

**UNIVERSIDAD DE COSTA RICA**  
**SISTEMA DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

**MORTALIDAD ASOCIADA A BACTERIEMIA POR STAPHYLOCOCCUS AUREUS  
PORTADOR DE LEUCOCIDINA DE PANTON-VALENTINE, HOSPITAL MÉXICO,  
2015-2018**

Tesis sometida a la consideración de la Comisión del Programa de Estudios de Posgrado de  
Medicina Interna para optar al grado y título de Especialista en Medicina Interna

**SOFÍA MARÍA ANGULO MORA**

Ciudad Universitaria Rodrigo Facio, Costa Rica, 2018

## Dedicatoria

*A mi hijo David, quien ha sido el motor de mi carrera y de mi vida.*

*A mi madre, porque con su apoyo todo ha sido posible.*

*A mi abuelita, mi hermana, mi sobrina, por creer siempre en mí.*

*A mi amada Familia Angulo por su cariño incondicional.*

## Agradecimientos

*A mis compañeros y amigos de residencia que arrancaron esta aventura conmigo, en especial a Felipe, Carlos y Gustavo por estos cuatro años de compañía y amistad.*

*A mis profesores por todas sus enseñanzas, al Dr. Julián Peña por acompañarnos y exigirnos lo mejor hasta cumplir nuestra meta.*

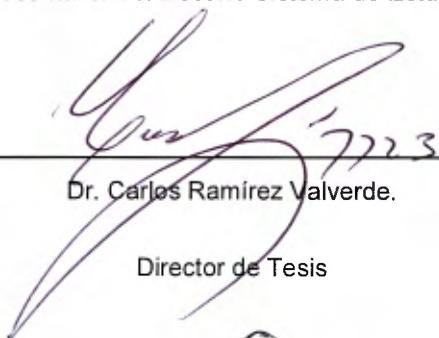
*A mi tutor, Dr. Carlos Ramírez por su dedicación y ayuda en el proceso de Trabajo final de graduación.*

*A mis amigos de grupo de guardia A, por llenar estos años valores, experiencias, risas, conocimientos; a Marco y a Pablo por su ayuda incondicional.*

"Esta tesis fue aceptada por la Comisión del Programa de Estudios de Posgrado en Especialidades Médicas de la Universidad de Costa Rica, como requisito parcial para optar al grado y título de Especialista en Medicina Interna."

---

Decano o Representante del Decano Sistema de Estudios de Posgrado



---

Dr. Carlos Ramirez Valverde.

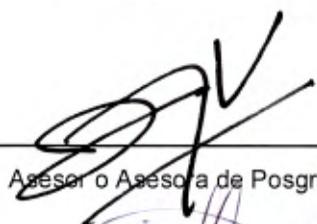
Director de Tesis



---

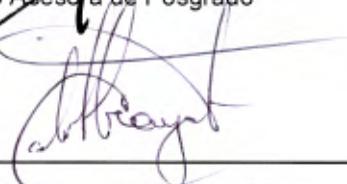
Dr. Daniel Murillo Castro

Asesor-ector de tesis



---

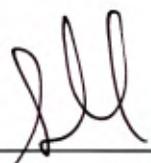
Asesor o Asesora de Posgrado



---

[Grado académico y nombre completo]

Director Programa o Representante de Posgrado en Medicina Interna



---

Sofía María Angulo Mora

Candidata

## Tabla de contenido

	<b>Pág</b>
Portada	i
Dedicatoria	li
Agradecimientos	lii
Aprobación por filóloga	lv
Hoja de aprobación por el Tribunal Examinador	v
Tabla de contenido	vi
Resumen ejecutivo	vii
Resumen ejecutivo (inglés)	viii
Lista de tablas	ix
Listas de figuras	x
Lista de gráficos	xi
Lista de abreviaturas	xii
Capítulo I: Introducción	1
Capítulo II: Materiales y métodos	10
Capítulo III: Resultados	12
Capítulo IV: Discusión	31
Capítulo V: Conclusiones	36
Capítulo VI: Limitaciones	37
Capítulo VII: Recomendaciones	38
Bibliografía	40
Anexos	42

## Resumen ejecutivo

**Antecedentes** La activación del sistema inmunológico y liberación de citocinas proinflamatorias ante la presencia de leucocidinas como LPV en infecciones por *S.aureus* conllevan riesgo aumentado de infecciones más severas.

### **Materiales y métodos**

**Objetivo:** Comparar la mortalidad entre pacientes con bacteremia por *S.aureus* con LPV presente, y pacientes con bacteremia por *S.aureus* sin LPV.

**Diseño:** Estudio observacional retrospectivo

**Escenario:** Hospital universitario nivel terciario, todos los servicios

**Pacientes:** Pacientes con bacteriemia por *S.aureus* a quienes se les haya enviado análisis molecular de LPV.

**Medidas:** Se toman variables clínicas, focos de infección, marcadores inflamatorios, comorbilidades, tratamiento antibiótico, perfil molecular de la cepa de *S.aureus*, origen de la infección (intrahospitalaria o adquirida en la comunidad) y fallecimiento.

**Resultados** La mortalidad general por bacteriemia por *S.aureus* fue de 30,6%, y 27,3% para los pacientes con LPV (+). Se realizó un análisis multivariado de todas las variables, y no hubo diferencia significativa en la mortalidad entre pacientes con LPV (+) y LPV (-).

**Limitaciones** la información fue recopilada de expedientes clínicos, algunos expedientes no fueron encontrados, por lo que tuvieron que excluirse pacientes del estudio, lo que puede impactar en los resultados.

**Conclusiones** no existe diferencia en mortalidad en cuanto a pacientes con cepas *S.aureus* LPV positiva y negativa. Los focos primarios de infección con LPV (+) son más frecuentes infección tejidos blandos y neumonía necrotizante. No se identificaron factores de riesgo agravantes de mortalidad. La mayoría de cepas de *S.aureus* con LPV (+) son MecA positivas.

**Fuente de financiamiento:** ninguna.

## Executive Summary

**Introduction** The activation of the immune system and the release of proinflammatory cytokines in the presence of leucocidins such as LPV in *S. aureus* infections carries a higher risk of more severe infections.

### **Materials and methods**

**Objective:** To compare mortality among patients with bacteraemia due to *S.aureus* with PVL present, and patients with bacteraemia due to *S.aureus* without LPV.

**Design:** Retrospective observational study

**Scenario:** Third level university hospital, all services

**Patients:** Patients with *S.aureus* bacteraemia are those who have been sent molecular analysis of LPV.

**Measurements:** Clinical variables, foci of infection, inflammatory markers, comorbidities, antibiotic treatment, molecular profile of the *S.aureus* strain, origin of the infection (intra-hospitalary or community acquired) and death are taken into account.

**Results** Overall mortality from *S.aureus* bacteraemia was 30.6%, and 27.3% for patients with LPV (+). A multivariate analysis of all variables was performed, and there was no significant difference in the mortality rate between patients with LPV (+) and LPV (-).

**Limitations** The information was collected from clinical files, some files were not found, so patients had to be excluded from the study, which may have had an impact on the final result.

**Conclusions** There is no difference in mortality in patients with *S.aureus* LPV positive and negative strains. The primary foci of infection with LPV (+) are more frequent soft tissue infection and necrotizing pneumonia. No aggravating mortality risk factors were identified. The majority of strains of *S.aureus* with LPV (+) are positive MecA.

**Funding source** none.

## Lista de tablas

<b>Tabla</b>	<b>Pág</b>
<b>Tabla 1.</b> Características generales de los pacientes con bacteriemia por <i>S. aureus</i> con determinación PVL, hospitalizados Hospital México y valorados por el Servicio de Infectología, en el periodo 2015-2018, según presencia de LPV.	15
<b>Tabla 2.</b> Comparación de los promedios de edad de los pacientes con bacteriemia por <i>S. aureus</i> con determinación PVL hospitalizados Hospital México y valorados por el Servicio de Infectología, en el periodo 2015-2018, según presencia de LPV.	16
<b>Tabla 3.</b> Cuartiles de edad de los pacientes con bacteriemia por <i>S. aureus</i> con determinación LPV hospitalizados Hospital México y valorados por el Servicio de Infectología, en el periodo 2015-2018, con LPV positiva	16
<b>Tabla 4.</b> Cuartiles de edad de los pacientes con bacteriemia por <i>S. aureus</i> con determinación LPV hospitalizados Hospital México y valorados por el Servicio de Infectología, en el periodo 2015-2018, con LPV negativa	16
<b>Tabla 5.</b> Diagnósticos concomitantes de los pacientes con bacteriemia por <i>S. aureus</i> con determinación PVL hospitalizados Hospital México y valorados por el Servicio de Infectología, en el periodo 2015-2018, según presencia de LPV.	18
<b>Tabla 6.</b> Características moleculares de los <i>S. aureus</i> aislados en los pacientes con bacteriemia por <i>S. aureus</i> con determinación LPV, hospitalizados Hospital México y valorados por el Servicio de Infectología, en el periodo 2015-2018, según presencia de LPV.	20
<b>Tabla 7.</b> Antibióticos utilizados en los pacientes con bacteriemia por <i>S. aureus</i> con determinación LPV, hospitalizados Hospital México y valorados por el Servicio de Infectología, en el periodo 2015-2018, según presencia de LPV.	21
<b>Tabla 8.</b> Comparación de los valores iniciales y a las 48 horas de PCR y PCT de los pacientes con bacteriemia por <i>S. aureus</i> con determinación LPV, hospitalizados Hospital México y valorados por el Servicio de Infectología, en el periodo 2015-2018, según presencia de LPV.	21
<b>Tabla 9.</b> Análisis multivariado para evaluar las variables asociadas a la presencia de LPV en los pacientes con bacteriemia por <i>S. aureus</i> con determinación de LPV, hospitalizados Hospital México y valorados por el Servicio de Infectología, en el periodo 2015-2018.	22

<b>Tabla 10.</b> Características generales de los pacientes con bacteriemia con <i>S. aureus</i> con determinación de LPV, hospitalizados Hospital México y valorados por el Servicio de Infectología, en el periodo 2015-2018, según presencia de LPV y condición del paciente.	23
<b>Tabla 11.</b> Diagnósticos concomitantes de los pacientes con bacteriemia con <i>S. aureus</i> con determinación de LPV, hospitalizados Hospital México y valorados por el Servicio de Infectología, en el periodo 2015-2018, según presencia de LPV y mortalidad	24
<b>Tabla 12.</b> Comorbilidades asociadas de los pacientes con bacteriemia con <i>S. aureus</i> con determinación de LPV, hospitalizados Hospital México y valorados por el Servicio de Infectología, en el periodo 2015-2018, según presencia de LPV y mortalidad.	25
<b>Tabla 13.</b> Distribución de los pacientes con bacteriemia con <i>S. aureus</i> con determinación de LPV, hospitalizados Hospital México y valorados por el Servicio de Infectología, en el periodo 2015-2018, según grupo de edad, comorbilidad asociada, presencia de LPV y mortalidad	27
<b>Tabla 14.</b> Sobrevida a 7 y a 30 días de los pacientes con bacteriemia con <i>S. aureus</i> con determinación de LPV, hospitalizados Hospital México y valorados por el Servicio de Infectología, en el periodo 2015-2018, según presencia de LPV	28
<b>Tabla 15.</b> Distribución de los pacientes con bacteriemia con <i>S. aureus</i> con determinación de LPV, hospitalizados Hospital México y valorados por el Servicio de Infectología, en el periodo 2015-2018, según grupo de edad, presencia de LPV y condición del paciente	30

## Lista de figuras

<b>Figura</b>	<b>Pág.</b>
<b>Figura 1.</b> Diagrama de flujo pacientes elegibles e incluidos en el estudio.	11

