

UNIVERSIDAD DE COSTA RICA
SISTEMA DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

**CARACTERIZACIÓN CLÍNICA, EPIDEMIOLOGICA Y MICROBIOLÓGICA DE LAS
BACTEREMIAS POR *STAPHYLOCOCCUS AUREUS* QUE DESARROLLAN LOS PACIENTES
HOSPITALIZADOS EN EL HOSPITAL DR. RAFAEL ÁNGEL CALDERÓN GUARDIA DE ABRIL
DEL 2014 A SETIEMBRE DEL 2014**

Tesis sometida a la consideración de la Comisión del Programa de Estudios de Posgrado en
Especialidades Médicas para optar al Grado y Título de Especialista en Medicina Interna

JOSE ANDRES VARGAS CHAVERRI

Ciudad Universitaria Rodrigo Facio, Costa Rica.

2014

Dedicatoria

Dedico este trabajo a mi familia quienes me apoyaron de forma incondicional durante mi carrera.

También a mis profesores quienes me enseñaron y me guiaron durante mis años de residencia.

Agradecimientos

Dr. Antonio Solano Chinchilla

Dra. Cristina García Marín

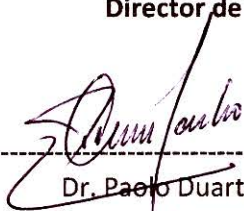
D.L.C Karen Rodríguez Ramírez

Sra. Mayra Cartín Brenes

'Esta tesis fue aceptada por la Comisión del Programa 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'



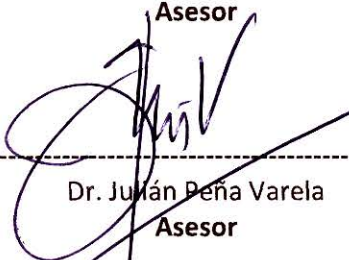
Dr. Antonio Solano Chinchilla
Director de Tesis



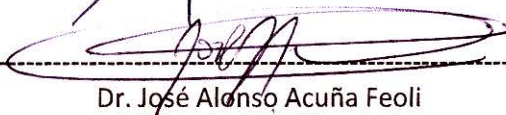
Dr. Paolo Duarte Sancho
Asesor



Dr. Eduardo Fiedler Velázquez
Asesor



Dr. Julián Peña Varela
Asesor



Dr. José Alonso Acuña Feoli
Asesor



Dr. Carlos Araya Fonseca
Director Programa de Posgrado en Medicina Interna



José Andrés Vargas Chaverri
Candidato

TABLA DE CONTENIDOS

Dedicatoria	ii
Agradecimientos	iii
Hoja de aprobación	iv
Tabla de Contenidos	v
Resumen en Español	vii
Resumen en Inglés	viii
Lista de Cuadros	ix
Lista de Figuras	x
Lista de Abreviaturas	xii
Introducción	1
Objetivo general.....	2
Objetivos específicos.....	2
Marco teórico	
Generalidades del Staphylococcus aureus	
Aspectos Microbiológicos y de Resistencia Antibiótica	3
Clasificación Clínica de las Infecciones por S. aureus.....	6
Bacteremias por Staphylococcus aureus	
Generalidades.....	8
Factores de Riesgo.....	9
Características Clínicas.....	11
Manejo Clínico y Terapia Antibiótica Empírica.....	13
Complicaciones y Mortalidad.....	14
Materiales y Métodos	
Metodología General.....	18

Criterios de Inclusión.....	18
Criterios de Exclusión.....	18
Análisis Estadístico.....	19
Definiciones.....	19
Resultados.....	22
Discusión.....	36
Conclusiones.....	48
Recomendaciones.....	50
Bibliografía.....	51

RESUMEN

Introducción

El *Staphylococcus aureus* es una de las principales causas de Bacteremia Hospitalaria y de Inicio en la comunidad. La Bacteremia por este agente se asocia con una mortalidad aproximada del 30% e igual porcentaje de complicaciones metastásicas. El perfil de resistencia antibiótica cambiante y el aumento en la prevalencia de cepas *MRSA* obliga a conocer la epidemiología local con el objetivo de mejorar la atención de estos pacientes.

Materiales Y Métodos

Este es un estudio prospectivo, observacional y transversal realizado en el Hospital Rafael Ángel Calderón Guardia en los meses abril- setiembre 2014. El objetivo del estudio es determinar las principales características epidemiológicas, clínicas y microbiológicas de las Bacteremias por *S. aureus* que desarrollaron los pacientes en el periodo en cuestión. Con ese objetivo se analizaron 45 episodios bacterémicos mediante una Hoja de Recolección de datos y posteriormente se procedió al análisis estadístico de las variables de interés mediante el programa SPSS 2.0

Resultados y Conclusiones

La mayoría de los pacientes eran del sexo masculino y no se encontró un grupo étnico predominante. Un 80% de los pacientes tuvieron una estancia hospitalaria superior a 15 días y al menos un 90% presentaban comorbilidades asociadas al desarrollo de Bacteremia, siendo la inmunosupresión farmacológica la comorbilidad individual más prevalente. En total se documentó un 53% de Bacteremias SA-AC, un 27% del tipo SA-AH y un 20% tipo SA-CS. Solamente un 22.2% de las mismas fueron consideradas como Bacteremias primarias, y las infecciones asociadas a CVCs constituyeron la causa más frecuente de Bacteremia secundaria.

En cuanto al perfil de resistencia antibiótica, las Bacteremias SA-AC presentaron fenotipo *MRSA* en un 41.7% de los casos y fenotipo *MLSB* en un 25%. En las Bacteremias SA-AH se documentó fenotipo *MRSA* en un 62.5% de los casos y fenotipo *MLSB* en un 37.6%. Un 80% de los pacientes presentaban Sepsis o Sepsis severa al momento del diagnóstico. Aproximadamente en la mitad de los casos no se utilizaron antibióticos con cobertura para cocos gram positivos en la terapia empírica. También fue llamativo el hecho de que solamente en el 37.8% de los casos se utilizó una terapia antibiótica definitiva adecuada por un periodo de tiempo suficiente. Esto, aunado a la poca realización de hemocultivos control a las 48 horas y/o ecocardiografía durante el internamiento permite concluir que el manejo de la Bacteremia no fue óptimo en la gran mayoría de los casos.

A pesar de la existencia de factores de riesgo, solamente se documentaron complicaciones en un 11.1% de los pacientes. Además se obtuvo una tasa de mortalidad del 31.1% durante el internamiento, con asociación estadísticamente significativa entre la mortalidad y la existencia de fenotipo *MRSA*, fenotipo *MLSB*, Sepsis severa al momento del diagnóstico o puntaje *CURB-65* mayor a 2 puntos.

ABSTRACT

Introduction

Staphylococcus aureus is one of the main causes of Hospital-Onset and Community-onset Bacteremia. *S. aureus* Bacteremia is associated with a mortality rate of approximately 30%, with the same percentage of patients developing metastatic complications. The changing antibiotic resistance profile as well as the increase in the prevalence of *MRSA* obligates the clinic to know the local epidemiology in order to improve the healthcare of these patients.

Metodology

This is a prospective, observational and transversal study performed in Rafael Angel Calderon Guardia Hospital between April and September 2014. The primary goal of the study was to determine the main epidemiological, clinical and microbiological characteristics of the patients who developed *S. aureus* Bacteremia in that period. Forty five bacteremic episodes were analyzed prospectively and then statistical analysis was performed to the variables of interest using SPSS 2.0.

Results and Conclusions

The majority of patients were males and no predominant age group in which SA Bacteremias occurred more often was found. 80% of patients were hospitalized for 15 days or more and at least 90% of them had comorbidities associated with the development of Bacteremia. Pharmacological immunosuppression was the most prevalent individual comorbidity found. 53% of the Bacteremias were considered *CO-SA* infections, 27% *HO-SA* infections and 20% *HRCO-SA* infections. Only 22.2% of them were considered as Primary Bacteremias and the most common cause of Secondary Bacteremia were *CVC*- related infections.

Regarding the antibiotic resistance profile, 47.7% of *CO-SA* Bacteremias were due to *MRSA* streams and 25% had a *MLSB* resistance phenotype. For *HO-SA* Bacteremias *MRSA* streams were found in 62.5% of patients and *MLSB* resistance phenotype in 37.6% of them. 80% of patients had either Sepsis or Severe sepsis at the moment of initial diagnosis. In approximately half of the cases no antibiotics with adequate coverage against gram positive cocci were used as empiric therapy. The fact that only 37.8% of patients received an adequate antibiotic for the sufficient time as definite therapy is also very striking. This, and the fact that control blood cultures and echocardiography were performed in only a minority of patients, allows us to conclude that the clinical management of the Bacteremias was inadequate in most cases.

In spite of the existence of risk factors, metastatic complications were found in only 11.1% of the patients. Furthermore, a mortality rate of 31.1% was found for the whole period of hospitalization. An statistically significant relationship was found between mortality and *MRSA* phenotype, *MLSB* phenotype, severe sepsis at the moment of initial diagnosis and 2 points or more in *CURB-65* score.

LISTA DE CUADROS

Cuadro 1. Características sociodemográficas de los pacientes con Bacteremia por <i>S. aureus</i> . HRACG. Abril-Setiembre 2014	23
Cuadro 2. Comorbilidades de pacientes con Bacteremia por <i>S. aureus</i> . HRACG. Abril-Setiembre 2014	24
Cuadro 3. Terapia Antibiótica Empírica en pacientes con Bacteremia por <i>S. aureus</i> . HRACG. Abril-Setiembre 2014	31
Cuadro 4. Terapia Antibiótica Definitiva en pacientes con Bacteremia por <i>S. aureus</i> . HRACG. Abril-Setiembre 2014	32
Cuadro 5. Frecuencias relativas y absolutas de factores de riesgo para complicaciones (siembras hematógenas) en pacientes con Bacteremia por <i>S. aureus</i> . HRACG. Abril-Setiembre 2014	34
Cuadro 6. Factores asociados con Riesgo relativo de muerte en pacientes con Bacteremia por <i>S. aureus</i> . HRACG. Abril-Setiembre 2014	35

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Distribución etárea de los pacientes con Bacteremia por <i>S. aureus</i> . HRACG. Abril-Setiembre 2014.....	22
Figura 2. . Invasiones en pacientes con Bacteremia por <i>S. aureus</i> en el momento de documentarse la Bacteremia y/o en las 48 horas previas. HRACG. Abril-Setiembre 2014.....	25
Figura 3. Distribución porcentual de otros factores de riesgo en pacientes con Bacteremia por <i>S. aureus</i> .HRACG.Abril-Setiembre2014.....	25
Figura 4. . Distribución porcentual de los pacientes con Bacteremia por <i>S. aureus</i> según Tipo de Bacteremia. HRACG. Abril-Setiembre 2014.....	26
Figura 5. Distribución porcentual de los pacientes con Bacteremia por <i>S. aureus</i> según Origen de la Bacteremia. HRACG. Abril-Setiembre 2014	26
Figura 6. Perfil de Resistencia Antibiótica de Hemocultivos de pacientes con Bacteremia SA-AC. HRACG. Abril-Setiembre 2014	27
Figura 7. Perfil de Resistencia Antibiótica de Hemocultivos de pacientes con Bacteremia SA-AH. HRACG. Abril-Setiembre 2014	27
Figura 8. Perfil de Resistencia Antibiótica de Hemocultivos de pacientes con Bacteremia SA-CS. HRACG. Abril-Setiembre 2014	28
Figura 9. Resumen del Perfil de Resistencia Antibiótica de Hemocultivos de pacientes con Bacteremia por <i>S. aureus</i> . HRACG. Abril-Setiembre 2014.....	28
Figura 10. Características Clínicas y de Laboratorio de los pacientes con Bacteremia por <i>S. aureus</i> . HRACG. Abril-Mayo 2014.....	30
Figura 11. Idoneidad de la Terapia Antibiótica Definitiva en pacientes con Bacteremia por <i>S. aureus</i> . HRACG. Abril-Setiembre 2014.....	33
Figura 12. Clasificación del Manejo Clínico en pacientes con Bacteremia por <i>S. aureus</i> . HRACG. Abril-Setiembre 2014.....	33
Figura 13. Cuantificación de factores de riesgo para complicaciones (siembras hematógenas) en pacientes con Bacteremia por <i>S. aureus</i> . HRACG. Abril-Setiembre 2014-----	34
Figura 14. Relación entre Mortalidad y Puntaje CURB-65 en pacientes con Bacteremia por <i>S. aureus</i> . HRACG. Abril-Setiembre 2014-----	35

LISTA DE ABREVIATURAS

- *HRACG*: Hospital Rafael Ángel Calderón Guardia
- *S. aureus*: Staphylococcus aureus
- *MSSA*: S. aureus sensible a Meticilina
- *MRSA*: S. aureus resistente a Meticilina
- *MRSA-AC*: S. aureus resistente a Meticilina adquirido en la Comunidad

- *SA-AC*: *S. aureus* adquirido en la Comunidad
- *SA-AH*: *S. aureus* adquirido en el Hospital
- *SA-CS*: *S. aureus* de inicio en la Comunidad relacionado con Cuidados de la Salud
- *CO-SA*: “Community onset *Staphylococcus aureus*”
- *HO-SA*: “Hospital onset *Staphylococcus aureus*”
- *HRCO-SA*: “Healthcare-related Community onset *Staphylococcus aureus*”
- *MRSA-AH*: *S. aureus* resistente a Meticilina adquirido en el Hospital
- *MRSA-CS*: *S. aureus* resistente a Meticilina de inicio en la Comunidad asociado con Cuidados de al Salud
- *PBP2a*: Proteínas de unión a la Penicilina 2a
- *SCCmec*: Cassette Estafilocócico del Cromosoma *mecA*
- *SCCmecIV*: Cassette Estafilocócico del Cromosoma *mecA* tipo IV
- *MIC*: Concentración Mínima Inhibitoria
- *VSSA*: *S. aureus* sensible a Vancomicina
- *VRSA*: *S. aureus* resistente a Vancomicina
- *VISA*: *S. aureus* con resistencia intermedia a Vancomicina
- *Resistencia MLSB*: resistencia a Macrólidos, Lincosamidas y Estreptograminas b
- *Resistencia MLSBc*: resistencia constitutiva a Macrólidos, Lincosamidas y Estreptograminas b
- *Resistencia MLSBi*: resistencia inducible a Macrólidos, Lincosamidas y Estreptograminas b
- *LPV*: Leucocidina de Panton Valentine
- *CVC*: catéter venoso central
- *HIV*: virus de Inmunodeficiencia humana
- *PCR*: Proteína C Reactiva
- *PCT*: Procalcitonina
- *LRA*: Lesión Renal Aguda
- *TMP/SMX*: Trimetoprim Sulfametoxazol
- *AKIN*: “Acute Kidney Injury Index”
- *ERC*: Enfermedad Renal Crónica
- *ECO*: Ecocardiograma
- *ECO TT*: Ecocardiograma Transtorácico
- *ECO TE*: Ecocardiograma Transesofágico
- *FDA*: Federal Drug Administration

INTRODUCCION

El *S. aureus* es un coco gram + de tipo anaerobio facultativo, no encapsulado, catalasa + y no formador de esporas. Coloniza las fosas nasales de al menos un 30% de portadores asintomáticos, los cuales pueden ser portadores permanentes o esporádicos. Además, es responsable de una gran cantidad de infecciones muy variadas entre sí: foliculitis e impétigo relativamente indolentes, infecciones potencialmente mortales como Bacteremias y endocarditis infecciosa y complicaciones derivadas de la producción de toxinas como la intoxicación alimentaria.

De todas sus manifestaciones clínicas, una de las más importantes desde el punto de vista de morbimortalidad y gravedad es la Bacteremia, tanto primaria como secundaria. El *S. aureus* es el principal agente etiológico de Bacteremia de inicio hospitalario en Estados Unidos, y la segunda causa de Bacteremia comunitaria en ese mismo país. Estos episodios constituyen una importante carga económica para los Sistemas de Salud, sobre todo considerando que se relacionan con internamientos prolongados, complicaciones locales y una mortalidad que ronda el 30% a nivel mundial.

Dada la dificultad diagnóstica y terapéutica, la existencia de cepas resistentes a la terapia convencional y el perfil epidemiológico cada vez más dinámico que presentan estas infecciones; es de suma importancia conocer los factores microbiológicos y clínicos que caracterizan a esta expresión clínica de la enfermedad por *S. aureus*.

En el presente estudio, se pretende describir las características clínicas y microbiológicas que presentan las Bacteremias por *S. aureus* en el Hospital Rafael Ángel Calderón Guardia. Esto con el objetivo de conocer mejor la epidemiología local y optimizar el manejo médico de estos pacientes.

OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

Describir las principales características epidemiológicas, clínicas y microbiológicas de los pacientes que desarrollan bacteremia por *Staphylococcus aureus* en el Hospital Dr. Rafael Ángel Calderón Guardia, de abril del 2014 a setiembre del 2014.

OBJETIVOS ESPECIFICOS

1. Describir las características socio-demográficas de los pacientes que desarrollan bacteremia por *Staphylococcus aureus* durante su internamiento en el Hospital Dr. Rafael Ángel Calderón Guardia.
2. Identificar los factores de riesgo para el desarrollo de bacteremia por *Staphylococcus aureus* que presenta la población en estudio
3. Identificar las características clínicas de los episodios bacterémicos por *Staphylococcus aureus* que presenta la población en estudio
4. Describir el perfil microbiológico y de resistencia a antibióticos que presentan los episodios bacterémicos por *Staphylococcus aureus* en la población en estudio
5. Identificar las complicaciones que presenta la población en estudio durante el periodo de hospitalización, así como la presencia de factores de riesgo para tales complicaciones

- Determinar la tasa de mortalidad intrahospitalaria de estos pacientes y la existencia de factores clínicos que correlacionen con dicha mortalidad.

