN: 25/0, AMK: 0/0, CIP: 17/14, TMS: 43/17, IMI-MER: 0/0. Los porcentajes de resistencia de *K. pneumoniae* y *E. cloacae* provenientes de bacteriemias nosocomiales (%R KPN%RENC) fueron: PIP: 41/50, PTZ: 24/30, CTX-CAZ: 24/30, GEN: 24/20, AMK: 18/10, CIP: 12/20, TMS: 0/20. IMI-MER: 0/0. Las bacteriemias por enterobacterias en nuestro estudio ocurrieron en una población de pacientes de mediana edad, con cifras similares en varones y en mujeres, pero fue la segunda causa de bacteriemia en los hospitalizados, mientras que para los ambulatorios resultó ser la tercera causa. Nuestros hallazgos difieren de datos publicados anteriormente, en los que las enterobacterias son la primera causa de bacteriemia en pacientes ambulatorios (5,9, 13). un elevado porcentaje de pacientes (73%) presentó factores de riesgo para adquirir bacteriemia por enterobacterias. Al igual que lo observado por otros autores, neoplasia y

diabetes fueron los factores predisponentes más comunes (3, 9, 12). Si bien se constató foco en poco menos de la mitad de los pacientes, el urinario fue el más frecuente, seguido del abdominal. Estos hallazgos coinciden con lo que informan diversos investigadores (1, 3, 9, 12).

En la totalidad de nuestros pacientes *E. coli* fue la especie aislada con mayor frecuencia, seguida de *Klebsiella* spp. Y *Enterobacter* spp. Esta distribución se mantuvo en pacientes ambulatorios y hospitalizados, sin embargo y del mismo modo que lo refieren otros autores, las especies de *Klebsiella* y *Enterobacter* fueron más frecuentes en bacteriemias nosocomiales (4, 5, 13, 14). En coincidencia con informes previos, *P. mirabilis* y *S. marcescens* fueron la cuarta causa de bacteriemia adquirida en la comunidad y nosocomial, respectivamente (4, 9). Se aislaron dos cepas de *Salmonella* spp. (no Typhi) asociadas a bacteriemias adquiridas en la comunidad de pacientes de 58 y 60 años que no habían padecido gastroenteritis; uno de ellos poseía una colagenopatía. La bacteriemia en adultos por *Salmonella* spp. (no Typhi) se presenta generalmente como una bacteriemia sin gastroenteritis, pero con enfermedades predisponentes severas, principalmente inmunosupresión (11).

E. coli presentó una distribución similar en los diferentes servicios hospitalarios, aunque prevaleció en clínica médica. *Enterobacter* spp. Lo hizo de manera similar, aunque en menor proporción, en oncología, mientras que *Klebsiella* spp. Fue más frecuente en pacientes de UTI. A diferencia de otros *Enterobacter* como la primera causa de bacteriemias en UTI (15), nosotros aislamos en ese servicio una mayor proporción de *Klebsiella* spp.

Los aislamientos de *E. coli* provenientes de pacientes hospitalizados fueron más resistentes a los antimicrobianos que los provenientes de pacientes ambulatorios. En los primeros se

encontró mayor resistencia a β lactámicos (2% de cepas productoras de betalactamasas de espectro extendido), GEN, CIP y TMS; PTZ presentó buena actividad y no hubo resistencia a *E. coli* provenientes de bacteriemias nosocomiales son similares a las de pacientes hospitalizados en Argentina (2) y a las que se informan para Latinoamérica (4), pero algo superiores a las publicadas en Estados Unidos, Canadá y Europa (4, 7, 15); sin embargo y a diferencia de lo que indican estos trabajos, nosotros no encontramos resistencia a carbapenemes.

K. pneumoniae proveniente de bacteriemia nosocomial presentó mayores porcentajes de resistencia a cefalosporinas de tercera generación y amicacina que *E. coli*. Estas cifras de resistencia son ligeramente inferiores a las observadas en muestras de pacientes hospitalizados en Argentina (2) y a las bacteriemias registradas en Latinoamérica (4), pero superiores a las encontradas en Estados Unidos, Canadá y Europa (4, 7, 15).

E. cloacae presentó niveles de resistencia comparables con, los informados en otros países (4, 7, 15) pero menores que los encontrados en muestras clínicas provenientes de pacientes hospitalizados en Argentina (2).