## Lista de gráficos

<b>Gráfico</b>	<b>Pág.</b>
<b>Gráfico 1.</b> Distribución de los pacientes con bacteriemia <i>S. aureus</i> con determinación PVL, hospitalizados Hospital México y valorados por el Servicio de Infectología, en el periodo 2015-2018, según género.	13
<b>Gráfico 2.</b> Distribución de los pacientes con bacteriemia con <i>S. aureus</i> determinación PVL, hospitalizados Hospital México y valorados por el Servicio de Infectología, en el periodo 2015-2018, según grupo de edad.	13
<b>Gráfico 3.</b> Distribución de los pacientes con bacteriemia con <i>S. aureus</i> determinación PVL, hospitalizados Hospital México y valorados por el Servicio de Infectología, en el periodo 2015-2018, según servicio de internamiento.	14
<b>Gráfico 4.</b> Distribución de los pacientes con bacteriemia con <i>S. aureus</i> determinación PVL, hospitalizados Hospital México y valorados por el Servicio de Infectología, en el periodo 2015-2018, según diagnóstico concomitante.	17
<b>Gráfico 5.</b> Distribución de los pacientes con bacteriemia con <i>S. aureus</i> determinación PVL, hospitalizados Hospital México y valorados por el Servicio de Infectología, en el periodo 2015-2018, según comorbilidades asociadas.	19
<b>Gráfico 6.</b> Distribución de los pacientes con bacteriemia con <i>S. aureus</i> determinación PVL, hospitalizados Hospital México y valorados por el Servicio de Infectología, en el periodo 2015-2018, según características moleculares del <i>S. aureus</i> .	19
<b>Gráfico 7.</b> Distribución de los pacientes con bacteriemia con <i>S. aureus</i> determinación PVL, hospitalizados Hospital México y valorados por el Servicio de Infectología, en el periodo 2015-2018, según presencia de LPV y mortalidad.	26
<b>Gráfico 8.</b> Sobrevida a 7 días de los pacientes con bacteriemia con <i>S. aureus</i> con determinación de LPV, hospitalizados Hospital México y valorados por el Servicio de Infectología, en el periodo 2015-2018, según presencia de LPV.	28
<b>Gráfico 9.</b> Sobrevida a 30 días de los pacientes con bacteriemia con <i>S. aureus</i> con determinación de LPV, hospitalizados Hospital México y valorados por el Servicio de Infectología, en el periodo 2015-2018, según presencia de LPV.	29

## Lista de abreviaturas

ADN: ácido desoxiribonucleico

CDC: Centro Control de Enfermedades, por sus siglas en inglés

CVC: catéter venoso central

IDSA: Sociedad Americana Enfermedades Infecciosas, por sus siglas en inglés

IL: interleucina

LPV: leucocidina de Panton-Valentine

MecA: Gen de resistencia a meticilina

PCR: proteína C reactiva

PCT: procalcitonina

SAMR: *Staphylococcus aureus* meticilino resistente

SAMS: *Staphylococcus aureus* meticilino sensible

SDRA: Síndrome distress respiratorio adulto

SNC: Sistema nervioso central

SST: síndrome shock tóxico

TMP-SMX: trimetoprima sulfametoxazol

## Capítulo I

### Introducción

El *Staphylococcus aureus* es una bacteria ubicua y se le considera también colonizante en el ser humano. La infección ha sido considerada un problema de salud pública, ya que se ha asociado a infecciones severas en individuos sanos de la comunidad, un alto riesgo de muerte, hospitalizaciones prolongadas y el requerimiento de múltiples procedimientos quirúrgicos, entre otros factores.<sup>12</sup>

Debido a que su manifestación como enfermedad representa una causa de morbimortalidad elevada en todas partes del mundo (incluso a pesar de un tratamiento adecuado) se ha vuelto de vital importancia conocer los mecanismos de su patogenicidad. Todo lo anterior busca que se pueda prevenir la colonización y en caso de infección, brindar un tratamiento óptimo.<sup>1</sup>

Las reinfecciones en un mismo individuo, a pesar de la presencia de una respuesta inmune específica (se han detectado células T de memoria específicas contra *S. aureus* en adultos), denota los mecanismos de evasión de inmunidad tan sofisticados que han desarrollado estas bacterias, de manera que pueden ocurrir varias reinfecciones a lo largo de la vida.<sup>1</sup>

Las razones por las cuales *S. aureus* es un patógeno tan peligroso son diversas; sin embargo, entre las más importantes están sus factores de virulencia, codificadas en su ADN por varios mecanismos (elementos genéticos móviles, plásmidos, prófagos, genes de transferencia horizontal), dando lugar a producción de toxinas, proteínas ligadoras o moléculas que dañarán directamente al hospedero por varios mecanismos distintos.<sup>3</sup> Entre estos mecanismos encontramos:

a) **Toxinas** que interfieren con la función de receptores, conocidas como superantígenos, que provocan activación de linfocitos T, principalmente, induciendo proliferación anormal de los mismos y una producción de citoquinas que afectan directamente al hospedero; entre estas se encuentran la Toxina enterotóxica B y C,

conocidas por su papel en la patogénesis de endocarditis infecciosa, sepsis y lesión renal.<sup>1,3</sup>

b) **Enzimas** que degradan moléculas del hospedero, o interfieren con señalización del sistema inmunológico, implicada en control de la infección, tal es el caso de las proteasas exfoliativas como aureolisinas, jugando un papel importante en la patogenia del síndrome de piel escaldada estafilocócico, presentando una enfermedad severa en piel. Además, entre estas enzimas se encuentran las coagulasas, implicadas en la formación de coágulos de fibrina alrededor de la superficie de *S. aureus*, lo que facilita la formación de abscesos y la adherencia a materiales no biológicos como catéteres.<sup>3</sup>

c) **Toxinas que dañan las membranas**, entre éstas se encuentran mediadas por receptores y las que dañan membranas independiente de receptores. Entre éstas últimas se encuentran las modulinas fenol-solubles (PSM por sus siglas en inglés) son péptidos con actividad citolítica. Y, por último, los mediados por receptores, que para efecto de este trabajo son los más importantes, son aquellas toxinas citolíticas de glóbulos rojos o blancos. La primera conocida de este grupo es la *alfa-toxina* lítica de eritrocitos y glóbulos blancos, pero no neutrófilos. Las siguientes son las bitoxinas, formadoras de poros, que son las leucocidinas, entre ellas Leucocidina de Panton-Valentine y Leucocidina LukDE, LukAB y gammatoxina. Requieren interacción con receptores para su actividad citolítica, en caso de la LPV el receptor específico es C5aR.<sup>1,3</sup>

#### Leucocidinas

Desde los primeros aislamientos de *Staphylococcus aureus*, se reconoce una bacteria con gran patogenicidad. En la última década de 1800, se reconocen las leucocidinas como mecanismos de virulencia en infecciones por este patógeno. Descrito por Van de Velde, en Bélgica en 1894, quien determina la inactivación de leucocitos por una toxina y lo asocia a la letalidad de la enfermedad.<sup>2</sup> Sin distinguir en ese entonces entre hemolisinas y leucocidinas, hasta en 1900 donde se determina también hemotoxicidad (se documenta lisis de glóbulos rojos), y que la actividad es independiente entre ambas toxinas. En 1922, Louis A Juliannelle, en Filadelfia, distingue la actividad leucocidina de

la hemolisina.<sup>2</sup> En 1932, Phillip Noel Panton y Francis Valentine, en Londres, realizaron una investigación en la que identifican cuatro grupos de cepas de acuerdo a la actividad hemolisina o leucocidina. Ellos determinaron que aquellas con mayor actividad leucocidina pero menor actividad hemolisina estaban presentes en infecciones severas.<sup>4</sup> Pronto se acuñaría el término de Leucocidina de Panton-Valentine al distinguir otras sustancias tóxicas del *Staphylococcus aureus*, de la actividad leucotóxica. En ese momento no se distinguía entre las diferentes leucocidinas; sin embargo, posteriormente, LPV fue la primera en purificarse y constituyó la base de las características distintivas entre leucocidinas. En 1960, A. M. Woodin de la Universidad de Oxford, es quien realiza el estudio donde purifica las fracciones lenta (S) y rápida (F) de la leucocidina, determinando también el sinergismo entre ambas fracciones, mostrando actividad citotóxica únicamente en combinación.<sup>5</sup>

Desde entonces, a partir de los años 70's, se ha logrado identificar y diferenciar los tipos de leucocidinas y su forma de actuar en el hospedero, confirmando la teoría de leucocidinas bicomponentes formadoras de poros que estableció Woodin en los años 60's. En 1980, Ward y Turner realizan descripciones de LPV como una dermatoxina y realizan intentos de inmunización con anticuerpos provenientes de la subunidad S.<sup>6</sup>

Los bicomponentes de leucocidinas son dos unidades monoméricas solubles en agua, su nomenclatura está dada por los estudios de LPV, LukS-PVL es la subunidad lenta y LukF-PVL es la subunidad rápida. La subunidad S (LukS-PVL) reconoce receptores celulares en la superficie de las células del hospedero (proteínico o integrinas dependiendo del tipo de leucocidina), una vez que la subunidad S reconoce al receptor, recluta a la subunidad F, y forman dímero y luego la formación de un pre-poro octamérico, el cual atraviesa la membrana bilipídica y forma un poro con estructura de barril, llamado Barril beta ( $\beta$ -barrel).<sup>7</sup>

En infecciones en humanos se han identificado seis tipos de leucocidinas, todas las cepas son capaces de producir al menos 3 de ellas y las cepas más virulentas producen al menos 5 (H1gAB, H1gCB, LukAB/HG, LPV, y LukED).<sup>2</sup> Debido a la virulencia que le confieren

dichas toxinas a la infección por *S. aureus*, son actualmente potenciales blancos terapéuticos, de manera que le ofrezca la posibilidad de aclaramiento de la infección al sistema inmunológico, más eficazmente, evitando así el uso de antibióticos, en muchos casos por tiempo prolongado.

La leucodina de Pantón-Valentine está presente en 3-5% de cepas aisladas de *S. aureus*, mayormente asociada a infecciones provenientes de la comunidad, y a *S. aureus* meticilino sensible (SAMS), especialmente en los que causan neumonía, infecciones piel y tejidos blandos. Las células blanco son monocitos, neutrófilos y macrófagos. No tiene actividad hemolítica. Los receptores de membrana que reconocen las toxinas LPV son C5aR, y C5L2. En modelos murinos, se ha visto que no hay actividad citolítica de LPV, sino que se ha documentado una actividad proinflamatoria independiente de la citolítica, esta actividad ha sido asociada a las características patogénicas en neumonía necrotizante en modelos murinos. En otros modelos como conejos, LPV tiene una actividad lítica clara en células del hospedero, esta toxina además aumenta la respuesta proinflamatoria en pulmones. Otros estudios no muestran un papel importante de LPV en infecciones severas, por lo que su contribución a la patogénesis ha sido cuestionada. Sin embargo, lo que sí está demostrado es su papel en cierto tipo de infecciones severas, como mencionado anteriormente, que son: neumonía necrotizante, infección de piel y tejidos blandos y osteomielitis.<sup>2</sup>

La inducción del sistema inmunológico y actividad proinflamatoria inducida por leucocidinas, es una respuesta muy importante y en estudio; se cree que es el mecanismo responsable por el que LPV contribuye a neumonía necrotizante. Importantes mediadores inflamatorios como IL-8, histamina y leucotrienos, con otros productos resultado de la lisis de células inflamatorias, pueden dañar el epitelio alveolar y la barrera endotelial causando, lesión de tejidos, edema pulmonar no cardiogénico y necrosis hemorrágica. Esto demostrado en modelos animales y se requieren más estudios en humanos, no obstante, ya existe la asociación de la severidad de la neumonía necrotizante en infecciones con cepas que contienen LPV.<sup>8</sup>

En un metaanálisis, Shallcross et al., encuentran fuerte asociación con la presencia de LPV en infecciones tejidos blandos, y menos común en neumonía, enfermedad musculoesquelética y bacteremia. No asocian la presencia de LPV a infecciones por colonización SAMS pero sí a la recurrencia de infecciones. En infecciones de tejidos blandos se asocia a mayor requerimiento de intervenciones quirúrgicas, mayor estancia hospitalaria y osteomielitis crónica, no así a mayor mortalidad. Además, la evidencia muestra que la fuerte asociación de LPV en infecciones de piel y tejidos blandos es independiente del tipo de cepa SAMR o SAMS. Comparado con cepas negativas, LPV, es más frecuente en infecciones adquiridas en la comunidad que asociadas centros hospitalarios.<sup>9</sup>