MARCO TEORICO

GENERALIDADES DEL STAPHYLOCOCCUS AUREUS

ASPECTOS MICROBIOLÓGICOS Y DE RESISTENCIA ANTIBIÓTICA

El *S. aureus* ha sido desde un inicio ha sido uno de los microorganismos patógenos con mayor capacidad adaptativa, de tal forma que la resistencia a agentes antibacterianos ha constituido siempre un reto de particular dificultad para la medicina¹.

Resistencia a β -lactámicos

En un principio el *S. aureus* presentaba susceptibilidad a prácticamente todos los agentes antimicrobianos de tipo β -lactámico; sin embargo, ya para la década de 1940, se describen las primeras cepas resistentes a Penicilina^{2,3}. Dichas cepas expresaban Penicilinasas primitivas con capacidad de inducir lisis e inactivación del anillo β -lactámico, Penicilinasas que fueron adquiridas probablemente a través de plásmidos provenientes de Bacilos Gram $-s$ ^{3,4}.

Como respuesta a este patrón de resistencia se desarrollaron posteriormente las Penicilinas sintéticas, grupo al que pertenecen la Meticilina, Oxacilina y Dicloxacilina. Las dos últimas siguen siendo útiles para el tratamiento de infecciones causadas por *S. aureus sensible a Meticilina (MSSA)*. Sin embargo; junto con el advenimiento de dichos antibióticos, se documentó la aparición casi inmediata de cepas de *S. aureus resistente a Meticilina (MRSA)*, las cuales son responsables actualmente de casi la totalidad de infecciones hospitalarias y de un grupo cada vez mayor de infecciones adquiridas en la comunidad (*MRSA-AC*)^{1,3,5}.

A diferencia de la resistencia a Penicilina, la resistencia a Isoxazolilpenicilinas no está relacionada con la presencia β -lactamasas de ningún tipo. La resistencia a Meticilina está, por el contrario, invariablemente asociada a la expresión de una *Proteína de unión a la Penicilina (PBP2a)* con

afinidad disminuida a todos los β -lactámicos⁴. La *PBP2a* es producto de la transcripción del gen *mecA*, un gen contenido en un elemento genético móvil denominado *Casette Estafilocócico del cromosoma mecA (SCCmec)*, del cual hay descritos hasta el momento 8 tipos. El *SCCmec* usualmente contiene además genes que codifican para resistencia a otros grupos de antibióticos tales como macrólidos y lincosamidas^{6,7}. De particular importancia es la tipificación de un tipo específico de *SCCmec (SCCmecIV)*; el cual, por su reducido tamaño, es incapaz de inducir resistencia a antibióticos no β -lactámicos. Este patrón de resistencia único es el más prevalente en la actualidad en las infecciones por *MRSA adquiridas en la comunidad (MRSA-AC)*^{6,7}.

Desde el punto de vista microbiológico es posible determinar la presencia de un *MRSA* cuando la concentración mínima inhibitoria (*MIC*) a Oxacilina es ≥ 4 $\mu\text{g/ml}$ utilizando una prueba de difusión en placa de Petri⁸. Se utiliza Oxacilina en lugar de Meticilina dada su mayor disponibilidad y estabilidad in-vitro. Sin embargo, a pesar de que todas las bacterias de una colonia tienen la capacidad de expresar dicha resistencia, solamente un pequeño grupo lo hacen en medios de cultivo usuales, por lo que la determinación de *MRSA* es sumamente dificultosa. Para aumentar la expresión in-vitro del patrón de resistencia *MRSA* es necesario cultivar la muestra a bajas temperaturas (35-36°C), prolongar el cultivo al menos 48 horas y suplementarlo con soluciones hipertónicas⁹. Recientemente se ha desarrollado un método de detección de *MRSA* utilizando pruebas de difusión con Cefoxitina, el cual es más sensible y de menor dificultad técnica que el método tradicional¹⁰. Al utilizar la resistencia a Cefoxitina como marcador indirecto de resistencia mediada por *mecA*, es posible detectar hasta un 10% más de infecciones por *MRSA*. Para efectos de esta investigación se definirá infección por *MRSA* utilizando esta nueva técnica.

Resistencia a Glicopéptidos

Los glicopéptidos son las drogas empíricas de elección en la mayoría de infecciones en que se sospecha de *MRSA* como agente etiológico más probable¹². Tanto la Vancomicina como la Teicoplanina son efectivas para el tratamiento de la mayoría de infecciones por *MRSA*, incluyendo bacteremias y endocarditis infecciosa¹³. Sin embargo, desde hace 2 décadas se ha venido presentado un aumento significativo en la *MIC* promedio para Vancomicina. Dicha tendencia ha permitido desarrollar una nueva clasificación de susceptibilidad a Vancomicina con implicaciones clínicas relevantes¹⁴.

Desde el punto de vista microbiológico, se define *S. aureus resistente a Vancomicina (VRSA)* cuando la *MIC* para dicho antibiótico es $\geq 16\mu\text{g/ml}$. El mecanismo de resistencia está dado por la transmisión horizontal del *gen VanA*, el mismo gen responsable de la resistencia de Enterococos a Vancomicina^{14,15}. A pesar de que solamente se han reportado una decena de casos a nivel mundial, existe preocupación acerca de la diseminación de esta cepa de *S. aureus* totalmente resistente a los fármacos de elección⁶.

Cuando la *MIC* para Vancomicina se encuentra en el rango de 4-8 $\mu\text{g/ml}$ se habla de *S. aureus con resistencia intermedia a Vancomicina (VISA)*. En este caso existe un engrosamiento del componente peptidoglicano de la pared celular bacteriana, así como un atrapamiento de la Vancomicina en los residuos D-Alanina en la parte externa de la misma¹⁴. A pesar de la susceptibilidad “intermedia”, es necesario utilizar un antibiótico diferente a un glicopéptido cuando este patrón de resistencia es identificado.

Finalmente, se habla de *S. aureus sensible a Vancomicina (VSSA)* cuando la *MIC* es $< 2\mu\text{g/ml}$. A pesar de ello, múltiples estudios han demostrado mayor tasa de complicaciones y mortalidad cuando la *MIC* se encuentra entre 1-2 $\mu\text{g/ml}$ en comparación con *MICs* $< 1\mu\text{g/ml}$, lo cual ha llevado a pensar en la posibilidad de disminuir aún más el punto de corte para definir susceptibilidad. También se han descrito cepas con *MICs* predominantemente situadas en el rango de la sensibilidad pero con subpoblaciones bacterianas que presentan *MICs* propias de *VISA*. Este fenotipo se ha denominado *S. aureus hVISA*, y se piensa que presenta el mismo comportamiento clínico que las cepas *VISA*¹⁵.

Resistencia a otros antibióticos seleccionados

Las infecciones por *MRSA* de adquisición hospitalaria (*MRSA-AH*) son usualmente resistentes a antibióticos no glicopéptidos. Sin embargo; tal y como se mencionó anteriormente, las infecciones por *MRSA* de adquisición en la comunidad (*MRSA-AC*) presentan usualmente un perfil de resistencia más restringido, pudiendo ser sensibles a Clindamicina, Trimetoprim Sulfametoxazol y/o Tetraciclinas.

El uso de Clindamicina para infecciones por *MRSA* no severas es atractivo debido a la disponibilidad de presentaciones tanto orales como intravenosas, su bajo costo y su capacidad teórica de neutralizar la producción de ciertos tipos de toxinas bacterianas¹⁶. El principal problema

para su utilización generalizada consiste en la existencia de hasta un 25% de resistencia fenotípicamente evidente y un porcentaje mayor de resistencia inducible durante el tratamiento. Dicha resistencia se relaciona con la presencia de los genes *erm(A)* y *erm(C)*, los cuales codifican para la metilación de la subunidad 23S ribosomal, impidiendo la acción bacteriostática de macrólidos, lincosamidas y streptograminas b (fenotipo de resistencia *MLSB*)¹⁷. Desde el punto de vista microbiológico, es posible determinar la presencia de resistencia de tipo *MLSB* cuando se presenta resistencia a Eritromicina y Clindamicina utilizando los métodos de detección usuales. Este tipo de resistencia se denomina *MLSB constitutiva (MLSBC)*. Cuando solamente se objetiva resistencia a Eritromicina con sensibilidad a Clindamicina, es necesario realizar un *D-Test*, el cual permite detectar la resistencia *MLSB de tipo inducible (MLSBI)*^{17,18}. De esta manera, un *D-Test* + predice una alta probabilidad de falla terapéutica a Clindamicina a pesar de aparente sensibilidad a la misma en el antibiograma convencional.¹⁹

En el arsenal terapéutico para el tratamiento de infecciones leves/moderadas por *MRSA* se encuentran también las tetraciclinas, particularmente la Doxiciclina, y el Trimetoprim Sulfametoxazol¹⁶. Se han reportado tasas de susceptibilidad de *S. aureus* a Doxiciclina tan altas como 95%²⁰. Así mismo, estudios comparativos de Doxiciclina versus Trimetoprim Sulfametoxazol han demostrado susceptibilidad in-vitro y tasas de curación similares²¹. Esto hace de ambos medicamentos excelentes opciones para el tratamiento ambulatorio de pacientes con infecciones leves por *MRSA*, especialmente aquellos pacientes que presentan infecciones de tipo *MRSA-AC*; sin embargo, estos datos no se han podido corroborar específicamente para los casos de Bacteremia y no se recomienda el tratamiento inicial de una infección intrínsecamente agresiva con antibacterianos bacteriostáticos.

CLASIFICACION CLINICA DE LAS INFECCIONES POR S. AUREUS

Desde el punto de vista clínico, las infecciones por *S. aureus* se clasifican en: infecciones por *S. aureus adquiridas en la comunidad (SA-AC)*, infecciones por *S. aureus hospitalarias (SA-AH)* e infecciones por *S. aureus de inicio en la comunidad relacionadas con los cuidados de la salud (SA-CS)*²²

Infección por *S. aureus* adquirida en el Hospital (SA-AH)

Se define una infección por *SA-AH* cuando esta cumple las siguientes condiciones²³:

- Es documentada en el contexto de una estancia hospitalaria, al menos 48 horas posterior al ingreso al nosocomio
- Es documentada posterior a una estancia hospitalaria, pero dentro de las primeras 48h posterior al egreso del nosocomio

Desde el punto de vista microbiológico, la gran mayoría de estas infecciones son resistentes a Meticilina (*MRSA-AH*), aunque existe un porcentaje marginal de las mismas que son sensibles a Meticilina (*MSSA-AH*). Tal y como se mencionó anteriormente, el *MRSA-AH* adquiere resistencia a β -lactámicos a través de la expresión del *SCCmec*, por lo que es casi constante la resistencia a otros antibióticos no β -lactámicos^{1,3}.

Infección por *S. aureus* adquirida en la comunidad (SA-AC)

Se define una infección por SA-AC cuando esta cumple las siguientes condiciones²³:

- Es documentada en el ámbito de la comunidad
- Es documentada en el ámbito hospitalario pero dentro de las primeras 48 horas desde el ingreso al nosocomio
- Es documentada posterior a una hospitalización, al menos 48 horas posterior al egreso del nosocomio
- Es documentada en un paciente que no reside en un Centro de Cuidados de la Salud diferente a un hospital
- Es documentada en un paciente que no recibe cuidados de la salud ambulatorios

Las infecciones por SA-AC eran históricamente sensibles a la Meticilina (*MSSA-AC*). Sin embargo, desde hace más de dos décadas, diversas investigaciones epidemiológicas han corroborado un cambio dramático en el patrón de sensibilidad de estas infecciones, de tal forma que al menos un 70-75% de las mismas son resistentes a Meticilina (*MRSA-AC*) en algunas comunidades^{24,25}. Estas cepas de *S. aureus* tienen la particularidad de adquirir su resistencia a partir de la expresión del *SCCmec de tipo IV*, por lo que son usualmente sensibles a otros antibióticos no β -lactámicos como Doxiciclina, Trimetoprim Sulfametoxazol y Clindamicina.

Otro aspecto interesante es la mayor incidencia de infecciones severas tales como osteomielitis, bacteremia primaria, neumonía necrotizante e infecciones extensas de tejidos blandos. Las 2 últimas manifestaciones clínicas están relacionadas con la expresión de un factor de virulencia denominado *Leucocidina de Panton Valentine (LPV)*; que, si bien es cierto puede ser secretado por cualquier tipo de *S. aureus*, es más frecuente en los *MRSA-AC*^{6,24}. El papel exacto de la *LPV* en la patogenia de este tipo de infecciones no se encuentra totalmente dilucidado en la actualidad

Infección por *S. aureus* de inicio en la comunidad relacionada con cuidados de la salud (SA-CS)

Se define una infección por SA-CS cuando esta cumple las siguientes condiciones²⁶:

- Es documentada en el ámbito de la comunidad o en las primeras 48 horas de hospitalización, en pacientes que cumplen con alguno de los siguientes criterios adicionales:
 - Residencia en hogares de cuidado crónico como hogares de ancianos
 - Hospitalización por al menos 2 días en los últimos 3 meses
 - Cuidados de la salud ambulatorios como curación de heridas y/o administración de fármacos parenterales en el último mes
 - Hemodiálisis o quimioterapia ambulatoria en el último mes

En el pasado todas las infecciones por *S. aureus* de inicio en la comunidad eran catalogadas con SA-AC, aun y cuando se presentasen en pacientes con antecedentes de exposición a cepas hospitalarias. Esta nueva categoría de infecciones por SA-CS busca separar estas infecciones en un nuevo grupo con características epidemiológicas y microbiológicas particulares. De este modo, la incidencia de resistencia a Meticilina es más prevalente en estos grupos, aun y cuando se presenten en una localidad geográfica donde la mayoría de las cepas de la comunidad son multisensibles²⁶. Esta nueva nomenclatura aun no es utilizada de forma generalizada en la literatura mundial, pero la mayoría de los estudios epidemiológicos actuales de *S. aureus* la incorporan en sus definiciones.

BACTEREMIAS POR STAPHYLOCOCCUS AUREUS

GENERALIDADES

El *S. aureus* constituye uno de los agentes etiológicos de bacteremia más frecuentes en países occidentales. Constituye la primera causa de bacteremia en EEUU y Latinoamérica y la segunda en Europa después de las bacteremias por *Escherichia coli*²⁷. En particular, la incidencia de bacteremia por *MRSA* en todas sus variantes (*MRSA-AC*, *MRSA-AH* y *MRSA-CS*) ha experimentado un importante incremento en las últimas dos décadas. Dicho incremento podría explicarse dado el mayor porcentaje de pacientes que en la actualidad reciben tratamiento inmunosupresor, terapia de reemplazo renal o que son sometidos a procedimientos invasivos tales como hemodiálisis, diálisis peritoneal y colocación de catéteres venosos centrales^{27,28}. Debido a lo anterior, es de particular importancia determinar los factores de riesgo específicos para el desarrollo de este cuadro patológico así como las características epidemiológicas de los pacientes que la presentan.

FACTORES DE RIESGO

Desde el punto de vista académico, los factores de riesgo para Bacteremia por *S. aureus* pueden dividirse en: factores de riesgo epidemiológicos, comorbilidades asociadas e invasiones al momento de la bacteremia.

Factores de riesgo epidemiológicos

Todos los estudios epidemiológicos coinciden en señalar a la edad como factor de riesgo independiente para la ocurrencia de Bacteremia por *S. aureus*, presentándose en la mayoría de los casos a una edad promedio de 65-75 años, usualmente más elevada en el caso de infecciones por *MRSA-AH* y *MRSA-CS*. Del mismo modo, existe una predilección por el sexo masculino, que corresponde al 60-70% de los casos reportados en la literatura.

En el caso específico de las infecciones *SA-CS* se reporta el antecedente de hospitalización previa en un porcentaje variable de pacientes, el cual ronda el 50-65% dependiendo de la población estudiada. Dicho antecedente no es útil en el caso de Bacteremias por *SA-AH* dado que constituye un requisito indispensable para la definición de caso.

El uso previo de antibióticos también es un factor de riesgo epidemiológico validado para las bacteremias por *S. aureus*. Como tendencia general, hasta un 70% de las bacteremias por *SA-AH*, un 50% de las ocasionadas por *SA-CS* y un 35% de las *SA-AC* se relacionan con la utilización de

antibióticos en los 3 meses previos. Sin embargo, no existe uniformidad en los estudios clínicos en cuanto al tipo de antibióticos utilizados, dosis, vía de administración o plazo desde la utilización de la terapia hasta la ocurrencia de la Bacteremia.

Comorbilidades

Los pacientes con comorbilidades están en mayor riesgo de desarrollar Bacteremia por *S. aureus* que los pacientes sin antecedentes patológicos importantes. Esto es particularmente cierto en el caso de las infecciones por SA-AH y SA-CS, donde al menos un 80% de los pacientes presentan algún tipo de comorbilidad asociada.

Entre las comorbilidades asociadas se encuentran: inmunosupresión farmacológica, colagenopatías, cáncer, enfermedad por HIV, enfermedad renal crónica, hepatopatía crónica, neumopatías crónicas, diabetes mellitus, trasplante de órgano sólido, alcoholismo y uso de drogas intravenosas.