En conclusión, la bacteriemia por enterobacterias en adultos es causa importante de morbilidad, tanto en la población ambulatoria como hospitalaria. Afecta en forma similar a hombres y mujeres, su foco más habitual es el urinario y los factores predisponentes son la neoplasia y la diabetes. *E. coli* seguido de *Klebsiella* spp. Y *Enterobacter* spp. Fueron las enterobacterias aisladas con mayor frecuencia. *Klebsiella* spp. Afectó a pacientes de UTI en mayor proporción y junto con *Enterobacter* spp. Fueron las bacterias más resistentes a los antimicrobianos.

Agradecimientos: los autores agradecen a la Lic. Casilda Rupérez, de la Facultad de Matemática, Astronomía y Física (Universidad Nacional de Córdoba) por el asesoramiento estadístico brindado.

BIBLIOGRAFÍA

1. Aguado Garcia JM, Lumbreras Bermejo C. Infecciones por enterobacterias. *Medicine* 1998; 7: 3622-8.
2. Bantar C, Famiglietti A., Radice M, Quinteros M, Casellas JM, Couto E, et al. y Grupo SIR. Sistemas Informático de Resistencia (SIR). Análisis de los dos cortes de prevalencia de los años 2002 y 2003. *Boletín de la Asociación Argentina de Microbiología* 2005; 167: 10-5.
3. Cisterna R, Cabezas V, Gomez E, Busto C, Atuxta L, Ezpeleta C, Bacteriemia de origen comunitario. *Rev Esp Quimioterap* 2001, 14:4.
4. Diekema DJ, Pfaller MA, Jones RN, Doern GV, Winokur PL, Gales AC, et al. and the

- SENTRY Participants Group (Americas). Survey of bloodstream infections due to gram-negative bacilli: frequency of occurrence and antimicrobial susceptibility of isolates collected in the United States, Canada and Latin America for the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program. 1997. *Clin Infect Dis* 1999; 29: 595-607.
5. Diekema DJ, Beekmann 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. Farmer JJ, Enterobacteriaceae: Introduction and identification. En: Murray PR, Baron EJ, Pfaller MA, Tenover FC, Tenover FC, editors. *Manual of Clinical Microbiology*. Washington D.C., ASM Press, 1999; p. 442-58.
 7. Fluit AC, Jones ME, Schmitz FJ, Acar J, Gupta R, Verhoef J, and the SENTRY Participants Group. Antimicrobial susceptibility and frequency of occurrence of clinical blood isolates in Europe from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program, 1997 and 1998. *Clin Infect Dis* 2000; 30: 454-60.
 8. Jarlier V, Nicolas MH, Fournier G, Philippon A. Extended broad-spectrum β -lactamases conferring transferable resistance to newer β -lactam agents in Enterobacteriaceae: hospital prevalence and susceptibility patterns. *Rev Infect Dis* 1998; 10: 867-78.
 9. Lizarralde Palacios E, Gutiérrez Macías A, Martínez Odriozola P, Ibarra Lahuerta J, De la Villa FM. Pronóstico de las bacteriemias adquiridas en la comunidad ingresadas en un Servicio de Medicina Interna. *An Med Interna (MADRID)* 2005; 22: 108-13.
 10. National Committee for Clinical Laboratory Standards. Performance standards for antimicrobial disk susceptibility test, 1999; M2-A6. Wayne Pa, USA.
 11. Shimoni Z, Pitlik S, Leibovici L, Samra Z, Konigsberger H, Dricker M, et al. Nosocomial Salmonella bacteremia: age-related differences in clinical presentation, bacteriology, and outcome. *Clin Infect Dis* 1999; 28: 822-7.
 12. Soloaga R, Procopio A, Matejic P, Tokumoto M, Hemocultivos. Variables metodológicas. *Infect Microbiol Clin* 1994; 6: 114-26.
 13. Vallés J, Rello J, Ochagavía A, Garnacho J, Alcalá MA. Community-acquired bloodstream infection in critically ill adult patients: impact of shock and inappropriate antibiotic therapy on survival. *Chest* 2003; 123: 1615-24.
 14. Weinstein M, Towns M, Quartey S, Reimer L, Parmigiani G, et al. The clinical significance of positive blood cultures in the 1990s: a prospective bacteremia and fungemia in adults. *Clin Infect Dis* 1997; 24: 584-602.
 15. Wisplinghoff H, Bischoff T, Tallent S, Seifert H, Wenzel R, Edmond M, Nosocomial bloodstream infections in US hospitals: analysis of 24,179 cases from a prospective nationwide surveillance study. *Clin Infect Dis* 2004; 39: 309-17.

Recibido: 29/03/06-Aceptado: 12/02/07