En Australia, Boan et al., describen la asociación de infección de tejidos blandos, principalmente abscesos con LPV, obteniendo también mayor requerimiento de intervención quirúrgica, y se describe que esta infección es más frecuente en hombres, personas más jóvenes y los que utilizan drogas intravenosas.<sup>10</sup>

En la práctica clínica, podemos sospechar de infección por *Staphylococcus aureus* LPV, aquellos pacientes con infecciones de tejidos blandos que muestren datos de necrosis, forunculosis recurrente, abscesos, piomiositis, neumonía severa con hemoptisis, en niños aquellos que presentan osteomielitis o infecciones osteoarticulares; esto asociado a marcadores inflamatorios muy elevados y leucopenia.<sup>11</sup>

#### Bacteremias

La presencia de microorganismos/bacterias en sangre, demostrado mediante cultivos positivos, se define como bacteremia, para este trabajo, la presencia de *S. aureus*; en Estados Unidos, existe una incidencia anual de hasta 38,2 casos por 100 000 habitantes, con una alta mortalidad de 20% a 30 días.<sup>12</sup> Podemos clasificarlas según el Centro de Control de Enfermedades Estadounidense en adquiridas en la comunidad, intrahospitalarias, o secundarias a infección primaria, según cumpla los criterios establecidos<sup>13</sup> Los factores de riesgo más prevalentes<sup>13</sup> para bacteremias por *S.aureus* son la presencia de dispositivos prostéticos, de cualquier tipo, y catéteres venosos centrales.<sup>12</sup>

## Tratamiento

Se ha establecido una guía de tratamiento para infecciones por SAMR, según la Sociedad Americana de Enfermedades infecciosas (IDSA, por sus siglas en inglés), todas las infecciones en las cuales no haya identificado cultivo positivo que muestre sensibilidad a meticilina, se debe iniciar tratamiento como SAMR. <sup>14</sup>

- Infecciones de tejidos blandos no complicadas, el tratamiento es de 5-10 días con clindamicina, TMP-SMX, tetraciclina o linezolid oral.
- Infecciones de tejidos blandos complicadas: pacientes hospitalizados, el tratamiento electivo siempre debe ser quirúrgico; antibiótico con vancomicina IV, linezolid oral o IV, daptomicina, clindamicina o telavancina; por 7-14 días, dependiendo de la respuesta clínica.
- Bacteriemia no complicada: se define como cultivos positivos que excluyen evidencia de endocarditis, no dispositivos protésicos, cultivos control negativos 2-4 días después del set inicial, no evidencia de otros sitios de metástasis infección, desaparición de la fiebre a 72 horas del inicio del tratamiento. Se inicia tratamiento con vancomicina o daptomicina por al menos 2 semanas.
- Bacteremia complicada: es toda aquella que no cumple los requisitos para ser no complicada. Se recomienda de 4-6 semanas de tratamiento. En endocarditis infecciosa, 6 semanas de tratamiento, mínimo, vancomicina o daptomicina. No se recomienda adición de gentamicina, rifampicina en válvula nativa.

Todo adulto con bacteriemia por *S. aureus* se recomienda: cultivos control 2-4 días de los cultivos iniciales, ecocardiograma de preferencia transesofágico, identificar sitio fuente de infección y eliminación o debridación de otros sitios de infección.

- Válvula protésica: vancomicina y rifampicina por 6 semanas, con gentamicina por 2 semanas. Con evaluación temprana de si requiere reemplazo quirúrgico.
- Neumonía: criterios de severidad 1) admisión Unidad de Cuidados Intensivos, 2) necrosis o infiltrados cavitarios, 3) empiema. Se recomienda siempre tratamiento empírico por SAMR. Vancomicina o Linezolid con evidencia IIA, y clindamicina

so la evidencia IIIB. Tratamiento por 7-21 días dependiendo de la extensión de la infección. Si hay evidencia de empiema, requiere drenaje.

- Osteomielitis: debridamiento quirúrgico y drenaje es el pilar de la terapia, tratamiento con vancomicina o daptomicina IV, parenteral con TMP-SMX+rifampicina o linezolid, evidencia IIB, clindamicina sola, evidencia IIIB; aún no se ha establecido si la terapia IV o parenteral es superior una a la otra. La duración óptima del tratamiento tampoco es conocida, se recomienda mínimo, 8 semanas.
- Artritis séptica: siempre debe hacerse drenaje y debridación de la articulación. Se sugiere 3-4 semanas de tratamiento.

Los antibióticos inhibidores síntesis de proteínas, linezolid o clindamicina, no se usan de rutina como terapia adjunta, excepto en algunos casos selectos: neumonía necrotizante o sepsis severa, con grado de evidencia IIIC.<sup>14</sup>

Por otro lado, otra evidencia muestra que, las concentraciones inhibitorias bajas pueden modular los mecanismos de virulencia, si bien la terapia con oxacilina y vancomicina es efectiva para cepas sensibles o resistentes de *S. aureus*, se cuestiona su eficacia en presencia de LPV. Estudios in vitro, han demostrado la disminución de producción de la toxina en presencia de inhibidores de síntesis de proteínas. La clindamicina en concentraciones subinhibitorias, ha demostrado disminución en la transcripción de genes de virulencia. Linezolid también disminuye transcripción de genes y por tanto disminución producción de toxina, pero en menor medida que clindamicina.<sup>11</sup>

En la guía inglesa de Infecciones por *S.aureus* con LPV positiva, se recomienda terapia asociada con inhibidores de síntesis de proteínas, con la finalidad de disminuir la expresión del gen de toxina, sin evidencia de disminución en los valores de niveles de toxina ya presentes; esto en infección de tejidos blandos severa y neumonía necrotizante severa. Además detección de PVL, en todos los casos de infecciones con factores de riesgo de tener dicha toxina. Se recomienda además decontaminación en todos los casos

primarios, y en contactos cercanos debe darse seguimiento o decolonización empírica.

15

#### En Costa Rica

Pocos estudios se han realizado en nuestro país sobre epidemiología o infecciones asociadas a *S. aureus*. En 2014, Villalobos et al, publican sobre bacteremias por *S.aureus* en Hospital México, como un estudio retrospectivo observacional, de las bacteremias del 2009, en el cual se describe, entre otras cosas, una mortalidad a 30 días, de 30%. El 58% de los casos fue por SAMR. No se describe en este estudio otros factores de virulencia.<sup>16</sup>

#### Justificación y propósito de la investigación

En resumen, las infecciones por *S. aureus* se han convertido en un problema de salud pública, afectando personas en la comunidad, previamente sanos y jóvenes. Los mecanismos de virulencia están bien descritos, sin embargo, la mayoría de los estudios son *in vitro* o en animales, se requieren más estudios en humanos que demuestren la severidad de estas toxinas.

La epidemiología es similar en todo el mundo, y se han identificado diferencias moleculares entre las leucocidinas por lugares.

Los mecanismos y la forma en que funcionan las leucodinas están bien descritos. La asociación de LPV con infecciones en piel y tejidos blandos está bien descrita, y debería pensarse su presencia en infecciones severas e invasivas de este tipo, las cuales, en la mayoría de los casos, podrían estar asociadas a bacteriemias secundarias, representando, una puerta de entrada al torrente sanguíneo, añadiendo gravedad al cuadro infeccioso. Se requieren más estudios para mostrar severidad de infecciones en presencia de LPV y bacteriemias, tomando en cuenta como infecciones primarias los sitios que ya conocemos, y contribuye este mecanismo de virulencia a la patogenicidad y severidad de las infecciones en seres humanos.

Esta investigación se realiza con el objetivo principal de analizar si la severidad de la infección asociada a LPV fuera del torrente sanguíneo, con bacteriemia secundaria, se

asocia a mayor mortalidad, y también como puerta para análisis epidemiológico de las infecciones por *S.aureus* en nuestro centro hospitalario.

Como objetivos específicos de este estudio:

- Identificar los factores de riesgo agravantes de mortalidad en pacientes con bacteremia por *S.aureus* con LPV
- Describir los focos más frecuentes de infección por *S.aureus* que causan bacteremia
- Comparar la presencia de LPV en bacteremias por SAMR, vs SAMS
- Describir el perfil de epidemiológico de infecciones *S.aureus* LPV (+)

## Capítulo II

### Materiales y métodos

Con el objetivo de comparar la mortalidad entre los pacientes con bacteriemia por *S.aureus* con LPV presente y pacientes con bacteriemia por *S.aureus* sin LPV, se planteó realizar un estudio observacional retrospectivo, con todos los pacientes admitidos desde febrero de 2015 a octubre de 2018, en Hospital México, que presentaron bacteriemia por *Staphylococcus aureus* y a quienes el Servicio de Infectología envió estudio para determinar presencia de leucocidina de Pantón Valentine.

Esta determinación de PVL se envió al laboratorio molecular del Hospital Nacional de Niños, y se realizó prueba reacción en cadena de polimerasa *in house*, que es una prueba de reacción en tiempo real y se enviaron los resultados al laboratorio de bacteriología del Hospital México y al expediente del paciente.

Una vez recolectada la información se buscó identificar los factores de riesgo, las comorbilidades, la presencia o no de tratamiento inmunosupresor, así como agravantes de mortalidad en los pacientes con bacteriemia por *S.aureus* con LPV; además, establecer los focos más frecuentes de infección por *S.aureus* que causan bacteriemia, en cualquier cepa y comparar la presencia de LPV en bacteriemias por SAMR, vs SAMS.

#### Diseño del estudio y pacientes

Se llevó a cabo un estudio observacional retrospectivo, en pacientes mayores de 12 años, admitidos en cualquier servicio del hospital, con al menos un cultivo en sangre positivo por *S.aureus*. Se obtuvieron los datos de los pacientes del registro de LPV enviadas al Laboratorio molecular del HNN, del laboratorio de Bacteriología del Hospital México, en cuyo registro se documenta el número de orden de los hemocultivos positivos por *S.aureus*, enviados para análisis molecular.

De cada paciente se obtuvieron datos como edad, presencia de comorbilidades, uso de tratamiento inmunosupresor, presencia de enfermedad que confiere inmunosupresión. Se estableció si la infección fue adquirida en la comunidad o intrahospitalaria, esto según los lineamientos de CDC. Además se obtuvo información sobre el proceso infeccioso primario, las infecciones secundarias y los cultivos positivos concomitantes que

corrobores presencia de *S. aureus* en otros sitios anatómicos. Se recopiló información sobre marcadores inflamatorios: proteína C reactiva y procalcitonina, inicial (día de documentación de bacteriemia) y control a las 48 horas. Sobre el tratamiento antibiótico, se documenta el inicio y el fin del tratamiento, así como los antibióticos utilizados. Se obtiene fecha de hemocultivos positivos y obtención de los datos de los resultados del perfil molecular de cada cepa de *S. aureus* aislada en cada hemocultivo. Además se documentó el estatus vital a partir de la información del expediente clínico, con fecha de defunción.

Se excluyeron del estudio, aquellos pacientes cuyo expediente no contara con datos completos, pacientes en los que no se logra localizar el expediente. Pacientes que fueron trasladados a otro centro hospitalario, por lo tanto, la información no está completa. Y pacientes en los cuales no existen registros de resultados del estudio molecular de la cepa de *S.aureus*.

#### Métodos estadísticos aplicados

Para la descripción de las variables se utilizó estadística descriptiva, medidas de tendencia central y de dispersión para las variables cuantitativas y para las cualitativas distribuciones de frecuencia. Para la comparación de las variables cuantitativas se usaron pruebas de t student para muestras independientes y muestras pareadas, para la comparación de las variables cualitativas se efectuaron pruebas exactas de Fisher. Se realizó una regresión logística para el análisis de la asociación de las variables estudiadas con la presencia de LPV y la mortalidad. Además, para este último aspecto, se construyeron curvas de Kaplan Meier y se realizó logrank test para mortalidad a 7 y 30 días.