En el caso particular de las bacteremias por SA-AC los factores de riesgo más prevalentes son diabetes mellitus y uso de drogas intravenosas. Los pacientes con bacteremias por SA-AH y SA-CS comparten un perfil de riesgo similar, por lo que no es de extrañar que la presencia de neoplasias, enfermedad renal crónica y diabetes mellitus sean factores de riesgo compartidos para ambos grupos. De especial importancia es el antecedente de enfermedad renal crónica, y en particular, de hemodiálisis reciente; esto sobre todo en los casos de SA-CS.

Invasiones

La presencia de invasiones al momento del diagnóstico de la bacteremia y/o hasta 48 horas antes de la misma también es un factor de riesgo reconocido. Desde el punto de vista fisiopatológico, constituyen una vía de entrada directa o indirecta para el *S. aureus* que coloniza la piel o que se encuentra contaminando el entorno. Así mismo, algunos de estos dispositivos invasivos permiten el desarrollo de biofilms que favorecen la diseminación hematógona y la perpetuación microbiológica del *S. aureus* fuera del alcance de los mecanismos de inmunidad del organismo.

Los dispositivos invasivos más frecuentemente encontrados en la práctica son los *catéteres venosos centrales (CVC)*, presentes en un 20-25% de los pacientes con bacteremia por *S. aureus*.

De forma interesante, un gran porcentaje de estos CVC comprenden CVC de doble lumen, del tipo utilizado en pacientes que requieren hemodiálisis.

Las *válvulas cardíacas protésicas* están presentes un 5-10% de la totalidad de casos de bacteremia por *S. aureus* y los *dispositivos protésicos ortopédicos* en un 3-6%. Otro tipo de invasiones tales como fistulas arteriovenosas, marcapasos implantables, catéteres de diálisis peritoneal, cánulas de traqueostomía y sonda Foley también se relacionan con eventos bacterémicos. Sin embargo, la dificultad para objetivar la colonización microbiológica de estos dispositivos y el pequeño tamaño de los estudios que de los mencionan, no permiten establecer relaciones concluyentes al respecto.

CARACTERISTICAS CLINICAS

Origen de la Bacteremia

Las *Bacteremias Secundarias* son aquellas en las que existe un foco infeccioso comprobado o presumible a partir del cual se produce la bacteremia. Las *Bacteremias Primarias* son, por el contrario, aquellas en las que no se encuentra un foco infeccioso que explique el evento bacterémico, el cual se asume es un evento inicial y primigenio.

En el caso específico de las bacteremias por *S. aureus*, un 60-80% son *Bacteremias Secundarias* y solamente un 20-40% *Bacteremias Primarias*²⁴. Las infecciones locales más relacionadas son: infecciones de tejidos blandos, osteoarticulares y neumonía, cada una de ellas con un 15-20% de participación en el grupo de las *Bacteremias Secundarias* en general²⁹. Al tomar en cuenta solamente el grupo de Bacteremias por SA-AC, un porcentaje importante de pacientes también presentaba endocarditis infecciosa como evento primario. Del mismo modo, en el subgrupo de pacientes con SA-AH y SA-CS se documenta una incidencia elevada de bacteremias asociadas a CVC²⁶. En todo caso, estos datos son difíciles de interpretar dado que no siempre se logra el aislamiento de *S. aureus* en el sitio de infección localizada, por lo que en algunos casos la clasificación se realiza por presunción clínica.

Variables Clínicas y de Laboratorio

Aproximadamente un 80% de los pacientes con bacteremia por *S. aureus* presentan fiebre en las 48h anteriores o posteriores a la positividad del hemocultivo inicial³⁰. Como notable excepción a la regla, los pacientes con HIV pueden presentarse afebriles en un mayor porcentaje de casos. Sin

embargo, la mayoría de las series incluyen pocos casos de pacientes con estas características, por lo que este hallazgo no es estadísticamente significativo.

En cuanto a valores de laboratorio general, solamente se asocia la presencia de bandemia con mayor posibilidad de bacteremia³¹. No está claro el porcentaje específico de bandas ni el valor absoluto de leucocitos que se presenta en la mayoría de los casos. Del mismo modo, una gran cantidad de casos se relacionan con valores de Procalcitonina >1 ug/dl y/o PCR >0.4 mg/dl, esto es particularmente cierto para el grupo de bacteremias por *MRSA*³².

La variable clínica con asociación más fuerte hasta el momento es la presencia de Lesión Renal Aguda concomitante, especialmente en las infecciones por *MRSA* y en las adquiridas en el Hospital (*SA-AH*)³². Esta variable de hecho constituye un factor de riesgo para mortalidad en todos los grupos analizados. Sin embargo, dado que no existe uniformidad en cuanto al método utilizado para determinar la presencia de Lesión Renal Aguda, no es posible establecer un valor de creatinina típico para estos casos.

Finalmente, sería útil determinar la gravedad clínica típica de los episodios bacterémicos. Algunos estudios plantean esta interrogante en términos de mortalidad final o necesidad de Cuidados Intensivos; sin embargo, no hay a la fecha ningún estudio estadísticamente significativo que clasifique las bacteremias en términos de Sepsis severa, Shock séptico o Shock séptico refractario. Esto último está probablemente relacionado al hecho de que los criterios para dichas entidades clínicas fueron modificados recientemente.

Resistencia a Antibióticos

En cuanto a las bacteremias por *SA-AH*, todas las series de casos documentan una incidencia de *MRSA* muy elevada, usualmente en el rango de 70-80%³. Dichas cepas de *MRSA* también son resistentes a otros antibióticos, con tasas de resistencia de 85% para Clindamicina, 80% para Trimetoprim Sulfametoxazol y 60% para Doxiciclina aproximadamente³³.

El panorama es menos claro para las bacteremias por *SA-AC* y *SA-CS*, en parte debido a que esta última categoría es relativamente reciente y en el pasado todas estas bacteremias se agrupaban en el apartado de *SA-AC*.

La mayoría de los estudios coinciden en señalar un aumento en la prevalencia de bacteremias por *MRSA* en el grupo específico de pacientes con infecciones por *SA-AC*. Algunos autores han reportado tasas de resistencia a Meticilina tal altas como 60 o 75%^{34,35}, mientras que otros que han utilizado criterios más estrictos para la definición de casos han encontrado tasas de resistencia menores²⁹. La literatura mundial coinciden en señalar una baja resistencia a Lincosamidas, Tetraciclinas y Trimetoprim Sulfametoxazol, con resistencias inferiores al 20% para cualquiera de estos medicamentos²⁹.

En cuanto a las bacteremias por *SA-CS*, existen poco estudios en parte debido a lo reciente de esta nueva categoría clínica. La tasa de resistencia a Meticilina se sitúa en un rango intermedio entre la de infecciones por *SA-AH* y *SA-AC*, rondando el 35-50%²⁹. De igual forma, la resistencia a Clindamicina, Trimetoprim Sulfametoxazol y Doxiciclina es mayor que en los casos de bacteremias por *SA-AC* pero mucho menor que la de las cepas de *SA-AH*²².

MANEJO CLINICO Y TERAPIA ANTIBIOTICA EMPIRICA

Una vez documentada la presencia de Bacteremia por *S. aureus*, es fundamental determinar si esta se trata de una *Bacteremia Primaria* o una *Bacteremia Secundaria*. Las *Bacteremias Secundarias* a infección de *CVC* requieren retiro del mismo y la mayoría de las asociadas a infecciones osteoarticulares y abscesos de tejidos blandos podrían requerir tratamiento quirúrgico concomitante.

Es necesario además documentar la evolución clínica posterior al inicio de la terapia antibiótica. Específicamente es útil determinar la persistencia de la fiebre y la positividad de los hemocultivos a las 48-72hrs, pues ambos son factores de riesgo para complicaciones subsecuentes y podrían obligar a prolongar la duración de la terapia antibiótica¹².

Del mismo modo, según las *Guías de Manejo de Infecciones por S. aureus*, todos los pacientes adultos en los que se documenta bacteremia requieren una ecocardiografía durante su hospitalización. En este aspecto en particular, es conocido que la ecocardiografía transesofágica es más sensible que la ecocardiografía transtorácica para la detección de endocarditis bacteriana; sin embargo, la detección de más casos de endocarditis no necesariamente se asocia con disminución

de la mortalidad o mejores resultados clínicos³⁶. Recientemente se ha logrado caracterizar un subgrupo de pacientes de bajo riesgo en quienes la realización de ecocardiografía transtorácica podría resultar suficiente. Se trata de los pacientes con *Bacteremia No Complicada*, es decir, aquellos que: no tienen hallazgos clínicos sugestivos de endocarditis bacteriana, no tienen válvulas protésicas intracardiacas, no son usuarios crónicos de hemodiálisis, presentan una bacteremia de tipo SA-AH y se presentan afebriles y con hemocultivo control negativo a las 48-72 horas.

En cuanto a la terapia antibiótica, debe ser iniciada tan pronto como el resultado del hemocultivo se encuentre disponible. Debido a la alta tasa de resistencia a la Metilina en infecciones por SA-AC, SA-AH y SA-CS, es necesario utilizar Vancomicina como terapia antibiótica empírica en todos los casos de bacteremia por *S. aureus*. Se debe administrar dosis carga de 30mg/kg de peso ideal, seguido de dosis de mantenimiento de 15mg/kg cada 8-12 horas, manteniendo niveles de Vancomicina valle de 15-20ug/ml¹⁴. La duración de la terapia usualmente es de 4-6 semanas para las *Bacteremias Complicadas*. Aquellos pacientes sin endocarditis, sin evidencia de siembras hematógenas y en aquellos en que se documenta negatividad del hemocultivo y defervescencia de a fiebre a las 48-72 horas presentan una *Bacteremia No Complicada* y pueden recibir terapia acortada de 14 días³⁶.

La utilización de Gentamicina y/o Rifampicina como terapia concomitante a Vancomicina no mejora la mortalidad, por lo que no deben utilizarse con ese fin³⁷.

Algunos autores recomiendan la utilización de Vancomicina + Oxacilina o Cefazolina en el caso de Bacteremias por *S. aureus*, con posterior descalonamiento de la terapia antibiótica con los resultados de Hemocultivo³⁸. Dicha estrategia está fundamentada en el hecho de que la utilización de Vancomicina sola para una bacteremia por MSSA no es adecuada, y se traduce en más complicaciones locales, morbimortalidad y duración de la bacteremia. Esta estrategia podría ser de utilidad en las bacteremias complicadas o que se presentan inicialmente como Shock séptico³⁸.

En caso de bacteremia por VISA o falla terapéutica a Vancomicina se pueden utilizar otros agentes como Linezolid, Telavancina y Quinopristin-Dalfopristin; sin embargo, ninguno de ellos es tratamiento de I línea para Bacteremia. El único antibiótico alternativo aprobado por la FDA para el tratamiento de bacteremias por *S. Aureus* es la Daptomicina a dosis de 6mg/kg/día.

COMPLICACIONES Y MORTALIDAD

Complicaciones metastásicas

Un 30-40% de las bacteremias por *S. aureus* presentan complicaciones metastásicas en los 6 meses posteriores al evento bacterémico inicial³⁹. En la mayoría de los casos estas complicaciones no son evidentes durante el internamiento del paciente, por lo que es necesario buscarlas activamente.

La complicación metastásica más frecuente es la endocarditis infecciosa, que puede presentarse hasta en un 30% de los pacientes, sobre todo aquellos con infección por *MRSA*^{33,39}. Conlleva una alta morbimortalidad debido a la frecuencia con que produce fenómenos embólicos en Sistema Nervioso Central y se relaciona con una mortalidad un 30% superior en relación con otras endocarditis infecciosas no ocasionadas por *S. aureus*. Debido a ello, es fundamental la realización de ecocardiografía en todos los pacientes adultos con Bacteremia por *S. aureus*.

Hasta un 25% de los pacientes pueden presentar artritis séptica, la cual se presenta de forma más frecuente en rodillas y usualmente a las 2-3 semanas del evento bacterémico primario. Si existe alguna articulación comprometida de previo, constituye el sitio más probable de este tipo de artritis séptica⁴⁰. También pueden presentarse abscesos en tejidos blandos, de cualquier localización, en un 20% de los pacientes.

Una complicación de difícil diagnóstico es la osteomielitis vertebral, que se presenta en el 10% de los casos. Es más frecuente en pacientes mayores de 50 años, con infecciones por SA-AC y de forma característica se presenta de forma tardía⁴⁰. Esto se debe probablemente a la duración mayor de la bacteremia previo al diagnóstico, lo cual permite la siembra hematógena temprana en el hueso trabecular vertebral.

Otras complicaciones metastásicas reportadas con incidencia menor al 10% son: tromboflebitis infecciosa, meningitis, absceso de psoas, absceso epidural y neumonía necrotizante.

Factores de Riesgo para Complicaciones metastásicas

Debido a la alta incidencia de complicaciones metastásicas, es útil conocer los factores de riesgo para el desarrollo subsecuente de las mismas. A pesar de múltiples análisis estadísticos, únicamente 4 variables se relacionan de forma independiente con el riesgo de desarrollar alguna de las complicaciones anteriormente mencionadas³⁹. Estas variables son:

- Bacteremia ocasionada por SA-AC
- Bacteremia primaria
- Hemocultivo a las 48-72h de inicio del antibiótico persistentemente positivo
- Persistencia de la fiebre a las 48-72h del inicio del antibiótico

De forma interesante, otras variables como: atraso en el inicio de antibioticoterapia, antibioticoterapia empírica inadecuada, Metilino-resistencia e inmunosupresión no correlacionaron adecuadamente con el riesgo de desarrollar complicaciones metastásicas en estos pacientes.

Finalmente, el tiempo que tarde el hemocultivo en positivizarse también es un factor a tomar en cuenta. Está comprobado que un tiempo de cultivo ≤ 14 h es un factor de riesgo independiente para complicaciones metastásicas y mortalidad por cualquier causa⁴¹. Además se relaciona directamente con la posibilidad de que la bacteremia tenga un origen intravascular⁴¹, por lo que es útil para determinar si un CVC es responsable de una bacteremia o no.

Mortalidad

La mortalidad de un evento bacterémico por *S. aureus* en la era pre-antibiótica rondaba el 75-85%. Afortunadamente la mortalidad ha disminuido de forma significativa, siendo la mortalidad por todas las causas a los 30 días del 20% y la atribuible al evento bacterémico de un 13%⁴². La mortalidad es un poco más elevada en el caso de infecciones por SA-AH; esto debido a la mayor tasa de MRSA y a la resistencia a otros antibióticos que presentan estas cepas hospitalarias.

El predictor de mortalidad con evidencia estadística más fuerte en estos casos es la edad, pues el riesgo de morir posterior a un evento bacterémico por *S. aureus* se incrementa en 1.3 veces por cada década de edad^{42,43}. Esta relación se mantiene aun cuando se homogenizan factores de confusión tales como presencia de otras comorbilidades, hospitalizaciones, cirugías recientes y perfil de resistencia del *S. aureus* en cuestión. A pesar de que el sexo masculino es factor de riesgo para la incidencia de bacteremia por *S. aureus*, las mujeres parecen presentar mayor mortalidad por todas las causas a los 30 días, esto independientemente de otros factores de riesgo asociados^{42,43}.

En cuanto al tipo de bacteremia, las *Bacteremias primarias* y las asociadas a endocarditis infecciosa conllevan mayor mortalidad en comparación con las secundarias a infecciones de CVC. También se ha demostrado un aumento en la mortalidad en las bacteremias ocasionadas por *MRSA* en comparación con las ocasionadas por *MSSA* y en las ocasionadas por *VISA* en comparación con las ocasionadas por *VSSA*⁴³. Por el contrario, parece que la presentación clínica inicial en cuanto a categorías de sepsis y shock séptico no es importante, o por lo menos no ha sido demostrada la correlación con mortalidad en los estudios disponibles.

La escala de *APACHE* fue diseñada para predecir mortalidad en pacientes críticos en Unidades de Cuidados Intensivos; sin embargo, se ha demostrado que a mayor puntaje se presente durante un evento bacterémico, mayor probabilidad de muerte, por lo que usualmente es utilizada como predictor de mortalidad en estos pacientes⁴³. Otras escalas de severidad como *SOFA* (*Sequential organ failure assessment score*), *MODS* (*Multiple organ dysfunction score*) y *SAPS* (*Simplified acute physiological score*) también correlacionan con el riesgo de muerte a los 30 días en estos pacientes. De particular interés es el hecho de que el *CURB-65*, inicialmente diseñado para evaluar mortalidad a corto plazo en pacientes con Neumonía adquirida en la Comunidad, también constituye un predictor de mortalidad independiente en los 30 días posteriores a Bacteremia por *S. aureus*⁴⁴. La utilización de este score, mucho más sencillo que el *APACHE*, constituye una herramienta al pie de la cama para evaluar posible mortalidad en estos pacientes.

MATERIALES Y METODOS

METODOLOGIA GENERAL

El estudio es prospectivo, transversal y observacional. La muestra incluye pacientes del Hospital Rafael Ángel Calderón Guardia con al menos un hemocultivo positivo por *S. aureus* en el periodo que comprende del 1 de Abril del 2014 al 30 de Setiembre de ese mismo año.