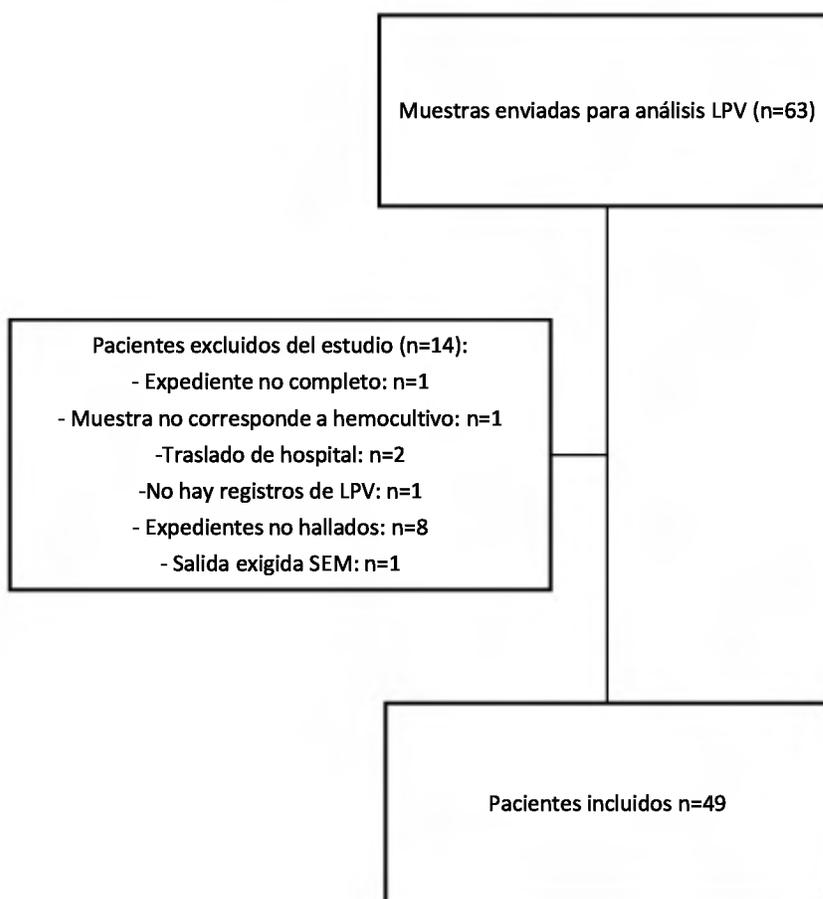
El nivel de significancia escogido fue de 0,05.

Este estudio contó con la aprobación del Comité Local de Bioética del Hospital México, según sesión de setiembre del 2018, la información se recopiló en el mes de octubre y su análisis y redacción del proyecto de tesis se realizó durante los meses de octubre y noviembre del mismo año.

## Capítulo III

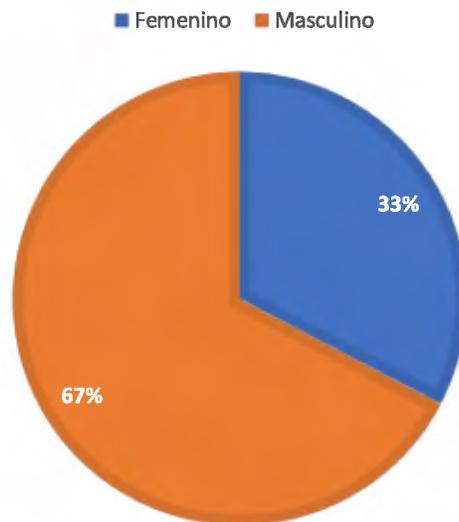
### Resultados

Según los registros del laboratorio de Bacteriología, se incluyen 63 pacientes con muestra enviada para análisis de LPV al HNN entre 2015 y octubre 2018. De estos pacientes 49 casos se incluyen en el estudio y 14 se retiran del mismo, según el diagrama en la figura 1.:

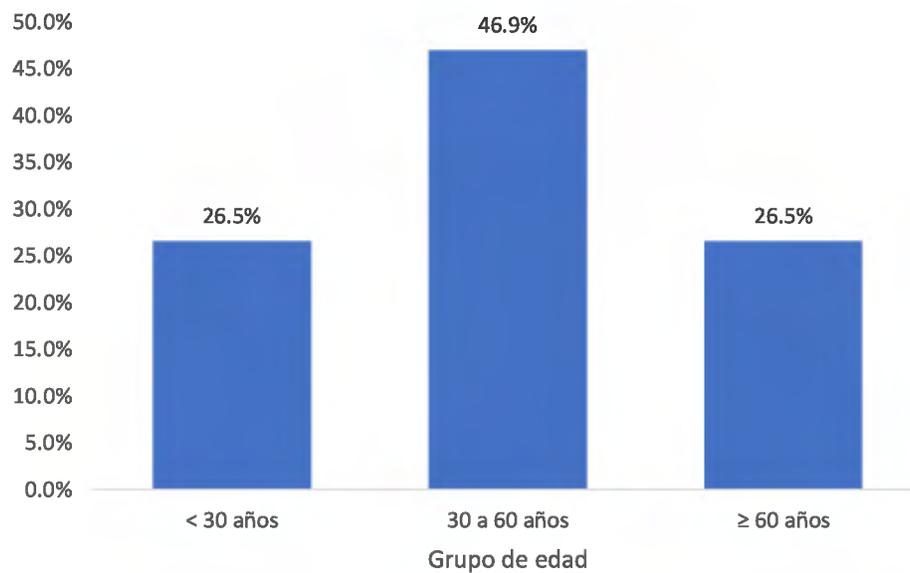


**Figura 1.** Diagrama de flujo pacientes elegibles e incluidos en el estudio.

**Gráfico 1.** Distribución de los pacientes con bacteriemia *S. aureus* con determinación PVL, hospitalizados Hospital México y valorados por el Servicio de Infectología, en el periodo 2015-2018, según género.

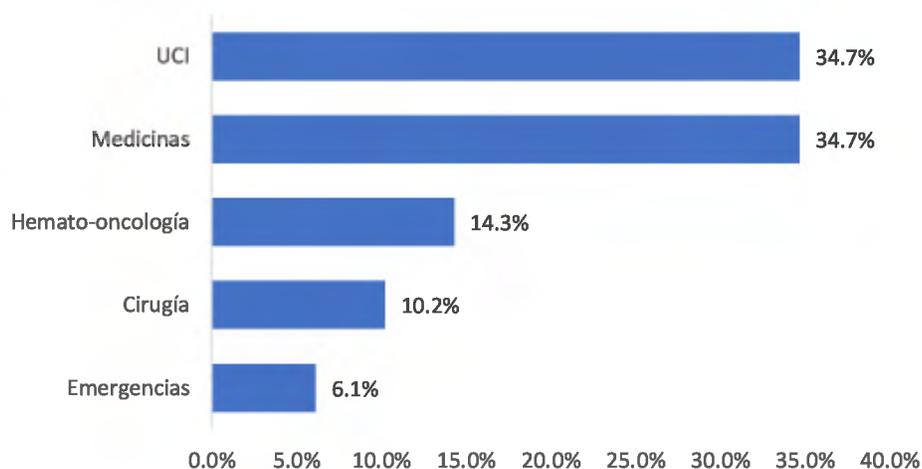


**Gráfico 2.** Distribución de los pacientes con bacteriemia por *S. aureus* con determinación PVL, hospitalizados Hospital México y valorados por el Servicio de Infectología, en el periodo 2015-2018, según grupo de edad.



Entre los resultados generales, los gráficos 1 y 2 muestran, resultados según género y rango de edad. La mayoría de pacientes estudiados fueron del género masculino, entre edades 30-60 años.

**Gráfico 3.** Distribución de los pacientes con bacteriemia por *S. aureus* con determinación PVL, hospitalizados Hospital México y valorados por el Servicio de Infectología, en el periodo 2015-2018, según servicio de internamiento.



En el gráfico 3, se distribuye porcentaje por servicio de internamiento, la mayoría de pacientes estuvieron hospitalizados en servicios de terapia intensiva y Medicina Interna.

**Tabla 1.** Características generales de los pacientes con bacteriemia por *S. aureus* con determinación PVL, hospitalizados Hospital México y valorados por el Servicio de Infectología, en el periodo 2015-2018, según presencia de LPV.

Variable	LPV (-) (n=27)		LPV (+) (n=22)	
	n	%	n	%
<b>Género</b>				
Femenino	8	50,0%	8	50,0%
Masculino	19	57,6%	14	42,4%
<b>Grupo de edad</b>				
< 30 años	3	23,1%	10	76,9%
30 a 60 años	14	60,9%	9	39,1%
≥ 60 años	10	76,9%	3	23,1%
<b>Servicio de internamiento</b>				
Emergencias	2	66,7%	1	33,3%
Cirugía	5	100,0%	0	0,0%
Hemato-oncología	7	100,0%	0	0,0%
Medicinas	11	64,7%	6	35,3%
UCI	2	11,8%	15	88,2%
<b>Origen de la bacteriemia</b>				
Comunitaria	12	40,0%	18	60,0%
Nosocomial	15	78,9%	4	21,1%

En la tabla 1, se muestran las características generales de los pacientes, según LPV positiva o negativa. En cuanto a género, predomina en masculino, y mayor porcentaje, no estadísticamente significativo entre LPV (+) y LPV (-). En los grupos de 30-60 años y mayores de 60 años, predomina LPV (-). Se nota que la mayoría de los pacientes con LPV (+) son del grupo etario menores a 30 años, con infecciones de origen comunitario y hospitalizados en servicio de terapia intensiva.

**Tabla 2.** Comparación de los promedios de edad de los pacientes con bacteriemia por *S. aureus* con determinación PVL hospitalizados Hospital México y valorados por el Servicio de Infectología, en el periodo 2015-2018, según presencia de LPV.

	<b>N</b>	<b>Media</b>	<b>Desviación estándar</b>	<b>Valor de p</b>
LPV (-)	27	52,9	14,9	0,006
LPV (+)	22	37,4	21,0	

**Tabla 3.** Cuartiles de edad de los pacientes con bacteriemia por *S. aureus* con determinación LPV hospitalizados Hospital México y valorados por el Servicio de Infectología, en el periodo 2015-2018, con LPV positiva

<b>Cuartil</b>	<b>Edad</b>
Cuarti 1	18
Cuarti 2	31
Cuarti 3	50
Cuarti 4	77

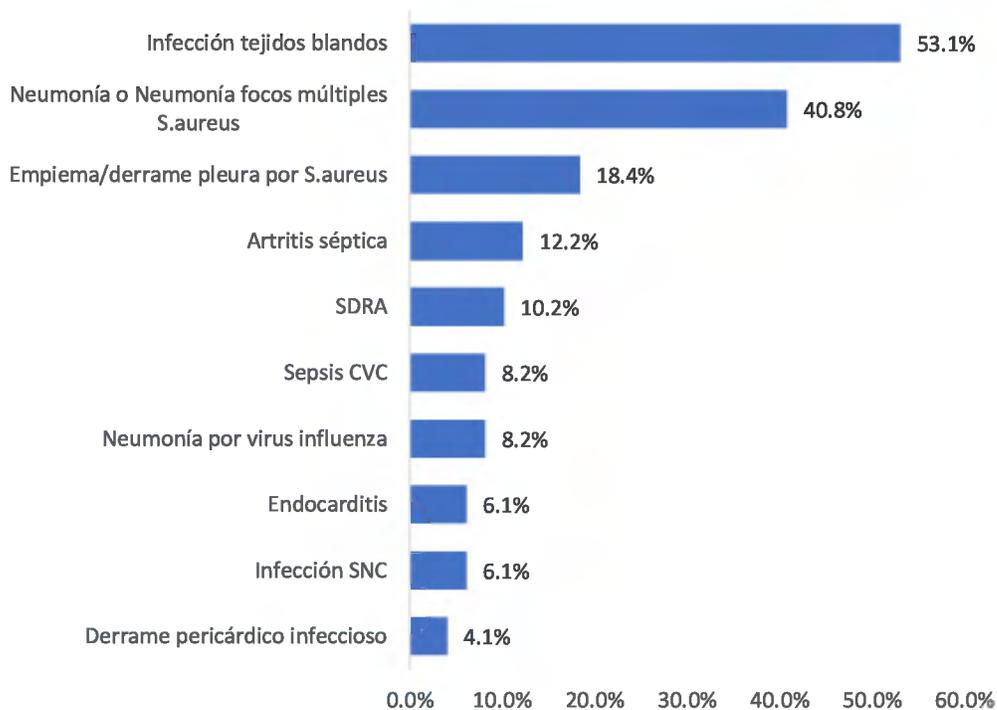
**Tabla 4.** Cuartiles de edad de los pacientes con bacteriemia por *S. aureus* con determinación LPV hospitalizados Hospital México y valorados por el Servicio de Infectología, en el periodo 2015-2018, con LPV negativa

<b>Cuartil</b>	<b>Edad</b>
Cuarti 1	48,75
Cuarti 2	57,5
Cuarti 3	63
Cuarti 4	74

En la tabla 2., se visualiza la media de edad, y comparación entre ambos grupos, con significancia estadística. La tendencia es que el grupo de LPV (+) son pacientes de menor edad en comparación con los LPV negativa. La tabla 3 muestra que según percentiles de edad, la edad en pacientes del grupo con LPV positiva es menor en comparación con los pacientes con LPV positiva si los comparamos con el mismo percentil en la tabla 4 de los

pacientes con LPV negativa. En cuartiles uno y dos ( o sea 50%) los pacientes son mucho menores en el grupo con LPV positiva.