Los pacientes fueron admitidos en el estudio al momento de documentarse la positividad de un hemocultivo por *S. aureus* y una vez revisados los criterios de inclusión y exclusión. Posteriormente se procedió a recabar los datos del expediente clínico necesarios para el análisis de variables mediante una Hoja de Recolección de Datos especialmente confeccionada para el estudio. En ningún caso se solicitó información y/o estudios adicionales a los consignados en el expediente y considerados como necesarios por los médicos tratantes. Se realizó seguimiento diario de la evolución clínica de los pacientes hasta el momento de su egreso, traslado o muerte.

CRITERIOS DE INCLUSION

- Pacientes hospitalizados en Salones de Medicina, Cirugía, Ginecoobstetricia, Neurociencias y Cuidados Intensivos del Hospital Rafael Ángel Calderón Guardia, del 1 de Abril del 2014 al 30 de setiembre del 2014
- Al menos un hemocultivo (+) por *Staphylococcus aureus* en sangre periférica, con su respectiva Prueba de Sensibilidad antibiótica (PSA). La PSA debe incluir la Concentración Mínima Inhibitoria (MIC) para Cefoxitina, Vancomicina, Trimetoprim Sulfametoxazol y Tetraciclinas. Debe incluir además el resultado de la prueba de Resistencia Inducible a Clindamicina.
- Hemograma que incluya conteo de leucocitos, conteo de sementados y porcentaje de bandemia

- Pruebas de función renal que incluya cuantificación de creatinina sérica y nitrógeno ureico

CRITERIOS DE EXCLUSION

- Pacientes <18 años
- Pacientes fallecidos al momento de documentarse el hemocultivo (+) por *S. aureus*.
- Pacientes egresados del Hospital al momento de documentarse el hemocultivo (+) por *S. aureus*
- Pacientes trasladados a otros centros médicos al momento de documentarse el hemocultivo (+) por *S. aureus*

ANALISIS ESTADISTICO

Se digitó la información recopilada en una base de datos elaborada para este estudio. Se utilizó para el análisis el paquete estadístico SPSS versión 21 y Excel para la elaboración de los cuadros y gráficos.

Se realizaron frecuencias simples de todas las variables, para las variables cuantitativas además se obtuvieron medidas de tendencia central y dispersión.

El análisis de variables cruzadas utilizó como variable de comparación el tipo de bacteremia y la probabilidad de morir. Los resultados de las comparaciones de variables se sometieron a pruebas de significancia estadística. Para las variables nominales se aplicó la prueba de Chi-Cuadrado bajo la Hipótesis nula de Independencia, mientras que para las variables cuantitativas se utilizó el análisis de variancias *ANOVA* y la prueba *T de Student* para valorar diferencias de promedios. También se utilizaron pruebas no paramétricas, específicamente la U de Mann-Whitney y la Prueba de Kruskal Wallis. En ambos análisis se consideró significativo a un nivel de confianza < 0,05. Para las variables que mostraron asociación significativa se obtuvo el riesgo relativo con su respectivo intervalo de confianza. Los resultados se resumieron en cuadros y gráficos.

DEFINICIONES

- Tipo de Bacteremia
 - Bacteremia por *S. aureus* Adquirida en la Comunidad (SA-AC): infección documentada en el ámbito comunitario o en un Hospital en las primeras 48 horas del internamiento, que no cumple con criterios para Bacteremia por *S. aureus* de Inicio en la Comunidad asociada con Cuidados de la Salud (SA-CS).
 - Bacteremia por *S. aureus* de Inicio en la Comunidad relacionada con Cuidados de la Salud (SA-AC): infección que cumple con criterios para SA-AC más la presencia de alguno de estos elementos: a) Residencia en hogares de cuidado crónico como hogares de ancianos, b) Hospitalización por al menos 2 días en los últimos 3 meses, c) Cuidados de la salud ambulatorios como curación de heridas y/o administración de fármacos parenterales en el último mes, d) Hemodiálisis o quimioterapia ambulatoria en el último mes
 - Bacteremia por *S. aureus* Adquirida en el Hospital (SA-AC): infección documentada en un Hospital después de las primeras 48 horas del internamiento o posterior a una hospitalización en las primeras 48 horas post-egreso
- Origen de la Bacteremia:
 - Bacteremia Primaria: aquella que ocurre en ausencia de un foco reconocible y primigenio a partir del cual ocurre la Bacteremia.
 - Bacteremia Secundaria: aquella que ocurre en presencia de una infección presumiblemente responsable del evento bacterémico.
- Perfil de Resistencia:
 - *S. aureus* resistente a Meticilina (MRSA): espécimen con *Test de Cefoxitina* positivo en el perfil de sensibilidad antibiótica.
 - *S. aureus* sensible a Meticilina (MSSA): espécimen con *Test de Cefoxitina* negativo en el perfil de sensibilidad antibiótica.
 - *S. aureus* fenotipo *MLSB-constitutivo*: espécimen que es resistente a Eritromicina y Clindamicina en el perfil de sensibilidad antibiótica.
 - *S. aureus* fenotipo *MLSB-inducible*: espécimen que es resistente a Eritromicina y sensible a Clindamicina, con *D-Test* positivo
 - *S. aureus* sensible a Vancomicina: espécimen con MIC para Vancomicina <2
- Bacteremia No Complicada: aquella que cumple con las siguientes características
 - Ausencia de fiebre a las 48-72 horas
 - Hemocultivo control a las 48-72 horas negativo
 - Sin evidencia clínica de complicaciones metastásicas

- Ausencia de material protético implantado
 - Endocarditis infecciosa descartada
- Bacteremia Complicada: aquella que no cumple con criterios para ser considerada como No Complicada
- Terapia Antibiótica Empírica: terapia antibiótica iniciada al momento de la toma del Hemocultivo inicial.
- Tiempo de retraso de la Terapia Antibiótica Empírica: tiempo en minutos que transcurre entre el momento de la indicación del antibiótico empírico hasta el momento en que este es despachado por el Servicio de Farmacia.
- Terapia Antibiótica Definitiva: terapia antibiótica iniciada y/o continuada posterior a la obtención del resultado de la tinción gram del hemocultivo o a la obtención del reporte definitivo del Hemocultivo (incluyendo prueba de sensibilidad antibiótica).
- Tiempo de retraso de la Terapia Antibiótica Definitiva: tiempo en minutos que transcurre entre el momento de la indicación del antibiótico definitivo hasta el momento en que este es despachado por el Servicio de Farmacia.
- Idoneidad de la Terapia Antibiótica Definitiva:
 - Antibiótico adecuado: prescripción de un antibiótico con actividad para *S. aureus* según sea éste Resistente o Sensible a Meticilina. Por ejemplo: Oxacilina para cepas *MSSA* y Vancomicina para cepas *MRSA*
 - Antibiótico inadecuado: prescripción de un antibiótico con actividad subóptima para *S. aureus* según sea éste Resistente o Sensible a Meticilina. Por ejemplo: Vancomicina para cepas *MSSA* y Oxacilina para cepas *MRSA*
 - Duración suficiente: prescripción del antibiótico por un periodo 14 días para las Bacteremias no complicadas y por 4-6 semanas para las Bacteremias complicadas.
 - Duración insuficiente: prescripción del antibiótico por un periodo < 14 días en cualquier caso o por < 4-6 semanas en el caso de las Bacteremias complicadas.
- Clasificación del manejo clínico de las Bacteremias
 - Manejo óptimo: pacientes que recibieron un antibiótico adecuado por un periodo de tiempo suficiente y a los que se les realizó hemocultivo control a las 48-72 horas.
 - Manejo subóptimo: pacientes cuyo manejo no cumple con criterios para ser considerado como “Óptimo”.

RESULTADOS

CARACTERISTICAS SOCIODEMOGRAFICAS

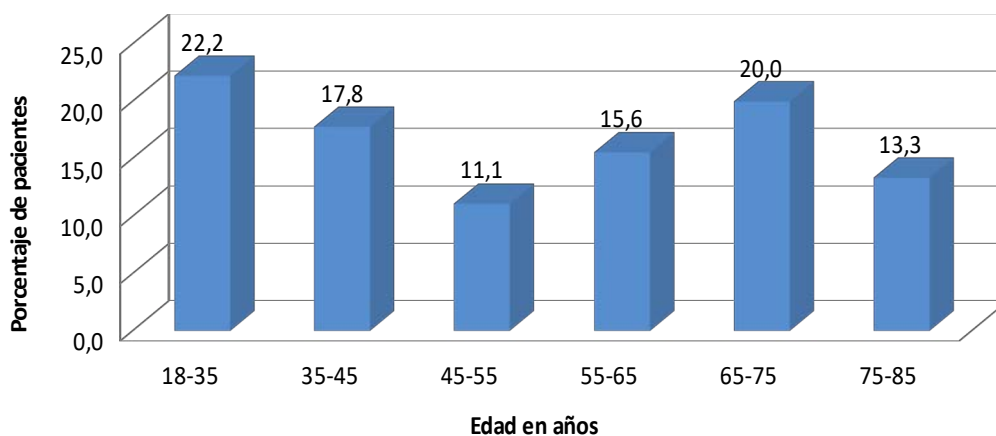
Un total de 45 pacientes fueron incluidos en el presente estudio. La mayoría de ellos eran del género masculino (82.2%) y fueron ingresados por el Servicio de Emergencias (84.4%) [Cuadro 1]. No se observó diferencia significativa alguna en cuanto al mes de presentación; sin embargo, el mes con más casos documentados fue Abril, con 10 episodios bacterémicos (22.2%)

En cuanto a la edad de los pacientes, las Bacteremias se presentaron de forma uniforme en todos los grupos etáreos analizados, ocurriendo 15 de ellas (33.3%) en pacientes mayores de 65 años [Ver Figura 1]. El paciente más joven tenía 18 años y el más añoso 85 años.

Los servicios donde más se documentaron episodios bacterémicos fueron Emergencias y Medicina con 15 (33.3%) y 10 (22.2%) episodios respectivamente. Los 7 episodios documentados en Cuidados Intensivos corresponden a pacientes hospitalizados tanto en la Unidad de Cuidados Intensivos Médicos como en la Unidad de Cuidados Intensivos Quirúrgicos.

En cuanto a la estancia hospitalaria total, la mayoría de los pacientes permanecieron hospitalizados 15 o más días (80%), documentándose una estancia promedio de 25.4 días y una mediana de 23 días.

Figura 1. Distribución etárea de los pacientes con Bacteremia por S. aureus. HRACG. Abril-Setiembre 2014



Cuadro 1. Características sociodemográficas de los pacientes con Bacteremia por *S. aureus*. HRACG. Abril-Setiembre 2014

Variable	Frecuencia	Porcentaje
Género		
Masculino	37	82.2
Femenino	8	17.8
Edad (años)		
18-35	10	22.2
35-45	8	17.8
45-55	5	11.1
55-65	7	15.6
65-75	9	20.0
75-85	6	13.3
Mes		
Abril	10	22.2
Mayo	7	15.6
Junio	6	13.3
Julio	9	20.0
Agosto	8	17.8
Setiembre	5	11.1
Modo de Ingreso		
Emergencias	38	84.4
Traslado de otro Centro	4	8.9
Consulta Externa	3	6.7
Servicio donde se toma el Hemocultivo		
Emergencias	15	33.3
Medicina	10	22.2
Hematooncología	9	20.0
Cuidados Intensivos	7	15.6
Cirugía	2	4.4
Neurociencias	2	4.4
Estancia hospitalaria total (días)		
<15	9	20.0
15-29	23	51.1
30-44	7	15.6
>45	6	13.3

FACTORES DE RIESGO PARA BACTEREMIA POR *S. AUREUS*

En cuanto a las comorbilidades predisponentes a Bacteremia por *S. aureus*, un 91.1% de los pacientes presentaron al menos una de ellas. Las dos comorbilidades más prevalentes fueron inmunosupresión farmacológica, con una frecuencia de 14 casos (31.1%) y cirugía en los últimos 6 meses con 13 casos (28.9%) [Cuadro2]. En el apartado específico de los pacientes con el

antecedente de inmunosupresión farmacológica, en 12 casos se documentó el uso de diferentes agentes quimioterapéuticos, correspondiendo los dos casos restantes a uso crónico de esteroides.

Un total de 17 pacientes (37.8%) presentaron el antecedente de enfermedad neoplásica, tanto oncológica como hematológica. También se documentó el antecedente de otras comorbilidades no incluidas en el análisis primario en 16 pacientes (35.6%); dichas comorbilidades incluyen: neumopatía crónica, insuficiencia cardíaca congestiva, hepatopatía crónica, consumo de sustancias ilícitas y evento cerebrovascular previo.

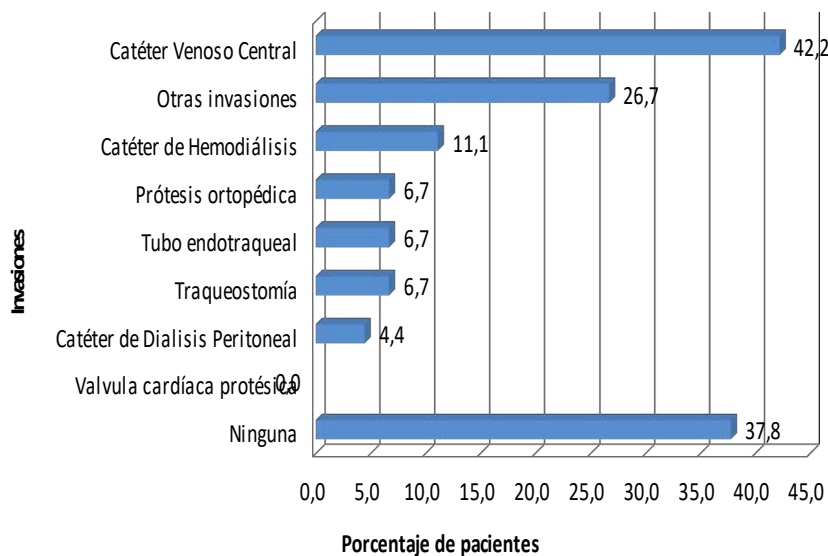
Cuadro 2. Comorbilidades de pacientes con Bacteremia por *S. aureus*. HRACG. Abril-Setiembre 2014

Comorbilidades	Frecuencia	Porcentaje
Inmunosupresión farmacológica	14	31.1
Cirugía en los últimos 6 meses	13	28.9
Neoplasia Hematológica	9	20.0
Neoplasia de Órgano Sólido	8	17.8
Neutropenia absoluta	7	15.6
Diabetes Mellitus	7	15.6
Trauma o fractura en los últimos 6 meses	7	15.6
Enfermedad Renal Crónica estadio III o superior	5	11.1
Colagenopatías	2	4.4
Trasplante	1	2.2
Otros factores de riesgo	16	35.6
Ningún factor de riesgo	4	8.9
Total	45	100.0

En cuanto a la presencia de Invasiones al momento de la Bacteremia o en las 48 horas previas, en 17 pacientes (37.8%) no se documentó ningún tipo de Invasión. Las Invasiones más prevalentes fueron los Catéteres Venosos Centrales (CVC), estando presentes en 17 pacientes (42.2%) [Figura 2]. En cuanto a este apartado en particular, la duración promedio del CVC al momento de la Bacteremia fue de 6.5 días, con una mediana de 6 días. Debido al tamaño de la muestra no se analizó el sitio de colocación del CVC.

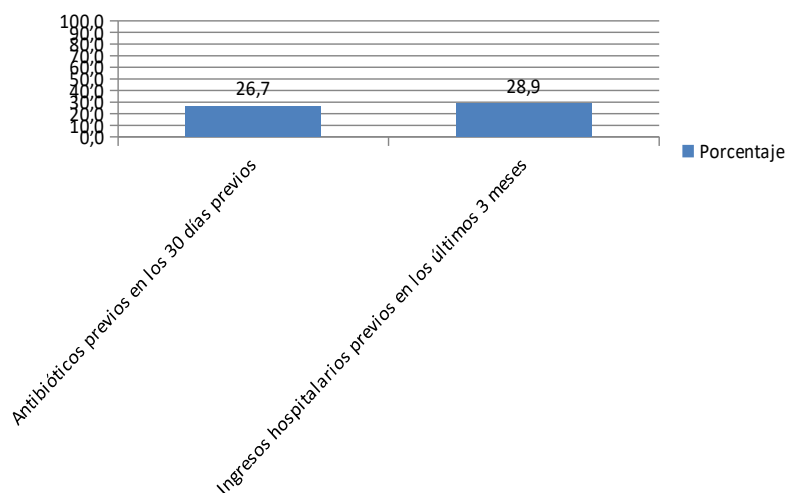
En 12 pacientes (26.7%) se documentó la presencia de otras invasiones no incluidas en el análisis primario. Se trata de 6 pacientes con sonda Foley, 3 pacientes con línea arterial, 2 pacientes con drenos quirúrgicos y 1 paciente con sonda pleural.