**Gráfico 4.** Distribución de los pacientes con bacteriemia por *S. aureus* con determinación PVL, hospitalizados Hospital México y valorados por el Servicio de Infectología, en el periodo 2015-2018, según diagnóstico concomitante.



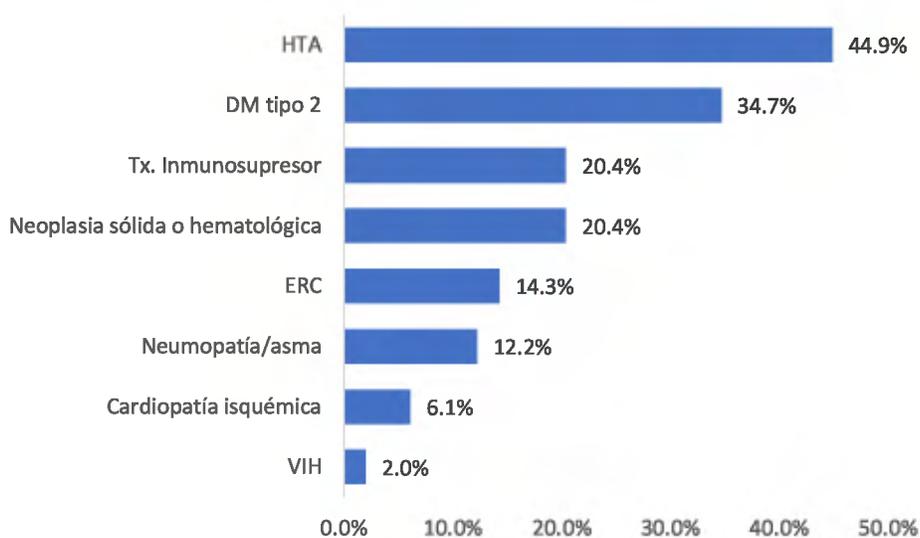
De manera global, el gráfico 4, muestra el diagnóstico concomitante a la bacteremia (foco de infección primaria) el más frecuente es infección de tejidos blandos, seguido por neumonía focos múltiples. No hubo significancia estadística, entre ambos focos.

**Tabla 5.** Diagnósticos concomitantes de los pacientes con bacteriemia por *S. aureus* con determinación PVL hospitalizados Hospital México y valorados por el Servicio de Infectología, en el periodo 2015-2018, según presencia de LPV.

Dx concomitante	LPV (-) (n=27)		LPV (+) (n=22)	
	n	%	n	%
Derrame pericárdico infeccioso	0	0,0%	2	100,0%
Infección SNC	1	33,3%	2	66,7%
Endocarditis	2	66,7%	1	33,3%
Neumonía por virus influenza	2	50,0%	2	50,0%
Sepsis CVC	3	75,0%	1	25,0%
SDRA	1	20,0%	4	80,0%
Artritis séptica	2	33,3%	4	66,7%
Empiema/derrame pleural por <i>S. aureus</i>	2	22,2%	7	77,8%
Neumonía o Neumonía focos múltiples <i>S. aureus</i>	8	40,0%	12	60,0%
Infección tejidos blandos	11	42,3%	15	57,7%

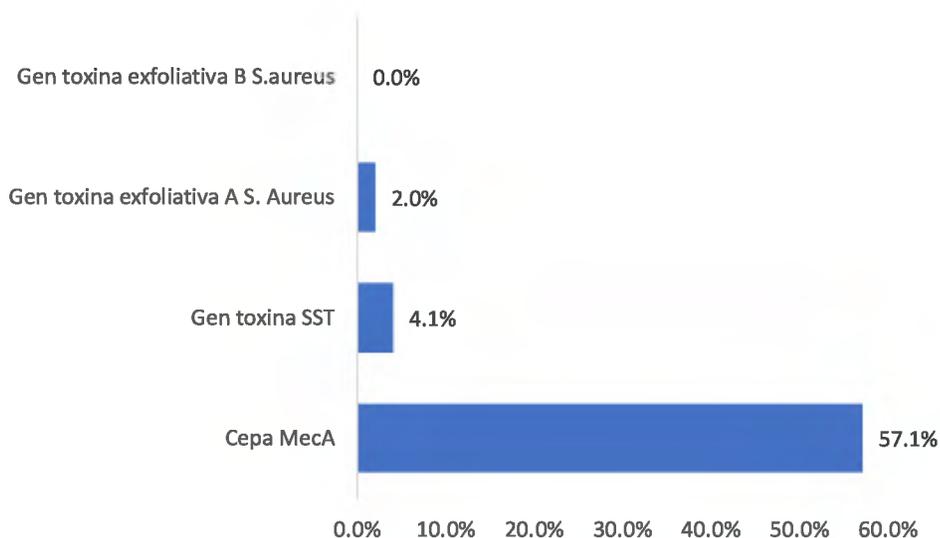
En la tabla 5., se muestra que la mayoría de pacientes con LPV (+), presentan infección de tejidos blandos, neumonías de focos múltiples, artritis sépticas, y complicaciones como empiemas o derrames pleurales infecciosos. Así como los pacientes que se complicaron son Síndrome distrés respiratorio, la mayoría presentaban infección con LPV (+). Lo anterior sin significancia estadística.

**Gráfico 5.** Distribución de los pacientes con bacteriemia por *S. aureus* con determinación LPV, hospitalizados Hospital México y valorados por el Servicio de Infectología, en el periodo 2015-2018, según comorbilidades asociadas.



En el gráfico 5, se muestran las principales comorbilidades asociadas en pacientes con bacteremia por *S. aureus*, siendo las más comunes la hipertensión arterial, la diabetes mellitus y las inmunosupresión farmacológica y neoplasia. Sin significancia estadística.

**Gráfico 6.** Distribución de los pacientes con bacteriemia con *S. aureus* con determinación LPV, hospitalizados Hospital México y valorados por el Servicio de Infectología, en el periodo 2015-2018, según características moleculares del *S. aureus*.



El Gráfico 6. Muestra que según el análisis molecular de las cepas de *S. aureus*, un 57,1% fueron SAMR, solo algunas poseen el gen de toxina shock tóxico (SST) y ninguna la toxina exfoliativa B. La tabla 4., muestra que de las cepas LPV (+), la mayoría 64,3% poseen también el gen de resistencia *MecA*.

**Tabla 6.** Características moleculares de los *S. aureus* aislados en los pacientes con bacteriemia por *S. aureus* con determinación LPV, hospitalizados Hospital México y valorados por el Servicio de Infectología, en el periodo 2015-2018, según presencia de LPV.

Variable	LPV (-) (n=27)		LPV (+) (n=22)	
	n	%	n	%
Cepa <i>MecA</i>	10	35,7%	18	64,3%
Gen toxina SST	2	100,0%	0	0,0%
Gen toxina exfoliativa A <i>S. aureus</i>	1	100,0%	0	0,0%
Gen toxina exfoliativa B <i>S. aureus</i>	0	0,0%	0	0,0%

La tabla 6. muestra el perfil genético de cada cepa de *S.aureus*, según presencia de LPV. En los pacientes con LPV (+), la mayoría muestran cepa con gen *MecA*, esto como se define más adelante, con significancia estadística. El 100% de las cepas que presentaron gen de toxina SST, son LPV (-). Sólo se identificó gen de toxina exfoliativa A en una de las muestras, en cepa LPV (-).

**Tabla 7.** Antibióticos utilizados en los pacientes con bacteriemia por *S. aureus* con determinación LPV, hospitalizados Hospital México y valorados por el Servicio de Infectología, en el periodo 2015-2018, según presencia de LPV.

Tratamiento	LPV (-) (n=27)		LPV (+) (n=22)		Total (n=49)	
	n	%	n	%	n	%
Vancomicina	22	81,5%	18	81,8%	40	81,6%
Oxacilina	15	55,6%	13	59,1%	28	57,1%
Linezolid	18	66,7%	19	86,4%	37	75,5%
Clindamicina	1	3,7%	5	22,7%	6	12,2%
Ceftaroline	1	3,7%	1	4,5%	2	4,1%
Gentamicina	2	7,4%	3	13,6%	5	10,2%
Rifampicina	0	0,0%	2	9,1%	2	4,1%
TMP-SMX	3	11,1%	2	9,1%	5	10,2%

Los antibióticos más utilizados para el tratamiento de los cuadros de bacteremia fueron vancomicina, linezolid y oxacilina, tal como lo muestra la tabla 7. No hubo diferencia estadística en la escogencia antibiótica según la presencia de LPV.

**Tabla 8.** Comparación de los valores iniciales y a las 48 horas de PCR y PCT de los pacientes con bacteriemia por *S. aureus* con determinación LPV, hospitalizados Hospital México y valorados por el Servicio de Infectología, en el periodo 2015-2018, según presencia de LPV.

Presencia LPV	Examen	N	Media	Desviación	Valor de p
				estándar	
LPV (-)	PCR mg/L	19	190,2	101,3	0,987
	48h	19	190,7	114,6	
	PCT ng/mL	18	19,4	39,7	0,273
	48h	18	59,9	146,5	
LPV (+)	PCR mg/L	16	252,5	118,2	0,099
	48h	16	206,4	101,5	
	PCT ng/mL	14	169,0	437,0	0,177
	48h	14	83,6	216,4	
General	PCR mg/L	35	218,7	112,2	0,286
	48h	35	197,9	107,5	
	PCT ng/mL	32	84,9	294,4	0,673
	48h	32	70,3	177,6	

En la tabla 8. se muestran los valores de los marcadores inflamatorios iniciales y a las 48 horas. No existió diferencia significativa entre los valores iniciales y a las 48 horas de los pacientes con LPV negativa, ni entre los valores iniciales y a las 48 horas con LPV positiva. Número total de muestras fue 35 en PCR y 32 en PCT, menor a la muestra total de pacientes por falta de datos en algunos pacientes. No hubo diferencia significativa entre los valores de PCT y PCR inicial y a las 48 horas entre pacientes LPV negativa y positiva, las desviaciones estándar son mayores en la medición de PCT, en el grupo LPV positiva.

**Tabla 9.** Análisis multivariado para evaluar las variables asociadas a la presencia de LPV en los pacientes con bacteriemia por *S. aureus* con determinación de LPV, hospitalizados Hospital México y valorados por el Servicio de Infectología, en el periodo 2015-2018.

<b>Variable</b>	<b>p-value</b>	<b>OR</b>	<b>IC95%</b>	
<b>Servicio de internamiento</b>				
Otros servicios				
Medicinas	0,078	16,51	0,73	372,13
UCI	0,006	518,69	5,81	46324,46
<b>Grupo de edad</b>				
< 30 años				
≥ 30 años	0,009	0,07	0,01	0,51
<b>Presencia MecA</b>				
No				
Sí	0,011	379,80	3,95	36492,63
<b>Tipo de infección</b>				
Comunitaria				
Nosocomial	0,030	0,03	0,00	0,71

En la tabla 9 se muestra como por medio de un análisis multivariado se documentó que el riesgo (estadísticamente significativo) de presentar LPV fue mayor en los pacientes hospitalizados en la unidad de cuidado intensivo y en las cepas que presentaron el gen MecA, y fue significativamente menor en mayores de 30 años y pacientes con infección

nosocomial. Estos con valores de p menores a 0,05, por lo cual son estadísticamente significativos.