Figura 2. Invasiones en pacientes con Bacteremia por *S. aureus* en el momento de documentarse la Bacteremia y/o en las 48 horas previas



En cuanto a la presencia de otros factores de riesgo para Bacteremia por *S. aureus* descritos en la literatura, se documentaron 12 pacientes (26.7%) con antecedente de uso de antibióticos en los 3 días previos y 13 pacientes (28.9%) con hospitalizaciones previas en los últimos 3 meses [Figura 3]

Figura 3. Distribución porcentual de otros factores de riesgo en pacientes con Bacteremia por *S. aureus*. HCG. Abril-Setiembre 2014

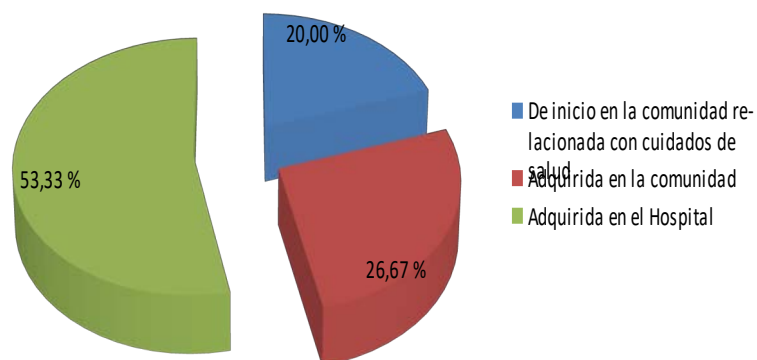


CLASIFICACION DE LAS BACTEREMIAS POR *S. AUREUS*

Las Bacteremias fueron clasificadas en: Bacteremias por *S. aureus* adquiridas en la comunidad (SA-AC), Bacteremias por *S. aureus* adquiridas en el Hospital (SA-AH) y Bacteremias por *S. aureus* de

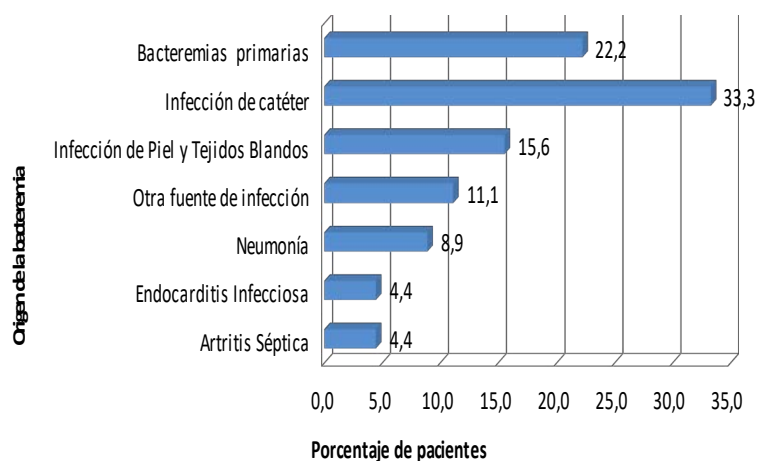
inicio en la comunidad relacionadas con cuidados de la salud (SA-CS). La distribución porcentual de los casos se muestra en la Figura 4.

Figura 4. Distribución porcentual de los pacientes con Bacteremia por *S. aureus* según Tipo de Bacteremia. HRACG. Abril-Setiembre 2014



En cuanto al origen de las Bacteremias, no se logró documentar foco responsable de las mismas en 10 casos (22.2%), los cuales corresponden a Bacteremias Primarias. El resto de los casos fueron clasificados como Bacteremias Secundarias, siendo el tipo más frecuente la secundaria a Infecciones de Catéter, con 15 casos (33.3%) [Figura 5]. En 5 pacientes (11.1%) se documentaron otras fuentes primarias de infección no incluidas en el análisis inicial, las cuales corresponden a: 3 flebitis y 2 infecciones del tracto urinario.

Figura 5. Distribución porcentual de los pacientes con Bacteremia por *S. aureus* según Origen de la Bacteremia. HRACG. Abril-Setiembre 2014

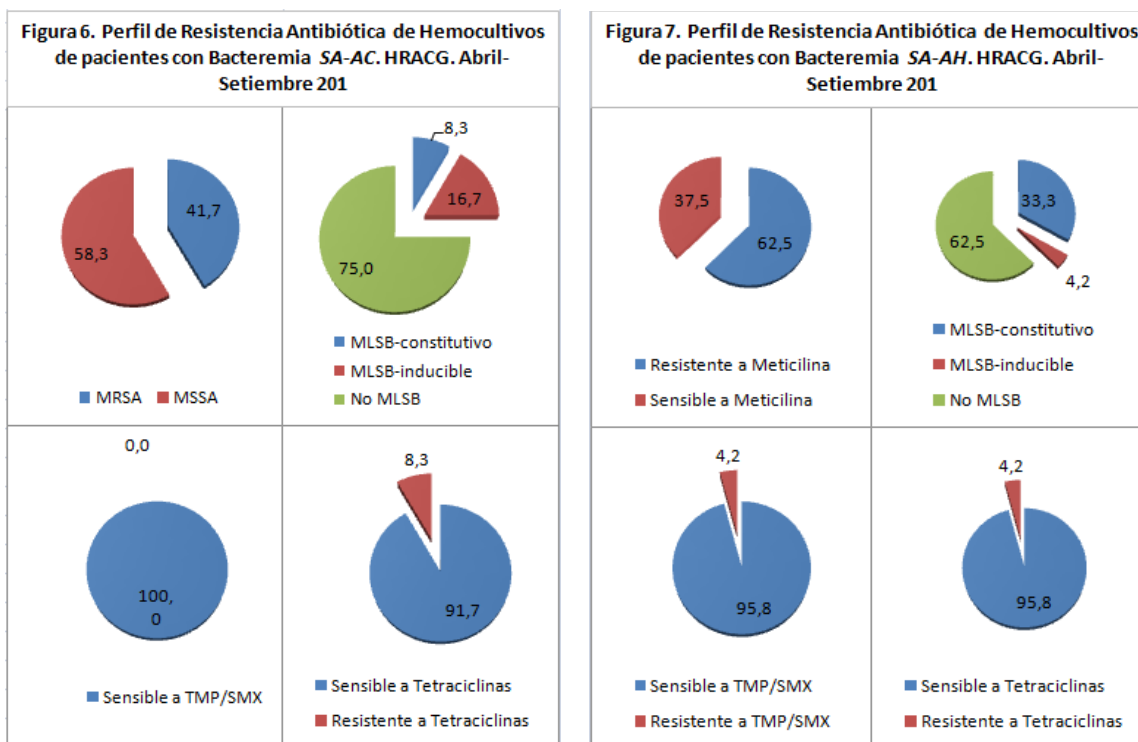


ASPECTOS MICROBIOLÓGICOS Y DE RESISTENCIA ANTIBIÓTICA

Se analizaron 45 especímenes de hemocultivos con positividad para *S. aureus*. El tiempo de positividad promedio fue de 7,66 horas, con una mediana de 7,4 horas.

En cuanto al perfil de resistencia antibiótica de los especímenes aislados, se documentaron 26 Resistentes a Meticilina (*MRSA*) para un 57.8% y 19 Sensibles a Meticilina (*MSSA*) para un 42.2% del total. Del mismo modo, se encontraron 14 especímenes con fenotipo de resistencia *MLSB* tanto constitutiva como inducible (31.1%), mientras que los casos sin este tipo de resistencia constituyeron el 68.9% de la muestra. La sensibilidad a Linezolid, TMP/SMX y Tetraciclina fue muy elevada, con frecuencias relativas del 100%, 97.8% y 95.6% respectivamente. El perfil de resistencia a Vancomicina merece una mención especial ya que; a pesar de que el 100% de los especímenes analizados fueron sensibles, solamente 11 (24.4%) presentaban *MIC* para Vancomicina <0.5.

El perfil de resistencia antibiótica según cada tipo de Bacteremia se especifica en las Figuras 6,7 y 8. La Figura 9 presenta un resumen comparativo.



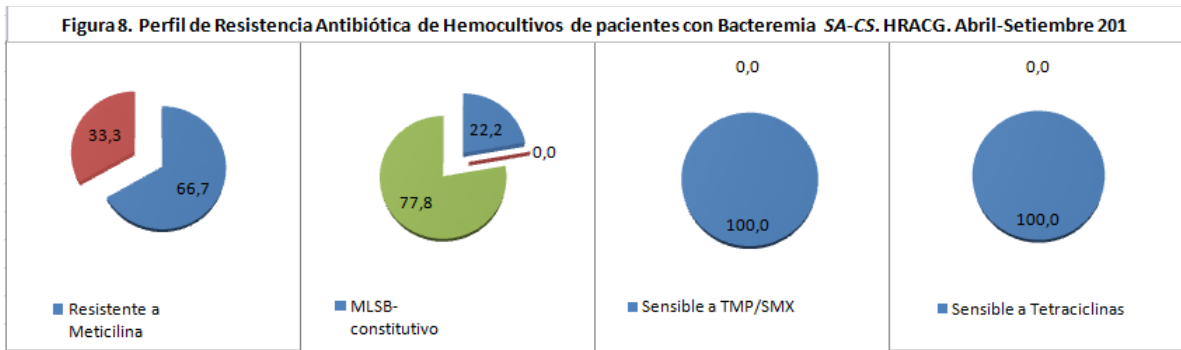
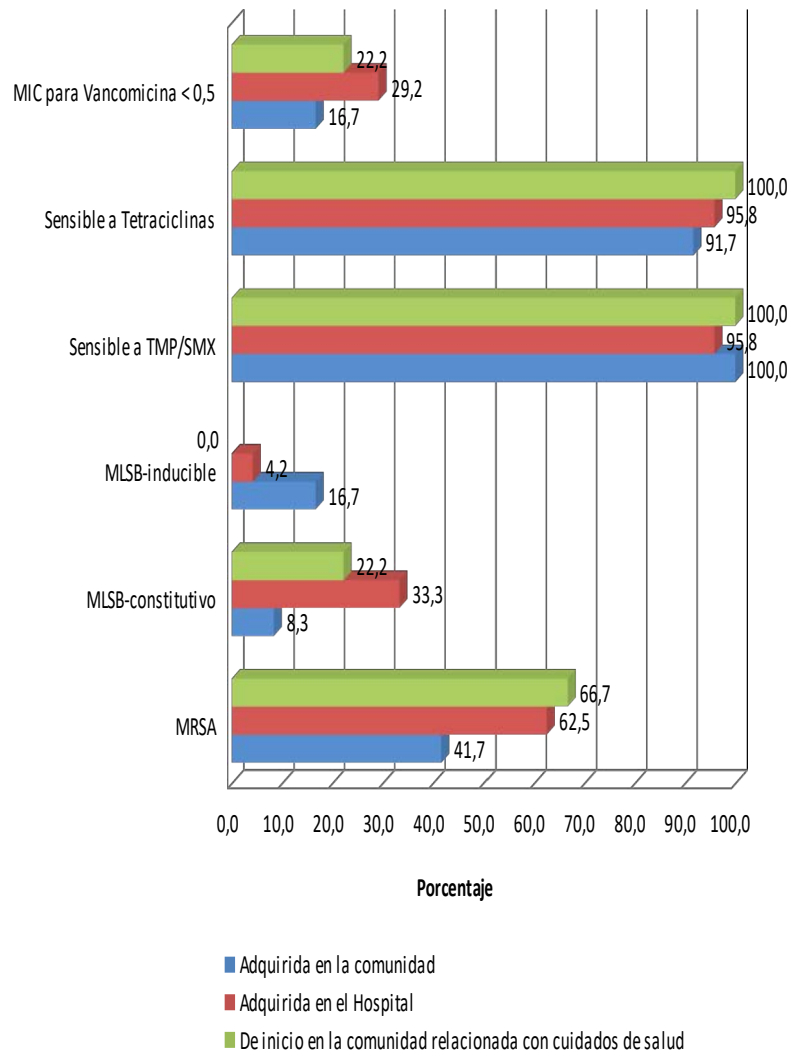


Figura 9. Resumen del Perfil de Resistencia Antibiótica de Hemocultivos de pacientes con Bacteremia por S. aureus. HRACG. Abril-Setiembre 2014



VARIABLES CLÍNICAS Y DE LABORATORIO ASOCIADAS A BACTEREMIA POR *S. AUREUS*

Variables Clínicas

Al momento de la Bacteremia, 11 pacientes (24.4%) se encontraban afebriles y 34 (75.6%) se encontraban febriles. Un tercio del total presentó fiebre $>38.5^{\circ}\text{C}$. En un 64.4% de ellos no se documentó Lesión Renal Aguda (LRA), mientras que en el resto de los pacientes pudo objetivarse algún grado de disfunción renal, la cual fue clasificada según la Escala *AKIN*. En cuanto a la condición hemodinámica, la gran mayoría de los pacientes (80%) presentaban Sepsis o Sepsis severa al momento de la toma del hemocultivo. Se cuantificó el puntaje *CURB-65* para la totalidad de los participantes de la muestra. En términos generales, un 37.8% de ellos presentaban un puntaje mayor o igual a 3 puntos. [Figura 10]

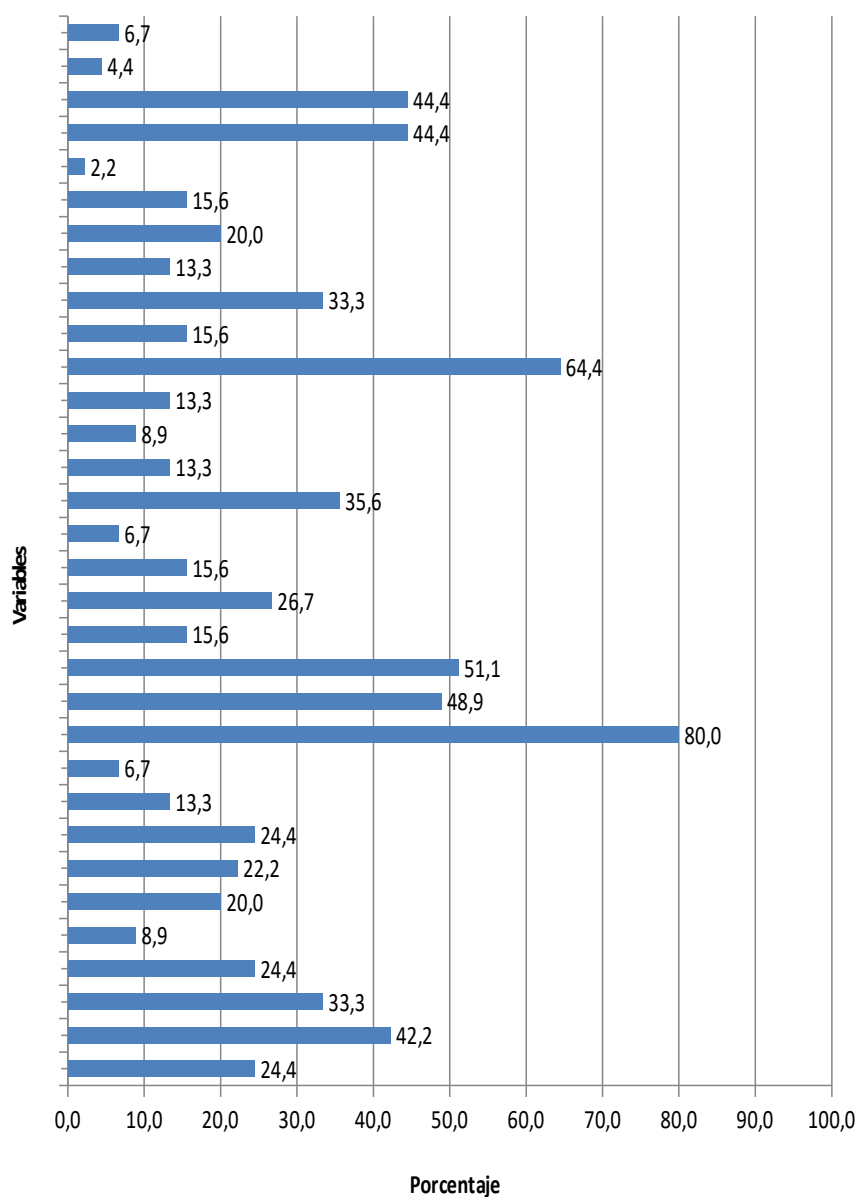
Variables de laboratorio

Se analizó el conteo leucocitario, presencia de bandemia y neutropenia para la totalidad de los pacientes. Solamente 4 (8.9%) presentaban un conteo leucocitario normal, correspondiendo el resto a casos asociados con leucopenia (24.4%) o diferentes grados de leucocitosis (66.6%). Un 20% de los pacientes asociaban además algún grado de neutropenia y 13.3% presentaban neutropenia absoluta (conteo de neutrófilos $<500/\mu\text{L}$). En cuanto a la presencia de bandemia, un 48.9% de los pacientes presentaban este hallazgo en el hemograma.

Se analizó además el valor de la *PCR* y la Procalcitonina (*PCT*) en los pacientes que tenían consignado en su expediente alguna medición de estas variables al momento de la toma del hemocultivo o en las 24 horas subsecuentes. En 29 casos (65%) se documentó el valor de la *PCR*, encontrándose un valor promedio de 17.8mg/dL con una mediana de 15.1mg/dL. Solamente en 10 pacientes (22.2%) se encontró alguna medición de *PCT*, obteniéndose un valor promedio de 11mg/dL con una mediana de 3.3mg/dL.

El resumen de las variables clínicas y de laboratorio se presenta de forma esquematizada en el Figura 10.

Figura 10. Características Clínicas y de Laboratorio de los pacientes con Bacteremia por *S. aureus*. HRACG. Abril-Mayo 2014



MANEJO CLINICO DE LOS EPISODIOS BACTEREMICOS

Terapia Antibiótica Empírica

Se evidenció un tiempo de retraso promedio en el despacho del antibiótico por parte de Farmacia de 261.1 minutos, con una mediana de 135 minutos. Un total de 23 pacientes (51.1%) recibieron antibioticoterapia empírica con actividad para cocos gram positivos, a 3 pacientes (6.8%) no se le

suministró antibióticos del todo (solamente se retiró el CVC) y el resto (42.2%) recibió antibióticos sin cobertura para cocos gram positivos. El antibiótico más frecuentemente utilizado como terapia empírica fue la Vancomicina, empleada en 11 pacientes de forma aislada (24.4%) y en 7 pacientes en combinación con B-lactámicos de amplio espectro (15.6%), para un total de 18 pacientes (40%) [Cuadro3]. En el rubro denominado “Otras combinaciones” se incluyeron combinaciones de antibacterianos tales como: Cefalosporinas de III Generación + Ampicilina, Cefalosporinas de III Generación + Metronidazol, Claritromicina y Ciprofloxacina.