**Tabla 10.** Características generales de los pacientes con bacteriemia con *S. aureus* con determinación de LPV, hospitalizados Hospital México y valorados por el Servicio de Infectología, en el periodo 2015-2018, según presencia de LPV y condición del paciente.

Variable	LPV (-) (n=27)		LPV (+) (n=22)	
	Vivo	Fallecido	Vivo	Fallecido
<b>Género</b>				
Femenino	62,5%	37,5%	62,5%	37,5%
Masculino	68,4%	31,6%	78,6%	21,4%
<b>Grupo de edad</b>				
< 30 años	100,0%	0,0%	80,0%	20,0%
30 a 60 años	71,4%	28,6%	55,6%	44,4%
≥ 60 años	50,0%	50,0%	100,0%	0,0%
<b>Servicio de internamiento</b>				
Emergencias	54,5%	45,5%	66,7%	33,3%
Cirugía	60,0%	40,0%	0,0%	0,0%
Hemato-oncología	100,0%	0,0%	0,0%	0,0%
Medicinas	100,0%	0,0%	80,0%	20,0%
UCI	0,0%	100,0%	0,0%	100,0%
<b>Origen de la bacteriemia</b>				
Comunitaria	66,7%	33,3%	72,2%	27,8%
Nosocomial	66,7%	33,3%	75,0%	25,0%

En la tabla 10., por características generales, una tendencia similar de mortalidad entre ambos sexos, para ambas cepas de *S.aureus*. Los pacientes en Servicio de Cuidados Intensivos, independientemente de presentar LPV, presentan mortalidad 100%. Los porcentajes son similares en cuanto a infecciones adquiridas en la comunidad y nosocomiales. Los pacientes con LPV (+) menores de 30 años, presentan mayor mortalidad que los de su grupo etario con LPV (-), sin significancia estadística. Igualmente los del grupo etario 30-60 años, presentan mayor mortalidad los del grupo LPV (+), que los LPV(-).

**Tabla 11.** Diagnósticos concomitantes de los pacientes con bacteriemia con *S. aureus* con determinación de LPV, hospitalizados Hospital México y valorados por el Servicio de Infectología, en el periodo 2015-2018, según presencia de LPV y mortalidad.

Dx concomitante	LPV (-) (n=27)		LPV (+) (n=22)	
	Vivo	Fallecido	Vivo	Fallecido
Derrame pericárdico infeccioso	0,0%	0,0%	100,0%	0,0%
Infección SNC	0,0%	100,0%	0,0%	100,0%
Endocarditis	100,0%	0,0%	100,0%	0,0%
Neumonía por virus influenza	100,0%	0,0%	50,0%	50,0%
Sepsis CVC	100,0%	0,0%	100,0%	0,0%
SDRA	100,0%	0,0%	75,0%	25,0%
Artritis séptica	100,0%	0,0%	100,0%	0,0%
Empiema/derrame pleural por <i>S. aureus</i>	50,0%	50,0%	71,4%	28,6%
Neumonía o Neumonía focos múltiples <i>S. aureus</i>	50,0%	50,0%	66,7%	33,3%
Infección tejidos blandos	81,8%	18,2%	80,0%	20,0%

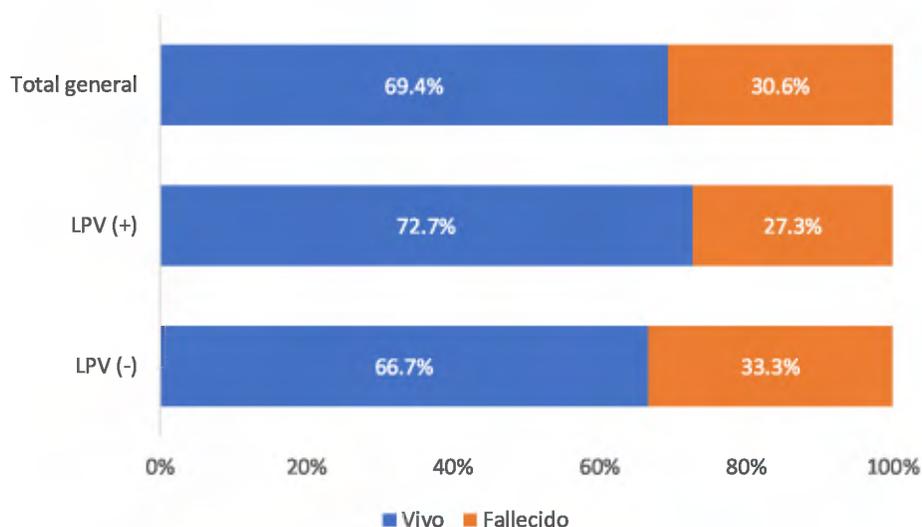
Según diagnósticos concomitantes, los focos de infección primaria, en la tabla 11., se muestra distribución según LPV (+) o (-), el 100% de los pacientes con afección de SNC fallecieron. Mientras que en endocarditis el 100% sobreviven. Porcentajes similares de mortalidad en neumonía y en infección de tejidos blandos para LPV (+) y (-). Pacientes con SDRA, presenta mayor mortalidad en el grupo de LPV (+). Estas comparaciones no tuvieron significancia estadística.

**Tabla 12.** Comorbilidades asociadas de los pacientes con bacteriemia con *S. aureus* con determinación de LPV, hospitalizados Hospital México y valorados por el Servicio de Infectología, en el periodo 2015-2018, según presencia de LPV y mortalidad.

Comorbilidades asociadas	LPV (-) (n=27)		LPV (+) (n=22)	
	Vivo	Fallecido	Vivo	Fallecido
VIH	100,0%	0,0%	0,0%	0,0%
Cardiopatía isquémica	50,0%	50,0%	0,0%	100,0%
Neumopatía/asma	66,7%	33,3%	100,0%	0,0%
ERC	25,0%	75,0%	66,7%	33,3%
Neoplasia sólida o hematológica	77,8%	22,2%	100,0%	0,0%
Tx. Inmunosupresor	100,0%	0,0%	100,0%	0,0%
DM tipo 2	54,5%	45,5%	50,0%	50,0%
HTA	38,5%	61,5%	77,8%	22,2%

En la tabla 12, según comorbilidades como factores de riesgo asociados a mortalidad, sin ser estadísticamente significativo, presentan mayor mortalidad aquellos pacientes con cardiopatía isquémica en el grupo LPV (+), no estadísticamente significativo. Los pacientes con hipertensión arterial y nefropatía crónica presentan mayor mortalidad, en el grupo LPV (-), estos datos sin significancia estadística.

**Gráfico 7.** Distribución de los pacientes con bacteriemia con *S. aureus* con determinación de LPV, hospitalizados Hospital México y valorados por el Servicio de Infectología, en el periodo 2015-2018, según presencia de LPV y mortalidad



Se realizó un análisis multivariado para evaluar qué variables estaban asociadas con una mayor o menor mortalidad, pero ninguna de las variables alcanzó un valor de  $p < 0,05$ , por lo que ninguna presentaba una asociación estadísticamente significativa con la mortalidad. En el gráfico 7., se muestra la mortalidad asociada a LPV (+) 27,3% y los pacientes con LPV (-) 33,3%, cuya diferencia fue estadísticamente no significativa.

**Tabla 13.** Distribución de los pacientes con bacteriemia con *S. aureus* con determinación de LPV, hospitalizados Hospital México y valorados por el Servicio de Infectología, en el periodo 2015-2018, según grupo de edad, comorbilidad asociada, presencia de LPV y mortalidad.

Grupo de edad / Comorbilidad	LPV (-)		LVP (+)	
	Vivo	Fallecido	Vivo	Fallecido
<b>&lt; 30 años</b>	<b>3</b>	<b>0</b>	<b>8</b>	<b>2</b>
DM2	0	0	0	0
HTA	0	0	0	0
Cardiopatía isq	0	0	0	0
ERC	0	0	0	0
Neumopatía/asma	0	0	0	0
VIH	0	0	0	0
Neoplasia sólida o hematológica	2	0	0	0
Tx. Inmunosupresor	2	0	0	0
<b>≥ 30 años</b>	<b>15</b>	<b>9</b>	<b>8</b>	<b>4</b>
DM2	6	5	3	3
HTA	5	8	7	2
Cardiopatía isq	1	1	0	1
ERC	1	3	2	1
Neumopatía/asma	2	1	3	0
VIH	1	0	0	0
Neoplasia sólida o hematológica	5	2	1	0
Tx. Inmunosupresor	6	0	2	0

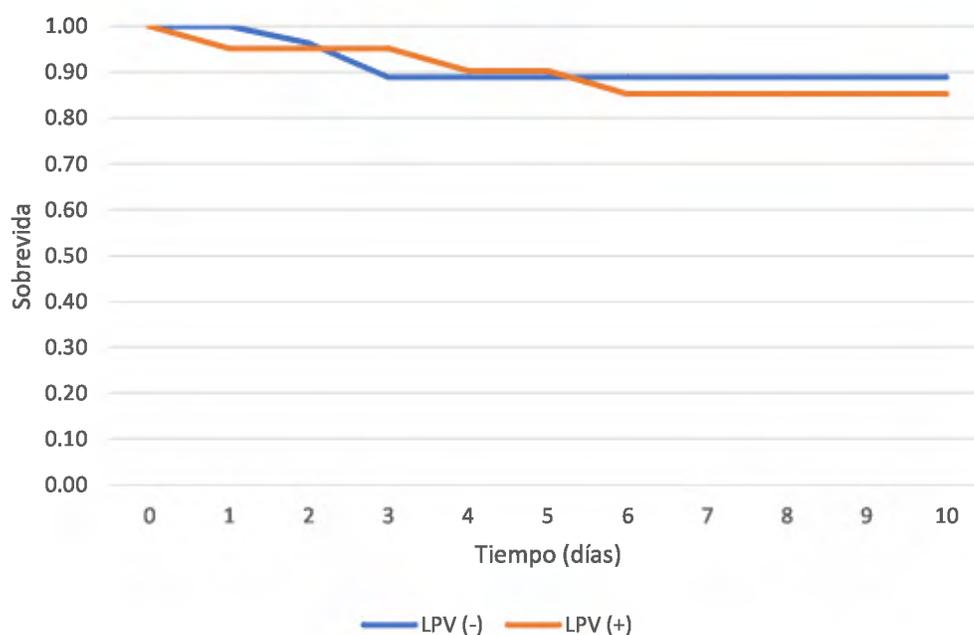
En la tabla 13. se muestran los casos por grupo etario con comorbilidades, donde se muestra que los pacientes menores 30 años no presenta comorbilidades, excepto en el grupo de LPV (-), 2 de los pacientes presentan neoplasia hematológica y tratamiento inmunosupresor. Los pacientes LPV (+) sin comorbilidades. En el grupo de mayores de 30 años presentan la mayoría de comorbilidades.

**Tabla 14.** Sobrevida a 7 y a 30 días de los pacientes con bacteriemia con *S. aureus* con determinación de LPV, hospitalizados Hospital México y valorados por el Servicio de Infectología, en el periodo 2015-2018, según presencia de LPV.

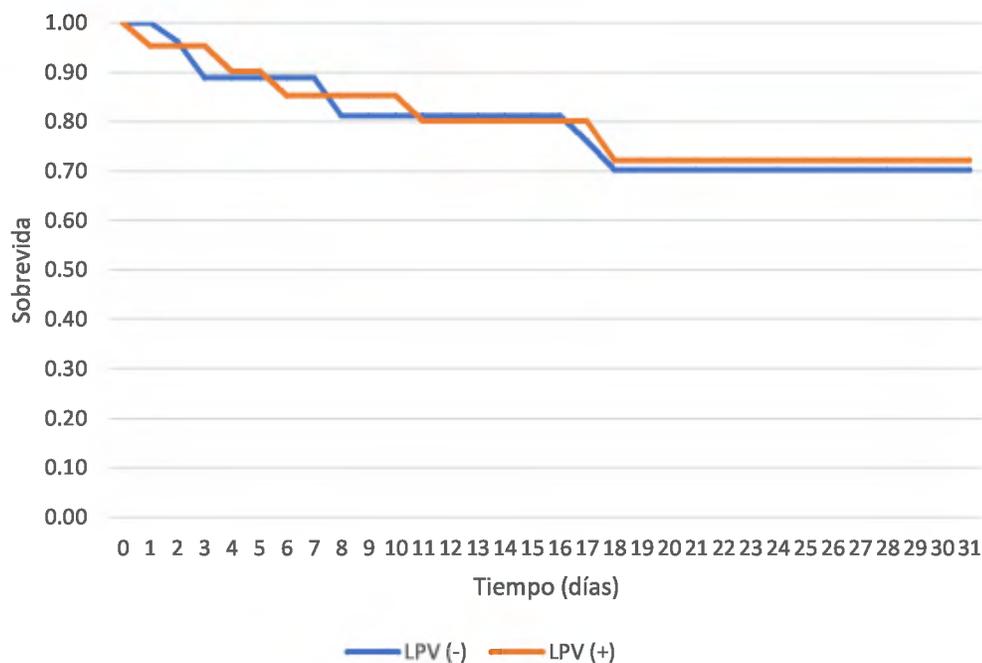
Presencia de LPV	Sobrevida a 7 días		Sobrevida a 30 días	
	%	Valor de p	%	Valor de p
LPV (-)	88,9%		70,2%	
LPV (+)	85,2%	0,461	72,2%	0,827
General	87,3%		71,0%	

La tabla 14. muestra la sobrevida a 7 y 30 días, según determinación de LPV, los porcentajes de supervivencia son similares entre ambas cepas. La sobrevida en general, es menor a los 30 días. Dichos valores fueron estadísticamente no significativos.

**Gráfico 8.** Sobrevida a 7 días de los pacientes con bacteriemia con *S. aureus* con determinación de LPV, hospitalizados Hospital México y valorados por el Servicio de Infectología, en el periodo 2015-2018, según presencia de LPV.



**Gráfico 9.** Sobrevida a 30 días de los pacientes con bacteriemia con *S. aureus* con determinación de LPV, hospitalizados Hospital México y valorados por el Servicio de Infectología, en el periodo 2015-2018, según presencia de LPV.



Los gráficos 8 y 9 muestran la sobrevida a 7 y 30 días de los pacientes según presencia de LPV. Con Curvas de Kaplan Meier. A los 7 días la mortalidad es ligeramente mayor en pacientes con LPV (+) con sobrevida menor 85,2% y 88,9% en el grupo de LPV (-), sin significancia estadística. A los 30 días, la sobrevida general es 70,2%, es mayor en los pacientes del grupo LPV (+), sin significancia estadística.

**Tabla 15.** Distribución de los pacientes con bacteriemia con *S. aureus* con determinación de LPV, hospitalizados Hospital México y valorados por el Servicio de Infectología, en el periodo 2015-2018, según grupo de edad, presencia de LPV y condición del paciente.

Grupo de edad	LPV (-)		LVP (+)		Valor de p
	Vivo	Fallecido	Vivo	Fallecido	
< 30 años	100,0%	0,0%	80,0%	20,0%	0,214
≥ 30 años	62,5%	37,5%	66,7%	33,3%	
Total	66,7%	33,3%	72,7%	27,3%	

En la tabla 15, se dividen en grupos menores y mayores de 30 años, en el grupo menor de 30 años con LPV (+), presentan mayor mortalidad comparado con el grupo de LPV (-). Y una mortalidad similar en el grupo de mayores de 30 años, entre los grupos LPV (+) y (-). No hay diferencia estadísticamente significativa entre estos datos.

## Capítulo IV

### Discusión

Las bacteriemias por *S. aureus* pueden tener alta mortalidad, de un 20-30%, independientemente del perfil molecular de la bacteria aislada, el total general de la mortalidad obtenida en nuestra serie de casos fue de 30.6%, ligeramente más elevada que la reportada en la literatura estadounidense<sup>12,17</sup>.

Los factores de riesgo de mortalidad, aunque no significativos estadísticamente, fueron cardiopatía isquémica en pacientes con LPV positiva, hipertensión arterial, enfermedad renal crónica, esto en las bacteremias por *S. aureus* con LPV negativo; en el caso contrario a lo que dicen algunos autores, no se identificó uso de drogas intravenosas, factor de riesgo asociado a infecciones con LPV positiva.<sup>10</sup>

El grupo de edad en el que más se presentan bacteriemias en general fue de 30-60 años; sin embargo, con un porcentaje de 26,5% se encuentra el grupo de menores de 30 años. Con un resultado estadísticamente significativo, los pacientes del grupo LPV positivo son pacientes menor edad en comparación con los que no tienen LPV presente. Y según percentiles, en el percentil 50, los pacientes son menores de 31 años, lo que demuestra que las infecciones con LPV positiva son infecciones más frecuentes en pacientes jóvenes. Esto se muestra también en el análisis multivariado que se realizó en la tabla 9, donde con un resultado estadísticamente significativo, los pacientes menores de 30 años, son más propensos a presentar infecciones por *S. aureus* que sean LPV positivo, estos resultados son comparables con la literatura mundial en la cual se muestra, que las infecciones por *S.aureus* son generalmente en pacientes jóvenes, sin comorbilidades (esto último también descrito en este estudio) quienes resultan frecuentemente con complicaciones severas.<sup>10,11</sup>

Los servicios en los cuales se estuvieron mayor porcentaje de pacientes internados fueron Unidad de Cuidados Intensivos y el Servicio de Medicina Interna, el internamiento en UCI y la mortalidad en este servicio, reflejan la severidad de las infecciones por *S.aureus*. fue estadísticamente significativo que los pacientes en UCI presentan mayor tendencia a presentar infección por *S.aureus* productor de LPV. La presencia de LPV se considera un marcador epidemiológico de *S. aureus* hipervirulento. <sup>11</sup>

El foco de infección primario más frecuente fue infección de tejidos blandos, y entre los más frecuentes también se encuentra artritis séptica, ambos focos con buen desenlace, ya que presentan baja mortalidad, no se evaluó en este estudio duración de tratamiento antibiótico ni intervenciones quirúrgicas. Según la literatura, estos focos de infección requieren frecuentemente manejo quirúrgico y tratamiento antibiótico prolongado.<sup>9,14</sup> Por otro lado, neumonía de focos múltiples también es un foco de infección primaria frecuente, a nivel mundial, presenta alta mortalidad, hasta un 60%<sup>11</sup>. En este estudio, no se presenta mortalidad tan alta como la descrita mundialmente, sin embargo los pacientes con LPV positiva con neumonía son los que presentan mayor porcentaje de complicaciones asociadas como derrame pleural, y empiemas, asociado también a SDRA, este último con mayor mortalidad comparado con el grupo de de LPV negativo. La severidad asociada a neumonía necrotizante por *S.aureus*, es independiente del gen de resistencia MecA, y asociada a la presencia de LPV; los mecanismos de daño celular se asocian no solo al daño directo de la toxina, sino al daño por la activación de la respuesta inmunológica, dado por citoquinas inflamatorias, y alteración de la barrera endotelial y alveolar, dado por la daño oxidativo. <sup>8,11,18</sup>

Las infecciones de tejidos blandos pueden ser recurrentes, cuando hay presencia de LPV, generalmente en personas jóvenes, sin ninguna comorbilidad. Se debe sospechar presencia de LPV en cuadros de piomiositis, osteomielitis y artritis séptica, en pacientes jóvenes, con extensión a otros órganos (metástasis infecciosas) y marcadores

inflamatorios muy elevados<sup>11</sup>; requerirán por tanto manejo quirúrgico, debridación y lavado, con tratamiento antibiótico prolongado, <sup>14</sup> algunos de nuestros pacientes con infección de tejidos tuvieron complicaciones como neumonía necrotizante asociada y un caso de extensión a sistema nervioso central, los pacientes que presentaron infección es SNC tuvieron 100% mortalidad, la mayoría de estos pacientes fueron LPV positiva; las infecciones de tejidos blandos presentan buen desenlace, con resolución del cuadro.

El 57,1% de las bacteremias presentan gen *MecA* y la mayoría son adquiridas en la comunidad. De las que presentan LPV positiva, 64,3% tienen *MecA*, en la literatura se describe que las leucocidinas se presentan indistintamente si la cepa es sensible o resistente a metilina. Sí fue significativo la presencia de LPV en las cepas *MecA*, en este estudio. La virulencia de las leucocidinas es independiente de la presencia del gen *MecA* o de la presencia de SST y generalmente no se presenta concomitante con hemolisinas.<sup>8,9</sup>

Se puede definir según lo obtenido, mayor riesgo de presentar cepas LPV positiva en pacientes con ingreso en Unidad de cuidados intensivos, menores de 30 años, con infecciones adquiridas en la comunidad, o que tengan cepas *MecA*. Los pacientes que ingresan a unidades de cuidados intensivos presentaron infecciones más graves: infecciones tejidos blandos, neumonías necrotizantes con distrés respiratorio, por lo que es acorde, que según se describe, tengan mayor posibilidad de presentar factores de virulencia asociados a *S. aureus*.<sup>11</sup> Yilmaz et al, encontraron que los pacientes con bacteriemias por *S.aureus*, con mayor mortalidad, independientemente de los factores de virulencia de la cepa, estuvieron asociados a factores como la presencia de gen *MecA*, edad (media 59 años) y un índice de comorbilidad de Charlson elevado <sup>19</sup>; en nuestro estudio, ninguno de los factores estudiados: comorbilidades, servicio de internamiento (aunque sí presenta alta mortalidad) sitio de infección primaria) presentó resultados estadísticamente significativos.

La tendencia a presentar marcadores inflamatorios más elevados en infecciones *S.aureus* con presencia de LPV se describe ampliamente, en esta investigación, los marcadores utilizados PCR y PCT, no fueron significativamente distintos en el grupo LPV (+) al inicio y a las 48 horas; sin embargo, la mayoría de los pacientes que presentaron valores de PCT mayores a 100ng/mL, son LPV positiva, la tendencia a ser elevados es clara, y con desviaciones estándar amplias y una muestra menor, por lo que el peso estadístico, pudo verse afectado, a pesar de que la tendencia es clara. <sup>9,15</sup>

En cuanto al tratamiento antibiótico, en la mayoría de los casos, 81,6% del total de casos se inicia tratamiento con vancomicina, lo cual, acorde con las guías, inicialmente sin tener la identificación de la sensibilidad del gen *MecA*, se recomienda iniciar tratamiento con vancomicina para SAMR. <sup>14</sup> Se utilizó frecuentemente oxacilina, y linezolid, según sensibilidad *S. aureus*. En muchos casos, se utilizó terapia asociada según la severidad de la infección. El uso de clindamicina, rifampicina fue poco frecuente. Según las guías UK (United Kingdom), para el manejo de infecciones por *S.aureus* con LPV positivo, el uso de inhibidor de síntesis de proteínas se puede asociar en casos de infecciones severas <sup>15</sup>. No fue el objetivo de este estudio evaluar el tratamiento antibiótico ni la duración del mismo. No hubo diferencia significativa entre el uso de vancomicina, linezolid u oxacilina.

La mortalidad general fue de 30.6% para todas las bacteremias y 27.3% para las cepas LPV (+), sin diferencia significativa en la mortalidad entre los pacientes LPV positivo y negativo. Las curvas de Kaplan-Meier mortalidad a los 7 días, muestran una mortalidad ligeramente mayor en el grupo de LPV positiva, sin embargo, sin significancia estadística, se ha descrito en la literatura que el papel directo de LPV como contribuyente directo en la severidad clínica y el desenlace de la infección es incierto, y el porcentaje en bacteremias es igualmente incierto. <sup>9,11</sup>

La presencia de leucocidina de Pantón Valentine se asocia con mayor afección de tejido blando, artritis séptica y neumonía necrotizante, la mayoría en pacientes jóvenes, sanos, con infecciones adquiridas en la comunidad, frecuentemente con *S.aureus* portador de gen de resistencia a metilina, algunos con mayor riesgo de complicaciones, no así con mayor riesgo de bacteriemia o mortalidad.<sup>11-13,15</sup>

## Capítulo V

### Conclusiones

No se encontró diferencia en mortalidad en pacientes con bacteriemias por *S.aureus* según la presencia de LPV.