Cuadro 3. Terapia Antibiótica Empírica en pacientes con Bacteremia por *S. aureus*. HRACG. Abril-Setiembre 2014

Antibióticos	Frecuencia	Porcentaje
Vancomicina	11	24.4
Vancomicina + Cefalosporina de III Generación o Meropenem	7	15.6
Linezolid	2	4.4
Oxacilina + Clindamicina	2	4.4
Clindamicina	1	2.2
Cefalosporina de III Generación + Aminoglicósido	6	13.3
Cefotaxime	3	6.7
Meropenem	2	4.4
Otras combinaciones de antibióticos	8	17.8
No antibiótico, solo retiro de catéter	3	6.8
Total	45	100,0

Terapia Antibiótica Definitiva

Se definió Terapia Antibiótica Definitiva como aquella que fue iniciada y/o continuada posterior a la obtención del resultado de la tinción gram del hemocultivo o a la obtención del reporte definitivo del hemocultivo (incluyendo prueba de sensibilidad antibiótica).

El tiempo de retraso promedio en el despacho de la antibioticoterapia definitiva por parte de Farmacia fue de 219.6 minutos, con una mediana de 142.5 minutos.

Un total de 43 pacientes recibieron terapia antibiótica definitiva, ya fuese ésta la misma que había sido indicada como antibioticoterapia empírica o una variante con respecto a esta última motivada por resultado final del Hemocultivo. Dos pacientes (4.4%) no recibieron tratamiento antibiótico

definitivo dado que sus médicos tratantes consideraron que el retiro del CVC constituía terapia suficiente.

Veintisiete pacientes (60%) recibieron Vancomicina como antibiótico definitivo. De ellos, a 10 se les indicó por menos de 14 días, 13 recibieron este mismo antibiótico por 14 días y a 4 se les indicó el tratamiento por al menos 4-6 semanas, con frecuencias relativas de 22.2%, 28.9% y 8.9% respectivamente. Once pacientes (24.4%) recibieron Oxacilina como antibiótico definitivo; de ellos a 4 se les indicó por menos de 14 días y a 7 por exactamente 14 días, con frecuencias relativas de 8.9% y 15.6% respectivamente. En ningún caso se indicó Oxacilina por 4-6 semanas. El detalle de los antibióticos definitivos utilizados se muestra en el Cuadro 4.

Cuadro 4. Terapia Antibiótica Definitiva en pacientes con Bacteremia por *S. aureus*. HRACG. Abril-Setiembre 2014

Antibióticos	Frecuencia	Porcentaje
Vancomicina por <14 días	10	22.2
Vancomicina por 14 días	13	28.9
Vancomicina por al menos 4-6 semanas	4	8.9
Oxacilina por <14 días	4	8.9
Oxacilina por 14 días	7	15.6
Linezolid	1	2.2
Otros antibióticos sin actividad para Cocos Gram positivos	2	4.4
No antibióticos, solo retiro de CVC	4	8.9
Total	45	100,0

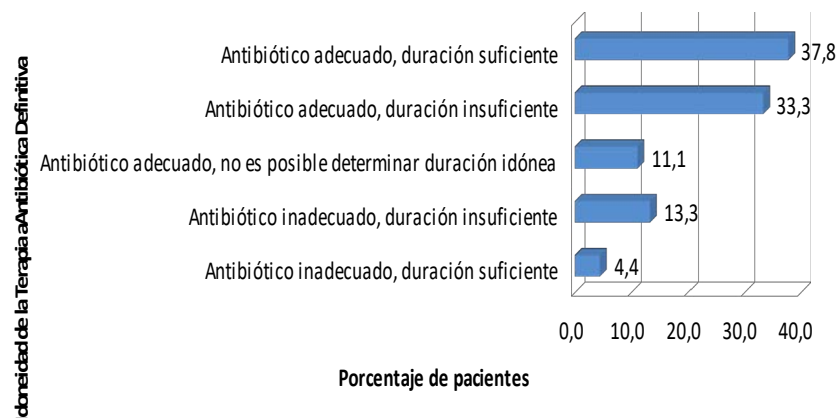
Idoneidad de la Terapia Antibiótica

Según lo expuesto en el apartado de definiciones, se clasificó la Terapia antibiótica definitiva en términos de idoneidad según fuese ésta adecuada para el perfil de resistencia a Meticilina y/o suficiente con respecto a la duración total del tratamiento.

Solamente 17 pacientes (37.8%) recibieron antibióticos adecuados por un periodo de tiempo suficiente. En el resto de los pacientes se documentaron errores en cuanto a la sección del antibiótico y/o la duración de la terapia. En 5 pacientes (11.1%) se indicó un antibiótico idóneo desde el punto de vista de resistencia por un periodo de 14 días, pero debido a que no se tomó Hemocultivo control a las 48-72 horas, no fue posible determinar si la duración del tratamiento fue

suficiente o no, por lo que se agruparon en una categoría especial. El detalle de la Idoneidad de la Terapia antibiótica definitiva se muestra en el Figura 11.

Figura 11. Idoneidad de la Terapia Antibiótica Definitiva en pacientes con Bacteremia por S. aureus. HRACG. Abril-Setiembre 2014

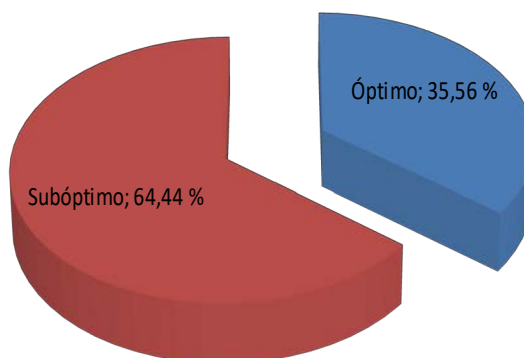


Otros aspectos del manejo clínico

Del total de pacientes, a 22 (48.9%) se les realizó hemocultivo control a las 48-72 horas y solamente a un tercio se les realizó un ecocardiograma durante el internamiento. La mayoría de los ecocardiogramas fueron transtorácicos y 1 fue transesofágico.

Según el apartado de definiciones, se clasificó el manejo clínico general de los pacientes como óptimo o subóptimo. Del total de pacientes, solamente 16 (35.6%) recibieron un manejo óptimo, es decir: se les indicó una terapia antibiótica adecuada por un periodo de tiempo suficiente con toma de un hemocultivo control a las 48-72 horas. [Figura 12]

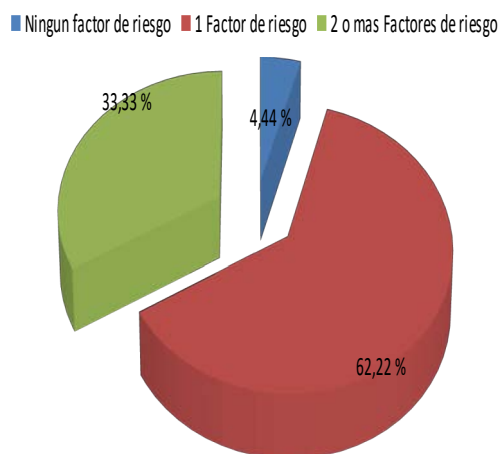
Figura 12. Clasificación del Manejo Clínico en pacientes con Bacteremia por S. aureus. HRACG. Abril-Setiembre 2014



Complicaciones (siembras hematógicas)

Un tercio de los pacientes presentaban al menos 2 factores de riesgo para desarrollar complicaciones (siembras hematógicas) posterior a la Bacteremia. El factor de riesgo más frecuente fue la positividad del hemocultivo inicial en <14 horas, presente en 39 pacientes (86.7%). [Ver Figura 13 y Cuadro 5]

Figura 13. Cuantificación de factores de riesgo para complicaciones (siembras hematógicas) en pacientes con Bacteremia por *S. aureus*. HRACG. Abril-Setiembre 2014



Cuadro 5. Frecuencias relativas y absolutas de factores de riesgo para complicaciones (siembras hematógicas) en pacientes con Bacteremia por *S. aureus*. HRACG. Abril-Setiembre 2014

Antibióticos	Frecuencia	Porcentaje
Hemocultivo positivo en < 14 horas	39	86.7
Bacteremia tipo SA-AC	12	26.7
Bacteremia Primaria	10	22.2
Fiebre persistente a las 48-72 horas	6	13.3
Hemocultivo persistentemente positivo a las 48-72 horas	3	6.7

A pesar de que un tercio de los pacientes tenían > 2 factores de riesgo y por lo tanto alta probabilidad de desarrollar complicaciones (siembras metastásicas) en algún momento de su evolución, solo se documentó la ocurrencia de alguno de estos eventos en 5 pacientes (11%) durante el periodo de internamiento. Estos 5 pacientes desarrollaron: 1 neumonía severa, 1 artritis séptica de rodilla, 1 osteomielitis vertebral, 1 endocarditis bacteriana y 1 absceso intraabdominal.

Mortalidad

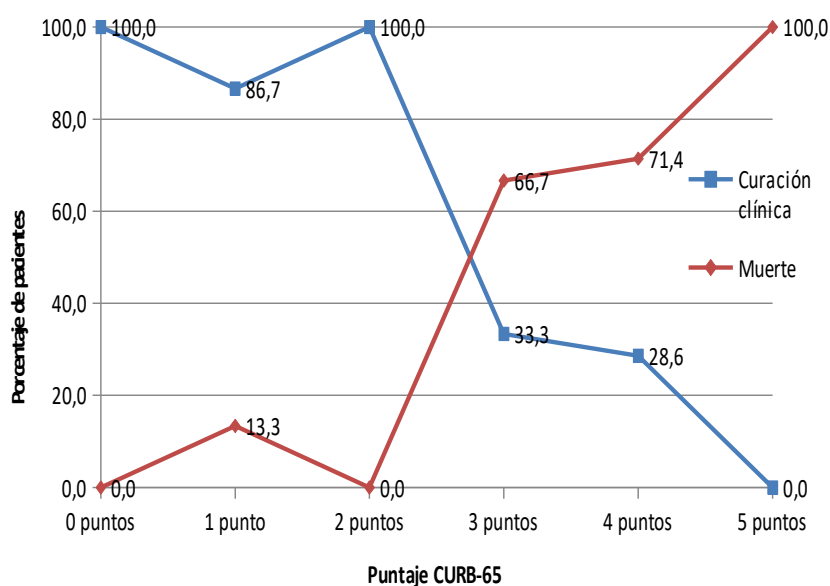
La tasa de mortalidad por cualquier causa de este grupo de pacientes fue del 31.1%, pues 14 fallecieron durante el periodo de internamiento.

El cruce de variables demostró la existencia de 4 variables relacionadas con un riesgo relativo de morir (RR) estadísticamente significativo: fenotipo *MRSA*, fenotipo *MLSB-constitutivo*, puntaje *CURB-65* de 3 puntos o más y presencia de sepsis severa al momento del diagnóstico. [Ver Cuadro 6 y Figura 14]

Cuadro 6. Factores asociados con Riesgo relativo de muerte en pacientes con Bacteremia por *S. aureus*. HRACG. Abril-Setiembre 2014

Variable	RR (intervalo de confianza 95%)	p
Puntaje CURB-65: 3 puntos o mayor	9,9 (2,5 - 38,9)	< 0.01
Fenotipo MRSA	9,5 (1,4 - 66,5)	< 0.01
Fenotipo MLSB-constitutivo	5,1 (2,2 - 11,9)	< 0.01
Sepsis severa	3,5 (0,8 - 14,8)	< 0.01

Figura 14. Relación entre Mortalidad y Puntaje CURB-65 en pacientes con Bacteremia por *S. aureus*. HRACG. Abril-Setiembre 2014



DISCUSIÓN

CARACTERISTICAS SOCIODEMOGRAFICAS

Las Bacteremias por *S. aureus* son más frecuentes en el sexo masculino independientemente del tipo de Bacteremia, el origen de la misma y las comorbilidades asociadas al momento de su presentación, por lo que el hallazgo de un 82.2% de pacientes masculinos en el presente estudio es concordante con la literatura mundial^{28,33}.

Llama la atención la distribución etárea de los pacientes, pues era de esperar que los eventos bacterémicos se concentrasen en individuos >65 años. Por el contrario, solamente un tercio de la muestra se encontraba en este rango de edad al momento del diagnóstico, siendo el grupo de 18-35 años el que presentaba un porcentaje de casos ligeramente mayor. Esto puede deberse al alto porcentaje de pacientes con inmunosupresión farmacológica (31.1%) y presencia de neoplasias de todo tipo (37.8%) como comorbilidades predisponentes principales. Estas patologías, y sobre todo las neoplasias hematológicas, se caracterizan por una distribución mucho más homogénea en cuanto al rango etéreo de presentación, siendo más frecuentes en población adulta joven.

Un grupo importante de casos ingresó al Hospital por el Servicio de Emergencias, siendo este el Servicio donde más se realizaron hemocultivos iniciales (33.3%). Esto es probablemente secundario a las peculiaridades administrativas del Centro Hospitalario en cuestión, donde la gran mayoría de pacientes son hospitalizados de este modo. Es llamativo el hecho de que solo se documentaron 4 Bacteremias detectadas inicialmente en salones de Cirugía y Neurociencias, lo cual podría deberse a la infrecuente realización de hemocultivos en estos servicios.

El período de hospitalización promedio fue de 25.4 días, presentando el 80% de los pacientes una estancia de al menos 15 días. Esto puede ser secundario a que la mayoría de los casos correspondieron a Bacteremias tipo SA-AH; es decir, por definición se trataba de pacientes hospitalizados por otras causas que desarrollaron el episodio bacterémico al menos 48 horas posterior a su hospitalización. Dado que la estancia se calcula a partir del momento del ingreso y no a partir de la documentación de la Bacteremia, la duración de la hospitalización previa al evento bacterémico pudo haber influido en la estancia promedio tan prolongada. Otro aspecto que pudo haber influido es el tratamiento prolongado que requieren estos pacientes, pues se recomiendan

mínimo 14 días de tratamiento antibiótico en caso de Bacteremias No Complicadas. De hecho en un 53.4% de los casos se prescribió Vancomicina u Oxacilina por al menos ese periodo de tiempo.

FACTORES DE RIESGO

Los factores de riesgo tipo comorbilidad mencionados en la literatura generalmente varían según se trate de Bacteremias *SA-AC*, *SA-AH* o *SA-CS*. En el caso particular de este estudio, la mayoría de la muestra corresponde a Bacteremias tipo *SA-AH*, por lo que es de esperar que las principales comorbilidades hayan sido: inmunosupresión farmacológica, neoplasia hematológica, neoplasia oncológica y cirugía en los últimos 6 meses²⁸. La relativamente baja representación de casos de Bacteremias tipo *SA-AC* (26.7%) y *SA-CS* (20%) explica la documentación de solamente 7 pacientes portadores de Diabetes Mellitus tipo 2 y 5 pacientes con *ERC* estadio III o superior, pues ambas son las comorbilidades más prevalentes en estos tipo de Bacteremia²⁹. En cuanto al apartado de inmunosupresión farmacológica, cabe señalar que la mayoría de los pacientes había recibido quimioterapéuticos durante la hospitalización (26.7% de la muestra total); sin embargo, debido al tamaño reducido de la misma, no fue posible determinar específicamente que agentes se relacionan con predisposición marcada al desarrollo de Bacteremia por *S. aureus*.

Un 62.2% de los pacientes presentaba algún tipo de invasión al momento de documentarse la Bacteremia o en las 48 horas previas, lo cual constituye un porcentaje elevado según los reportes de casos existentes^{33,35}. Cabe destacar nuevamente que este dato es esperable en este estudio en particular dada la sobre representación de Bacteremias *SA-AH*. En este aspecto en particular, los CVC (simples y de hemodiálisis) constituyeron la invasión más frecuente, estando presentes en un 53.3% de los casos. A pesar de que el estudio no fue diseñado con ese propósito; se documentó una duración promedio del CVC de 6.5 días previo a la Bacteremia, lo cual es consistente con datos previos que mencionan un alto riesgo de infección cuando los CVC permanecen más de 7 días colocados⁴⁵. Tal y como se mencionó en el apartado de Resultados, en un 26.7% de los casos se objetivó la presencia de otras invasiones no mencionadas en la literatura como factores de riesgo importantes, tales como sonda Foley, líneas arteriales y drenos quirúrgicos abdominales. Estas invasiones son reflejo del carácter principalmente nosocomial del estudio y no deben interpretarse como verdaderos factores de riesgo.

Otro aspecto que llama la atención es la baja prevalencia de los antecedentes “Hospitalizaciones previas” y “Uso previo de antibióticos”, ambos con frecuencias relativas <30%. Esto, junto con los hallazgos mencionados en el apartado de Comorbilidades e Invasiones, permite concluir que los pacientes del presente estudio son en general adultos de mediana edad, con baja prevalencia de enfermedades crónicas, con patologías agudas o subagudas desencadenantes de una hospitalización prolongada en la cual ocurre una Bacteremia.