No se identificó ningún factor de riesgo agravante de mortalidad, asociado a bacteriemia LPV positiva o negativa.

Los focos más frecuentes de infección que causan bacteremia fueron infección de tejidos blandos, y neumonía de focos múltiples, seguido por artritis séptica.

Es más frecuente la presencia de LPV en cepas con gen resistencia MecA, que en cepas sensibles a meticilina.

Pacientes con infecciones por *S. Aureus* LPV (+) son más jóvenes, adquiridas en la comunidad, presentan infecciones más severas (UCI), sin comorbilidades, con tendencia a mayor mortalidad en comparación LPV (-), focos frecuentes infección primaria tejidos blandos, artritis séptica, neumonía necrotizante con mayor tendencia a tener complicaciones asociadas como derrame pleural, empiema, SDRA.

## Capítulo VI

### Limitaciones

Es un estudio retrospectivo, en el que la información y los datos se toman de expedientes clínicos, por lo que algunos datos no se pudieron obtener.

Algunos pacientes fueron excluidos del estudio por no poder acceder a su expediente, no podemos saber si el acceso a estos datos pudiera influir en la significancia de las pruebas estadísticas del estudio.

Por otro lado, en cuanto a la identificación de foco primario de infección y corroborar si efectivamente se trataba de bacteriemia secundaria, cumpliendo los criterios según CDC, no se recolectaron los datos apropiados para establecer dichos criterios, en tanto no todos los pacientes contaban con cultivos iniciales y controles.

La toma de marcadores inflamatorios no se realiza de manera rutinaria, ni está estandarizada, de manera que no se pudo obtener datos exactos, lo que pudo influir en los resultados y significancia estadística.

## Capítulo VII

### Recomendaciones

Las infecciones por *S. aureus* conllevan hospitalizaciones prolongadas, y en unidades de cuidados intensivos, con costos hospitalarios elevados, por lo que el manejo adecuado, es ideal para minimizar las complicaciones y optimizar el desenlace, a pesar de la alta mortalidad que representan.

La identificación temprana de factores de virulencia, como LPV, y genes de resistencia que permita instauración de terapia antibiótica adecuada en las primeras horas, podría resultar en mejor desenlace para los pacientes.

En el caso de pacientes con *S. aureus* con LPV positiva, se debe considerar medidas de control de infección (drenajes de abscesos o empiemas cuando así se requiera), toma oportuna de cultivos (iniciales y controles), ajuste de terapia antibiótica según sensibilidad. El identificar los factores de virulencia permite determinar presencia de LPV en infecciones recurrentes y establecer medidas como estrategias de decontaminación, inicio de terapia antibiótica dirigida en nuevos episodios, como ya se realiza en otros países.

Con respecto a pacientes menores de 30 años, se logró determinar que hubo diferencias significativas en la portación de PVL, y que ésta situación no representó mayor mortalidad comparativamente a los PVL negativa, esto nos define un perfil poblacional, para dirigir en un futuro un estudio en los cuales se compare un tratamiento, asociado (inhibición de síntesis proteica) vs monoterapia.

En infecciones de tejidos blandos, se recomienda determinar el serotipo circulante, a fin de establecer si es diferente al descrito a nivel mundial, y que por tanto, presente un nivel distinto a la hora de generar este tipo de infecciones, esto podría dirigir el tratamiento antibiótico, ya que no todos los antibióticos alcanzan niveles óptimos a este nivel.

Si bien este estudio no presentó diferencias significativas en cuanto a mortalidad, este permite brindar el perfil epidemiológico actual de las infecciones invasivas por *S.aureus*, ya que hasta la fecha, solamente existía uno publicado en Costa Rica por Villalobos et.al en 2009. Toda esta información sirve de marco para poder realizar futuras publicaciones.

## Bibliografía

1. Goldmann O, Medina E. Staphylococcus aureus strategies to evade the host acquired immune response. *Int J Med Microbiol.* 2017;(September):0-1. doi:10.1016/j.ijmm.2017.09.013
2. Iii FA, Torres VJ, Iii FA, Torres VJ. The Bicomponent Pore-Forming Leucocidins of Staphylococcus aureus. *Microbiol Mol Biol Rev.* 2014;78(2):199-230. doi:10.1128/MMBR.00055-13
3. Otto M. Staphylococcus aureus toxins. *Curr Opin Microbiol.* 2014;17(1):32-37. doi:10.1016/j.mib.2013.11.004
4. Panton, P.N; Valentine FCO. Staphylococcal Toxin. *Lancet.* 1923;1(7):506-508.
5. Woodin AM. Purification of the Two Components of Leucocidin from Staphylococcus aureus. *Biochem J.* 1960;(75):158-165.
6. Court L, Turner WH. Identification of Staphylococcal Panton-Valentine Leukocidin. *Infect Immunity.* 1980;27(5):393-397.
7. Yoong P, Torres VJ. The effects of Staphylococcus aureus leukotoxins on the host: cell lysis and beyond. *Curr Opin Microbiol.* 2013;16(1):63-69. doi:10.1016/j.mib.2013.01.012.
8. An B, Chan L, Tattevin P, et al. Polymorphonuclear leukocytes mediate Staphylococcus aureus Panton-Valentine leukocidin- induced lung inflammation and injury. *Proc Natl Acad Sci.* 2010;107(12):23-25. doi:10.1073/pnas.0912403107
9. Shallcross LJ, Fragaszy E, Johnson AM, Hayward AC. The role of the Panton-Valentine leucocidin toxin in staphylococcal disease : a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis.* 2012;13(1):43-54. doi:10.1016/S1473-3099(12)70238-4
10. Boan P, Tan H, Pearson J, Coombs G, Heath CH, Robinson JO. Epidemiological , clinical , outcome and antibiotic susceptibility differences between PVL positive and PVL negative Staphylococcus aureus infections in Western Australia : a case control study. *BMC Infect Dis.* 2015;15(10):1-6. doi:10.1186/s12879-014-0742-6
11. Bakthavatchalam YD, Nabarro LEB, Ralph R. Diagnosis and management of Panton-Valentine leukocidin toxin associated Staphylococcus aureus infection : an update. *Virulence.* 2017;7(0):1-55. doi:10.1080/21505594.2017.1362532
12. Thomer L, Schneewind O, Missiakas D. Pathogenesis of Staphylococcus aureus Bloodstream Infections. *Annu Rev Pathol.* 2016;11:343-364. doi:10.1146/annurev-pathol-012615-044351.Pathogenesis
13. CDC. Identifying Healthcare-associated Infections ( HAI ) for NHSN Surveillance.

14. Liu C, Bayer A, Cosgrove SE, et al. Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America for the Treatment of Methicillin-Resistant *Staphylococcus Aureus* Infections in Adults and Children. *Clin Infect Dis Adv IDSA Guidel.* 2011;52. doi:10.1093/cid/ciq146
15. Infection R prepared by the P sub-group of the SG on HA. Guidance on the diagnosis and management of PVL-associated *Staphylococcus aureus* infections ( PVL-SA ) in England, 2nd Edition. *Heal Prot Agency.* 2008.
16. Castañeda MM, Murillo, Silvia Elias, Villalobos J. Bacteriemia por *Staphylococcus aureus* en el Hospital Mexico 2009. *Rev Medica Costa Rica y Centroam.* 2014;(611):573-580.
17. Bassetti M, Trecarichi EM, Mesini A, et al. Risk factors and mortality of healthcare-associated and community- acquired *Staphylococcus aureus* bacteraemia. *Clin Microbiol Infect.* 2011;18(9):862-869. doi:10.1111/j.1469-0691.2011.03679.x
18. Sicot N, Khanafer N, Meyssonnier V, et al. Methicillin resistance is not a predictor of severity in community- acquired *Staphylococcus aureus* necrotizing pneumonia — results of a prospective observational study. *Clin Microbiol Infect.* 2012;19(3):E142-E148. doi:10.1111/1469-0691.12022
19. Yilmaz M, Elaldi N, Balkan İİ, Arslan F, Batirel AA, Bakıcı MZ. Mortality predictors of *Staphylococcus aureus* bacteremia : a prospective multicenter study. *Ann Clin Microbiol Antimicrob.* 2016;15(7):1-10. doi:10.1186/s12941-016-0122-8

## Anexos



**CAJA COSTARRICENSE DE SEGURO SOCIAL**

Comité Ético Científico

Hospital México

Teléfono: 22426821 / 6196 / 6217 Fax 2232-46-14

18 de setiembre del 2018

CEC-HM-0071-2018

Dra. Sofia Angulo Mora

Investigador Principal

**Asunto:** Resolución de revisión de Protocolo Mortalidad asociada a bacteremia por s.aureus por lpv positiva en pacientes del Hospital México, 2015-2018: **APROBADO**

Tipo de solicitud:	Primera vez
Número(s) de sesión(es):	Sesión #08
Fecha(s) sesión(es):	18 de setiembre del 2018
Nombre de los miembros del Comité que participaron en la revisión de este protocolo de investigación:	Dr. Luis Iván García Dr. Eric Hirsch
Título de la investigación:	Protocolo Mortalidad asociada a bacteremia por s.aureus por lpv positiva en pacientes del Hospital México, 2015-2018
Número protocolo CCSS:	CEC-HM-0071-2018
Nombre del investigador principal:	Dra. Sofia Angulo Mora
Nombre de los sub-investigadores:	NA
Nombre del patrocinador:	NA
Número de protocolo del patrocinador (si aplica):	NA
Nombre del CRO (si aplica):	NA
Nombre del coordinador (si aplica):	NA
Nombre del tutor institucional (solo para investigaciones para optar por un título académico):	Dr. Carlos Ramirez Valverde
Nombre de centro(s) asistencial(es) donde se realizará la investigación:	Hospital México
Número de participantes propuesto por centro(s) asistencial(es):	N/A
Duración de la investigación (en meses):	05 meses
Versión del protocolo revisado:	1
Versión del consentimiento informado revisado (si aplica):	Se exime el uso del consentimiento informado siempre y cuando los datos personales se mantengan anonimizados en la aplicación de la encuesta.
Versión del asentimiento informado revisado (si aplica):	NA
Versión de la Hoja de recolección de datos	NA
Versión del anuncio de publicidad revisado (si aplica):	NA
Resolución del comité	<b>Aprobado Fecha de la resolución: 18/09/2018 No. de sesión: Sesión #08.</b>



**CAJA COSTARRICENSE DE SEGURO SOCIAL**  
Comité Ético Científico  
Hospital México  
Teléfono: 22426821 / 6196 / 6217 Fax 2232-46-14

18 de setiembre del 2018  
CEC-HM-0071-2018

Estimado Dra. Sofia Angulo Mora, me permito trasladarle la resolución del Comité Ético Científico del Hospital México.

- **PROYECTO APROBADO**



**Dr. Wilfredo Gómez Herrera**  
Presidente a.i. CEC-HM

CEC-HM-0070-2018  
Cc: Archivo

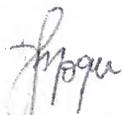
## CARTA DEL FILÓLOGO

La suscrita, Jeannette Moya Mora, Licenciada en la Enseñanza del Castellano y la Literatura, hace constar que realizó la revisión filológica de la tesis de graduación, presentada por la joven **SOFÍA MARÍA ANGULO MORA**, con cédula de identidad **304000517**, titulada: **Mortalidad asociada a bacteremia por Staphylococcus Aureus portador de leucocidina de panton – valentine, en el Hospital México, durante el período 2015 – 2018.**

Esta tesis es sometida a la consideración de la Comisión del Programa de Estudios de Posgrado en Medicina Interna para optar por el grado y título de Especialista en Medicina Interna en la Universidad de Costa Rica.

Se realizaron las correcciones del caso en el documento y se le hicieron al postulante las observaciones que quedaron bajo su responsabilidad.

Se extiende esta certificación a los cinco días del mes de noviembre del dos mil dieciocho.



Jeannette Moya Mora

Ced. 104410997

Lic. en la Enseñanza del Castellano y la Literatura

Carnet 6813