CLASIFICACION DE LAS BACTEREMIAS

Del total de Bacteremias de este estudio, un 53.3% son de tipo *SA-AH*, un 26.7% tipo *SA-AC* y un 20% *SA-CS*. La prevalencia minoritaria de infecciones tipo *SA-AC* y *SA-CS* es generalizada en los estudios realizados en centros hospitalarios de referencia, pues estos casos ocurren en el contexto de la comunidad y no siempre son documentados u hospitalizados²⁶. En el caso específico de las infecciones tipo *SA-CS*, algunas de las características definitorias de caso tales como: residencia en hogares de cuidado crónico y cuidados de salud ambulatorios (quimioterapia, curaciones o administración de antibióticos ambulatorios) no son tan prevalentes en nuestro país como en otras latitudes^{22,23,26}, por lo que el porcentaje bajo de casos esta aún más justificado.

En cuanto al origen de las Bacteremias, el porcentaje de Bacteremias Primarias documentado (22.2%) es consistente con los datos disponibles en la literatura²⁴. Usualmente el desglose del tipo de Bacteremia Secundaria varía según se traten estas de infecciones tipo *SA-AC*, *SA,AH* o *SA-CS*; sin embargo, debido al tamaño de la muestra, en el presente estudio se enumeran los subtipos de Bacteremia Secundaria más prevalentes en general. El tipo más frecuente de Bacteremia secundaria fue la asociada a Infecciones de *CVC*, dato que tiene sentido dado que más de la mitad de los pacientes presentaban infección tipo *SA-AH*. Así mismo, se documentó un 15.6% de Bacteremias Secundarias a infecciones de piel y tejidos blandos, casos que corresponden exclusivamente a infecciones tipo *SA-AC*, donde la celulitis y la endocarditis Infecciosa constituyen las fuentes bacterémicas más frecuentes²⁹. De manera llamativa, solamente se documentaron 2 casos de endocarditis infecciosa en el estudio, por lo que las Bacteremias en este grupo en particular son sobretodo secundarias a infecciones de tejidos blandos.

Es importante señalar que el porcentaje de Bacteremias Secundarias en cualquier estudio depende de si se realiza confirmación bacteriológica de la infección primaria o no. En ese sentido, en el

presente estudio no se realizó confirmación bacteriológica en todos los casos, por lo que en realidad se trata de Bacteremias presumiblemente primarias o presumiblemente secundarias en sentido estricto.

ASPECTOS MICROBIOLÓGICOS Y DE RESISTENCIA ANTIBIOTICA

En términos generales, los resultados de susceptibilidad antibiótica son compatibles con la literatura actual en términos de haber encontrado mayores tasas de Meticilino-resistencia en las cepas *SA-AH* y *SA-CS* en comparación con las cepas *SA-AC*^{3,33}.

Bacteremias SA-AH

En el caso de las Bacteremias tipo *SA-AH* los resultados son más confiables dado que constituyen una porción mayoritaria de la muestra. Se encontró resistencia a Meticilina en el 62.5% de los casos *SA-AH*, lo cual no difiere de datos similares en EEUU y algunos países europeos³. Una tasa de *MRSA* similar fue recientemente reportada en un estudio epidemiológico llevado a cabo en el Hospital Nacional de Niños⁴⁶ de nuestro país y en otro estudio previo en el Hospital Mexico⁴⁷.

Estas cepas de *S. aureus* poseen además fenotipo de resistencia *MLSB* (constitutiva e inducible) en un 37.5% de los casos, lo cual constituye la prevalencia más elevada de este tipo de resistencia en el estudio.

La tasa de sensibilidad a Tetraciclinas y *TMP/SMX* para este grupo fue del 95.8%, lo es muy llamativo dado que el patrón fenotípico de resistencia a Meticilina y susceptibilidad a antibióticos no β -lactámicos es característico de las cepas portadoras del elemento genético *SCCmecIV*, las cuales son típicamente comunitarias. Este hallazgo ha sido recientemente descrito en la literatura y se especula que se debe a un intercambio entre las cepas hospitalarias y comunitarias, de tal forma que un porcentaje cada vez más elevado de infecciones *SA-AH* son en realidad causadas por cepas que vienen de la comunidad y que encuentran un nicho bacteriológico en los diferentes hospitales²². El fenómeno inverso, es decir, la ocurrencia de infecciones en la comunidad por cepas de fenotipo nosocomial también está descrito y es lo que motivó la creación de la nueva categoría *SA-CS*. Estos datos deben ser analizados con cautela debido a que se trata de hallazgos fenotípicos, por lo que habría que realizar otro tipo de pruebas genotípicas para corroborar esta tendencia.

La relativamente alta tasa de resistencia a la Meticilina encontrada permite concluir que la Vancomicina debe ser el antibiótico de elección en cualquier infección de inicio hospitalario en la que se sospeche del *S. aureus* como agente etiológico, esto es especialmente cierto si además se sospecha de Bacteremia concomitante. También permite recomendar la revisión oportuna del antibiograma en casos en que se haya utilizado Clindamicina como terapia empírica; primero porque este agente no es de elección si efectivamente se documenta una Bacteremia y segundo porque la tasa de resistencia *MLSB* es considerable.

Bacteremias SA-AC

En cuanto a las Bacteremias tipo SA-AC, se documentó un 41.7% de cepas *MRSA*. En ese sentido, la tasa de Meticilino resistencia es muy variable desde el punto de vista geográfico, habiéndose reportado tasas tan bajas como 10% y tan altas como 90% en algunos lugares de EEUU²⁹. Aunque el porcentaje de cepas resistentes a Meticilina es menor que en las infecciones SA-AH, el uso de Oxacilina como tratamiento empírico en caso de sospecha de Bacteremia por *S. aureus* no está justificado, pues conlleva una probabilidad de fracaso mayor al 40%. El uso de Oxacilina como tratamiento empírico para cualquier infección comunitaria en la que se sospeche de *S. aureus* como agente etiológico también debería reevaluarse. Si bien es cierto este no es un estudio epidemiológico de otras infecciones por *S. aureus* diferentes de Bacteremia, lo cierto es que aproximadamente un 80% de las Bacteremias documentadas fueron secundarias, y en el subgrupo de infecciones SA-AC la fuente primaria de infección más frecuente fueron las infecciones de piel y tejidos blandos. Si se realiza una extrapolación de los datos anteriores, podría plantearse la hipótesis de que las infecciones comunitarias en general comparten este mismo perfil de resistencia, haciendo la salvedad de que serían necesarios estudios diseñados con ese objetivo para corroborar tal aseveración.

La tasa de resistencia *MLSB* encontrada en este subgrupo fue del 25%. Llama la atención que la mayoría de estos especímenes mostraron fenotipo *MLSB-inducible*, lo cual recalca la importancia de contar con antibiogramas que incluyan el resultado del *D-Test* de forma rutinaria. Dado que la mayoría de los eventos bacterémicos en este grupo fueron secundarios a infecciones de tejidos blandos, habría que cuestionarse el papel de la Clindamicina (o la combinación Oxacilina/Clindamicina) como tratamiento empírico para este tipo de Infecciones; o en su defecto, corroborar la ausencia de fenotipo *MLSB-inducible* cuando se utilice esta terapia. En caso de

documentarse Bacteremia en el contexto de estas infecciones habría de igual manera que sustituir a la Clindamicina por Oxacilina o Vancomicina según se trate de una infección *MSSA* o *MRSA* respectivamente.

Las tasas de sensibilidad a Tetraciclinas y *TMP/SMX* fueron, al igual que en los casos de Bacteremia tipo *SA-AH*, superiores al 90%, lo cual hace más probable el fenómeno de intercambio entre cepas comunitarias y hospitalarias mencionado anteriormente.

Bacteremias SA-CS

El perfil de resistencia de las Bacteremias *SA-CS* es bastante similar al de las de tipo *SA-AH*, con sensibilidad ligeramente mayor para Tetraciclinas y *TMP/SMX* y prevalencia del fenotipo *MLSB* ligeramente menor. Estos datos refuerzan el concepto general de que las infecciones *SA-CS* presentan un fenotipo de resistencia intermedio entre las cepas comunitarias y hospitalarias que se explica por el fenómeno de intercambio ya descrito. Cabe mencionar que solamente se encontraron nueve Bacteremias tipo *SA-CS*, por lo que los resultados para este subgrupo en particular carecen del peso estadístico suficiente para establecer conclusiones bien fundamentadas.

MIC para Vancomicina

Solamente un 24.4% de todas las Bacteremias analizadas presentaban *MIC* para Vancomicina <0.5 . Si bien es cierto todos los especímenes del estudio pueden ser clasificados como sensibles a Vancomicina, existen análisis recientes que relacionan *MICs* más altas con peores resultados clínicos y aumento de la mortalidad⁴⁸. La evidencia es más robusta cuando se comparan especímenes con *MICs* <1.5 vrs >1.5 ; sin embargo, también existen reportes de *MICs* de 0.5 vrs 1 en los cuales hubo peores resultados clínicos para los casos con *MICs* más altas. Esta observación no es exclusiva para las infecciones tipo *MRSA*, pues incluso los *S. aureus* sensibles a Metilina con *MIC* para Vancomicina >1.5 presentan peores resultados clínicos. Se piensa que esto es secundario a alteraciones en la microarquitectura y permeabilidad de la pared celular que impiden una correcta penetración de los agentes antibacterianos que actúan en la pared celular en general. En el presente estudio no se logró demostrar una relación entre *MIC* para Vancomicina >0.5 y aumento en la mortalidad o en las complicaciones (siembras metastásicas) en general.

VARIABLES CLINICAS Y DE LABORATORIO ASOCIADAS A BACTEREMIA POR *S. AUREUS*

Un 80% de los pacientes del presente estudio se encontraban febriles al momento de documentarse la Bacteremia. Esto es concordante con lo descrito en la literatura y se debe probablemente a que la documentación de fiebre es el evento clínico que más lleva a la toma de hemocultivos en el contexto hospitalario.

En cuanto a la condición clínica de los pacientes al momento de la Bacteremia, se trata de pacientes que en general no presentan un deterioro hemodinámico notable al inicio del cuadro clínico. Un 88.8% de los mismos presentaron Sepsis o Sepsis severa como máximo, un 64.4% no presentaron *LRA* de ningún tipo y el puntaje *CURB-65* fue superior a 2 puntos solamente en un 37.8% de los casos. Lo anterior permite recalcar la importancia de no esperar un cuadro clínico aparatoso o la presencia de Shock séptico para sospechar una condición de este tipo.

Las variables de laboratorio fueron en general poco útiles para caracterizar los casos de bacteremia. Aproximadamente un 75% de los pacientes presentaron un conteo leucocitario anormal, sin documentarse una cifra de leucocitos corte a partir de la cual fuese más frecuente la ocurrencia de Bacteremia. De igual modo, aproximadamente la mitad de los pacientes presentaron bandemia de alguna magnitud. Llama la atención la poca utilización de marcadores de inflamación aguda en estas infecciones, pues solamente se pidió *PCR* en el 64.4% de los casos y *PCT* en el 22.2%. Si bien es cierto no existen cortes definidos que pudiesen orientar a la sospecha de esta patología en particular, ambos marcadores, y sobre todo la *PCT*, podrían ser útiles en la monitorización de la respuesta clínica a la terapia antibiótica. En ese aspecto en particular, la poca utilización de la *PCT* puede deberse a que en el Centro Hospitalario en cuestión se encuentra restringida para uso exclusivo de Infectología y Cuidados Intensivos.

MANEJO CLINICO DE LOS EPISODIOS BACTEREMICOS

Tiempo de Retraso en el Despacho de la Terapia Antibiótica

Tanto en la Terapia Antibiótica Empírica como en la Definitiva se documentaron tiempos de retraso en el despacho de antibióticos muy prolongados, de 261.1 y 219.6 minutos respectivamente. Ambos tiempos sobrepasan con creces las recomendaciones actuales en cuanto al intervalo máximo aceptable que debe transcurrir entre el diagnóstico de una infección grave y la

administración del antibiótico⁴⁹. Cabe destacar que esta medición no corresponde exactamente a este intervalo, pues al tiempo de retraso entre la indicación del antibiótico y su despacho por parte de Farmacia debe agregarse además el tiempo que transcurre entre el momento en que el antibiótico es despachado y el momento en que efectivamente es administrado al paciente. Esta demora en la aplicación de la antibioticoterapia se debe a la ausencia de protocolos que definan prioridades en el tiempo de despacho de medicamentos en el nosocomio en cuestión. Lo anterior se ve agravado además por la prohibición de mantener antibióticos en stock en Salones Generales del Hospital, lo cual podría disminuir significativamente estos tiempos. Los únicos lugares donde este intervalo no es de importancia son las Unidades de Cuidados Intensivos del Hospital, donde la administración de los antibióticos es inmediata independientemente del tiempo de despacho por parte de Farmacia.

Terapia Antibiótica Empírica

En el caso de la Terapia Antibiótica Empírica, llama la atención la utilización de antibióticos sin ninguna actividad para cocos gram positivos en un 48.9% de los pacientes. Esto es notable dado que hasta un 57.7% de las Bacteremias se dieron en el contexto de infecciones primarias con alta probabilidad de ser causadas por cocos gram positivos (infecciones de tejidos blandos, infecciones asociadas a CVC, artritis séptica, endocarditis infecciosa).

El porcentaje de utilización de Vancomicina de forma aislada o en combinación con otros antibióticos también fue relativamente baja (40%). Este es el antibiótico de elección en casi todos los escenarios en que se sospecha de infección grave y posiblemente bacterémica por *S. aureus*, sobretodo en el caso de infecciones nosocomiales que constituyen el mayor grupo dentro de la muestra del estudio.

Terapia Antibiótica Definitiva

Tal y como se mencionó en el apartado de Resultados, la Vancomicina y la Oxacilina fueron los antibióticos definitivos usados de manera más frecuente, con un 60% y 24.4% de utilización respectivamente. Este dato correlaciona parcialmente con el porcentaje de fenotipos *MRSA* (57.8%) y *MSSA* (42.2%) encontrados. La ausencia de correlación completa se debe a la utilización de otros antibióticos que no son de primera línea en Bacteremia por *S. aureus* en un porcentaje de

los casos analizados, aunado al hecho de que en 4 pacientes se decidió no administrar terapia antibiótica del todo.

Solamente en 1 caso se utilizó Linezolid, pero su uso estaba justificado dado que el paciente en cuestión había presentado *LRA* probablemente desencadenada por el uso de altas dosis de Vancomicina.

Idoneidad de la Terapia Antibiótica Definitiva

Si se juzga la idoneidad de la Terapia Antibiótica Definitiva en términos de duración óptima y selección del antibacteriano correcto, solamente a un 37.8% de los pacientes se les brindó una antibioticoterapia adecuada por un periodo de tiempo suficiente, lo cual constituye un porcentaje excesivamente bajo para una patología tan estandarizada.

Un 17.7% de los pacientes recibieron un antibiótico inadecuado para el perfil de resistencia del espécimen, lo cual sólo puede explicarse por un seguimiento poco riguroso del reporte del hemocultivo o por desconocimiento en cuanto al significado de las *PSA* por parte de los médicos tratantes.

Del mismo modo, solamente un 42.2% de los pacientes recibieron antibióticos por un periodo de tiempo suficiente, recibiendo el resto de los pacientes terapia por periodos menores a los que establecen las Guías para esta patología. En el apartado “Duración insuficiente” se incluyen 3 tipos de pacientes: a) aquellos con criterios para Bacteremia Complicada que recibieron <4-6 semanas de tratamiento, b) aquellos con criterios para Bacteremia No Complicada que recibieron menos de 14 días de tratamiento y c) aquellos a los que no se les realizó hemocultivo control pero que de todos modos recibieron <14 días de tratamiento. En ese aspecto en particular, fue sumamente frecuente la indicación de antibióticos por 7-10 días, situación que no está avalada por estudio clínico alguno³⁶.

En el apartado “No es posible determinar duración óptima” se incluyeron pacientes que recibieron tratamiento por 14 días pero sin hemocultivos control a las 48-72h, por lo que no fue posible determinar si requerían 14 días de tratamiento o 4-6 semanas.

Otros aspectos del manejo clínico

Aproximadamente a la mitad de los pacientes del estudio se les realizó hemocultivo control a las 48-72 horas, porcentaje que es muy bajo tomando en cuenta que las Guías de tratamiento mencionan claramente la necesidad de esta intervención para definir la duración de la terapia antibiótica³⁶. El porcentaje de toma del hemocultivo se distribuyó homogéneamente en todos los Servicios del Hospital por lo que este resultado es probablemente consecuencia de la ausencia de un Protocolo de Manejo de Bacteremias por *S. aureus* en el centro médico. También se observó que en algunas ocasiones el resultado del hemocultivo control no se tomó en cuenta para decidir la duración del tratamiento antibiótico, por lo que probablemente existe algún grado de desconocimiento en cuanto a su utilidad clínica.

La tasa de realización de ecocardiografía durante la estancia hospitalaria también resultó baja en comparación con reportes de casos de otros centros⁵⁰. En el presente estudio solamente a un tercio de los pacientes se les realizó ecocardiografía transtorácica (*ECO TT*), lo cual va en contraposición con las Guías de manejo que recomiendan ecocardiografía transesofágica (*ECO TE*) en la totalidad de los pacientes. El *ECO TE* es capaz de detectar vegetaciones hasta en un 19% de pacientes con *ECO TT* normal y sin clínica sugestiva de endocarditis; sin embargo, la mayoría de estos pacientes cumplen otros criterios para Bacteremia Complicada y recibirían 4-6 semanas de tratamiento independientemente de si se detecta endocarditis infecciosa. Es por esta razón que algunas publicaciones recientes proponen la realización de *ECO TE* solamente a los pacientes que no cumplan con criterios de bajo riesgo para endocarditis bacteriana⁵⁰, los cuales fueron expuestos en el Marco Teórico. En el contexto de la Seguridad Social, donde existen recursos limitados, este podría ser un abordaje particularmente costo-efectivo. Si se toma en cuenta que ocurrieron un promedio de 7.5 episodios bacterémicos por mes, no es descabellado proponer entonces la realización de *ECO TT* a todos los pacientes con Bacteremia y *ECO TE* a la minoría de pacientes con alto riesgo.

El 35.6% de pacientes con *Manejo óptimo* de su episodio bacterémico resulta también inaceptablemente bajo, sobretodo tomando en cuenta que se trata de una patología con una mortalidad cercana al 30% y con posibilidad de complicaciones metastásicas que usualmente requieren muchos meses de tratamiento antibiótico. Los únicos parámetros de “calidad” utilizados para la clasificación fueron la idoneidad del tratamiento antibiótico y la realización de

Hemocultivos control a las 48-72 horas. Si se tomaran en cuenta otros elementos mencionados en las Guías de tratamiento para definir la calidad del manejo clínico tales como: administración rápida de la antibioticoterapia empírica, realización de al menos *ECO TT* y búsqueda activa de complicaciones metastásicas, solamente uno de los casos del estudio cumpliría con la totalidad de los requisitos.

Complicaciones y Mortalidad

Un tercio de los pacientes presentaban al menos 2 factores de riesgo para complicaciones (siembras hematógenas). Este porcentaje probablemente es menor al real dado que no se realizaron hemocultivos control en la totalidad de los pacientes, lo que podría llevar a concluir que un gran porcentaje de pacientes se encontraban en riesgo teórico de presentar alguna complicación. A pesar de ello, se documentaron esos efectos adversos en solo un 11.1% de los casos, lo cual está por debajo de la tasa esperada de complicaciones³⁹. Esto puede deberse a 3 razones. En primer lugar, las complicaciones (siembras hematógenas) pueden presentarse de forma tan temprana como en la primera semana de internamiento y de forma tan tardía como en los 6 meses subsecuentes al mismo, por lo que se requeriría un estudio con un periodo de observación prolongado para determinar la verdadera tasa de complicaciones. En segundo lugar, no se realizó *ECO* o hemocultivos control en un porcentaje importante de pacientes. Por último, un grupo de pacientes nada despreciable fue dado de alta sin siquiera cumplir el periodo mínimo de 14 días de tratamiento antibiótico, por lo que aun el reducido periodo de observación intrahospitalaria no se cumplió para algunos casos.

Llama la atención el hecho de que, a pesar del manejo subóptimo de la mayoría de las Bacteremias, se documentó una tasa de mortalidad idéntica a la reportada en la literatura contemporánea (30%)⁴². Con respecto a este punto, es necesario aclarar que se trata solamente mortalidad durante el internamiento, pues se desconoce el desenlace clínico a largo plazo de estos pacientes.

De manera interesante, se encontró relación estadísticamente significativa entre mortalidad y 4 condiciones clínicas variables. El fenotipo de resistencia antibiótica obviamente confiere riesgo de mortalidad en el caso de fenotipo *MRSA* y *MLSB* (constitutiva e inducible). Lo anterior está descrito

en la literatura y en el caso específico de nuestro Hospital se puede concluir que le confiere a los pacientes un *RR* de 9.5 y 5.1 respectivamente.

Lo más llamativo fue sin embargo el corroborar que el puntaje *CURB-65* es una herramienta útil para el pronóstico de los pacientes⁴⁴. En ese sentido, se documentó un *RR* de muerte de 9.5 en caso de puntajes mayores a 2. Esta escala constituye una herramienta sumamente sencilla y ampliamente disponible, por lo que podría utilizarse de forma rutinaria en todos estos pacientes.

CONCLUSIONES

- La mayoría de los pacientes con Bacteremia por *S. aureus* en el Hospital Rafael Ángel Calderón Guardia son hombres
- Un 80% de los pacientes tuvieron una estancia hospitalaria total >15 días
- Más de un 90% de los pacientes presentaron alguna comorbilidad de riesgo para Bacteremia. La más frecuente fue Inmunosupresión Farmacológica
- La invasión más frecuente en estos pacientes fueron los CVCs.
- Un 22.2% de las Bacteremias en el HRACG son Primarias. La Bacteremia Secundaria más frecuente es la asociada a Infecciones de CVC
- La prevalencia de fenotipo MRSA fue del 41.7% en Bacteremias SA-AC, 62.5% en Bacteremias SA-AH y 66.7% en Bacteremias SA-CS
- La prevalencia de resistencia MLSB fue del 25% en Bacteremias SA-AC y del 37.6% en Bacteremias SA-AH.
- Más del 90% de las cepas aisladas son sensibles a Tetraciclinas y TMP/SMX.
- El 80% de los pacientes presentaban Sepsis o Sepsis severa al momento del diagnóstico.
- Aproximadamente la mitad de los pacientes recibieron Terapia Antibiótica Empírica sin actividad para Cocos Gram positivos.
- Solo el 37.8% de los pacientes recibieron Terapia Antibiótica Definitiva adecuada y por un periodo de tiempo suficiente.
- A la mitad de los pacientes no se les realizó Hemocultivo control a las 48 horas y a menos de una tercera parte se les realizó Ecocardiograma.
- Solo el 35.6% recibieron un Manejo óptimo del episodio bacterémico
- A pesar de presentar factores de riesgo, se documentaron muy pocos pacientes con complicaciones metastásicas.
- La tasa de mortalidad durante el internamiento fue del 31.1%.

- La presencia de fenotipo *MRSA*, *MLSB*, sepsis severa al momento del diagnóstico o puntaje *CURB-65* de 3 o más puntos correlacionan con el riesgo de morir durante la hospitalización.
- El puntaje *CURB-65* puede utilizarse como herramienta pronóstica en estos pacientes.

RECOMENDACIONES

- Establecer un Protocolo de Manejo de las Bacteremias por *S. aureus* en el Hospital Rafael Ángel Calderón Guardia.
- Realizar Hemocultivos control a las 48-72 horas en todos los pacientes de Bacteremia por *S. aureus*.
- Realizar *ECO TT* en todos los casos de Bacteremia por *S. aureus* y *ECO TE* en casos seleccionados con factores de riesgo para Endocarditis Bacteriana.
- Establecer la duración del tratamiento de las Bacteremias por *S. aureus* No Complicadas en 14 días.
- Establecer la duración del tratamiento de las Bacteremias por *S. aureus* Complicadas en 4- 6 semanas como mínimo.
- Mantener un Stock de Antibióticos de uso frecuente en los Salones del Hospital, de tal manera que el tiempo de administración de la Antibioticoterapia Empírica para infecciones graves puede ser optimizado

- Utilizar el puntaje *CURB-65* como factor pronóstico en las Bacteremias por *S. aureus*.

BIBLIOGRAFIA

1. Chambers, H. F. & Deleo, F. R. Waves of resistance: Staphylococcus aureus in the antibiotic era. *Nat. Rev. Microbiol.* **7**, 629–41 (2009).
2. Grande, R., Ministry, T. B., Foundation, R. & Service, M. Special articles. *Science.* **99**, 1941–1942 (1941).
3. Karchmer, A. W. & Bayer, A. S. Methicillin-resistant Staphylococcus aureus: an evolving clinical challenge. *Clin. Infect. Dis.* **46 Suppl 5**, S342–3 (2008).
4. Steinberg, J. S., Kim, P. J. & Abbruzzese, M. R. An infectious disease update on antibiotics: emerging resistance. *Clin. Podiatr. Med. Surg.* **24**, 285–309 (2007).
5. Babel, B. S. & Decker, C. F. Microbiology and laboratory diagnosis of MRSA. *Dis. Mon.* **54**, 769–73 (2008).
6. Fraimow, H. S. & Tsigrelis, C. Antimicrobial resistance in the intensive care unit: mechanisms, epidemiology, and management of specific resistant pathogens. *Crit. Care Clin.* **27**, 163–205 (2011).
7. Chen, L. F., Chopra, T. & Kaye, K. S. Pathogens resistant to antibacterial agents. *Infect. Dis. Clin. North Am.* **23**, 817–45, vii (2009).
8. Holland, T. L., Woods, C. W. & Joyce, M. Antibacterial susceptibility testing in the clinical laboratory. *Infect. Dis. Clin. North Am.* **23**, 757–90, vii (2009).
9. Pence, M. a, McElvania TeKippe, E. & Burnham, C.-A. D. Diagnostic assays for identification of microorganisms and antimicrobial resistance determinants directly from positive blood culture broth. *Clin. Lab. Med.* **33**, 651–84 (2013).
10. Fernandes, C. J., Fernandes, L. a & Collignon, P. Cefoxitin resistance as a surrogate marker for the detection of methicillin-resistant Staphylococcus aureus. *J. Antimicrob. Chemother.* **55**, 506–10 (2005).

11. Broekema, N. M., Van, T. T., Monson, T. a, Marshall, S. a & Warshauer, D. M. Comparison of cefoxitin and oxacillin disk diffusion methods for detection of mecA-mediated resistance in *Staphylococcus aureus* in a large-scale study. *J. Clin. Microbiol.* **47**, 217–9 (2009).
12. Cosgrove, S. E. & Fowler, V. G. Management of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Clin. Infect. Dis.* **46 Suppl 5**, S386–93 (2008).
13. Svetitsky, S., Leibovici, L. & Paul, M. Comparative efficacy and safety of vancomycin versus teicoplanin: systematic review and meta-analysis. *Antimicrob. Agents Chemother.* **53**, 4069–79 (2009).
14. Cunha, B. a. Vancomycin revisited: a reappraisal of clinical use. *Crit. Care Clin.* **24**, 393–420, x–xi (2008).
15. Nailor, M. D. & Sobel, J. D. Antibiotics for gram-positive bacterial infections: vancomycin, teicoplanin, quinupristin/dalfopristin, oxazolidinones, daptomycin, dalbavancin, and telavancin. *Infect. Dis. Clin. North Am.* **23**, 965–82, ix (2009).
16. Johnson, M. D. & Decker, C. F. Antimicrobial agents in treatment of MRSA infections. *Dis. Mon.* **54**, 793–800 (2008).
17. Lewis, J. S. & Jorgensen, J. H. Inducible clindamycin resistance in *Staphylococci*: should clinicians and microbiologists be concerned? *Clin. Infect. Dis.* **40**, 280–5 (2005).
18. Article, O. The Prevalence Of Inducible Clindamycin Resistance Among Gram Positive Cocci From Various Clinical Specimens. **5**, 38–40 (2011).
19. Saderi, H., Emadi, B. & Owlia, P. Phenotypic and genotypic study of macrolide, lincosamide and streptogramin B (MLSB) resistance in clinical isolates of *Staphylococcus aureus* in Tehran, Iran. *Med. Sci. Monit.* **17**, BR48–53 (2011).
20. Ruhe, J. J. & Menon, A. Tetracyclines as an oral treatment option for patients with community onset skin and soft tissue infections caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob. Agents Chemother.* **51**, 3298–303 (2007).
21. Cenizal, M. J. *et al.* Prospective randomized trial of empiric therapy with trimethoprim-sulfamethoxazole or doxycycline for outpatient skin and soft tissue infections in an area of high prevalence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob. Agents Chemother.* **51**, 2628–30 (2007).
22. Siegman-Igra, Y. *et al.* Reappraisal of community-acquired bacteremia: a proposal of a new classification for the spectrum of acquisition of bacteremia. *Clin. Infect. Dis.* **34**, 1431–9 (2002).
23. Definitions, S. CDC / NHSN Surveillance Definitions for Specific Types of Infections. (2014).
24. Wallin, T. R., Hern, H. G. & Frazee, B. W. Community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Emerg. Med. Clin. North Am.* **26**, 431–55, ix (2008).

25. Tong, S. Y. C., Steer, A. C., Jenney, A. W. & Carapetis, J. R. Community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* skin infections in the tropics. *Dermatol. Clin.* **29**, 21–32 (2011).
26. Friedman, N. D. *et al.* Article Health Care – Associated Bloodstream Infections in Adults : A Reason To Change the Accepted Definition of Community-Acquired Infections. 791–798 (2002).
27. Abraham, J., Mansour, C., Veledar, E., Khan, B. & Lerakis, S. *Staphylococcus aureus* bacteremia and endocarditis: the Grady Memorial Hospital experience with methicillin-sensitive *S aureus* and methicillin-resistant *S aureus* bacteremia. *Am. Heart J.* **147**, 536–9 (2004).
28. Naber, C. K. *Staphylococcus aureus* bacteremia: epidemiology, pathophysiology, and management strategies. *Clin. Infect. Dis.* **48 Suppl 4**, S231–7 (2009).
29. Liao, C.-H. *et al.* Characteristics of community-acquired and health care-associated *Staphylococcus aureus* bacteremia in patients treated at the emergency department of a teaching hospital. *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.* **53**, 85–92 (2005).
30. Tudela, P., Prat, C., Lacoma, A. & MÒDOL, J. Biological markers for predicting bacterial infection, bacteremia, and severity of infection in the emergency. *Emergencias* 348–356 (2012). at <http://www.semes.org/revista/vol24_5/4_ing.pdf>
31. Gafter-Gvili, A. *et al.* Thrombocytopenia in *Staphylococcus aureus* bacteremia: risk factors and prognostic importance. *Mayo Clin. Proc.* **86**, 389–96 (2011).
32. Lam, S. W., Bauer, S. R. & Neuner, E. a. Predictors of septic shock in patients with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Int. J. Infect. Dis.* **16**, e453–6 (2012).
33. Laupland, K. B., Ross, T. & Gregson, D. B. *Staphylococcus aureus* bloodstream infections: risk factors, outcomes, and the influence of methicillin resistance in Calgary, Canada, 2000-2006. *J. Infect. Dis.* **198**, 336–43 (2008).
34. Miller, L. G. *et al.* Clinical and epidemiologic characteristics cannot distinguish community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection from methicillin-susceptible *S. aureus* infection: a prospective investigation. *Clin. Infect. Dis.* **44**, 471–82 (2007).
35. Kaplan, S. L. *et al.* Three-year surveillance of community-acquired *Staphylococcus aureus* infections in children. *Clin. Infect. Dis.* **40**, 1785–91 (2005).
36. Liu, C. *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.* **52**, e18–55 (2011).

37. Keynan, Y. & Rubinstein, E. Staphylococcus aureus bacteremia, risk factors, complications, and management. *Crit. Care Clin.* **29**, 547–62 (2013).
38. McConeghy, K. W., Bleasdale, S. C. & Rodvold, K. a. The empirical combination of vancomycin and a β -lactam for Staphylococcal bacteremia. *Clin. Infect. Dis.* **57**, 1760–5 (2013).
39. Fowler, V. G. *et al.* Clinical Identifiers of Complicated S. aureus bacteremia. *Arch. Intern. Med.* **163**, 2066–2073 (2014).
40. Ringberg, H., Thorén, A. & Lilja, B. Metastatic Complications of Staphylococcus aureus Septicemia. To Seek is to Find. *Infection* **28**, 132–136 (2000).
41. Khatib, R. *et al.* Time to positivity in Staphylococcus aureus bacteremia: possible correlation with the source and outcome of infection. *Clin. Infect. Dis.* **41**, 594–8 (2005).
42. Blot, S. I., Vandewoude, K. H., Hoste, E. a & Colardyn, F. a. Outcome and attributable mortality in critically ill patients with bacteremia involving methicillin-susceptible and methicillin-resistant Staphylococcus aureus. *Arch. Intern. Med.* **162**, 2229–35 (2002).
43. Van Hal, S. J. *et al.* Predictors of mortality in Staphylococcus aureus Bacteremia. *Clin. Microbiol. Rev.* **25**, 362–86 (2012).
44. Sharma, M., Szpunar, S. & Khatib, R. Validating severity of illness scoring systems in the prediction of outcomes in Staphylococcus aureus bacteremia. *Am. J. Med. Sci.* **346**, 87–91 (2013).
45. Frasca, D., Dayhot Fizelier, C. Prevention of central venous catheter-related infection in the intensive care unit. *Critical Care.* **14**, 212 (2010).
46. Jiménez-Truque, N., J Saye, E., Herrera, M. Molecular Epidemiology of methicillin-resistant Staphylococcus aureus in Costarican children. *Pediatr. Infect. Dis. J.* **33**, e180-2 (2014)
47. Miranda, M., Elías, S. Bacteremia por Staphylococcus aureus en el Hospital Mexico 2009. *Rev. Med. Costa Rica y Centroam.* **611**, 573-580 (2014).
48. Sakoulas, G., Moise-Broder, P., Schentag, J. Relationship of MIC and Bactericidal Activity to Efficacy of Vancomycin for Treatment of Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus Bacteremia. *J. Clin. Microbiol.* **42**, 2398-2401 (2004).
49. Gaieski, DF., Mikkelsen, ME. Impact of time to antibiotics on survival in patients with severe sepsis or septic shock in whom early goal-directed therapy was initiated in the emergency department. *Crit. Care. Med.* **38**, 1045-55 (2010).
50. Holland, T., Arnold, C. Clinical Management of Staphylococcus aureus Bacteremia. *JAMA.* **312**, 1330-41 (2014)