



Universidad Nacional Autónoma de México

Facultad de Medicina

División de Estudios de Posgrado

Infectología.

Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga” O.D.

BACTERIEMIA POR STAPHYLOCOCCUS AUREUS: FACTORES DE RIESGO Y
MORTALIDAD.

TESIS DE POSGRADO QUE PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA
EN INFECTOLOGIA.

PRESENTA:

Dr. Alejandro Valdez Bonilla.

Asesor:

Dra Manuelita Zavala Pineda

Especialista en Infectología.

México, D. F. 27 de julio del 2015

HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO” DR. EDUARDO LICEAGA” O.D.



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Universidad Nacional Autónoma de México

Facultad de Medicina

División de Estudios de Posgrado

Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga” O.D.

TESIS

BACTERIEMIA POR STAPHYLOCOCCUS AUREUS: FACTORES DE RIESGO Y
MORTALIDAD.

Dr. Alejandro Valdez Bonilla

Residente de

Medicina Interna

Hospital General de México

Dr. Cesar Rivera Benítez.

Profesor Titular

Servicio de Infectología

Hospital General de México.

Dra Manuelita Zavala Pineda

Especialista en Infectología

Médico adscrito de Infectología

Hospital General de México

INDICE GENERAL	pag
Resumen estructurado.	5
I. Introducción.	6
II. Marco teórico	7
2.1. Concepto de bacteriemia	7
2.2. Epidemiología	7
2.2.1. Evolución de bacteriemia	9
2.2.2. Bacteriemia asociada a catéter venoso	10
2.2.3. Epidemiología de bacteriemia asociada a catéter	10
2.2.4. Manejo de bacteriemia asociada a catéter.	12
2.3. Bacteriemia por <i>Staphylococcus aureus</i>	17
2.3.1. Taxonomía.	17
2.3.2. Factores de virulencia	19
2.3.3. Mecanismos de resistencia al tratamiento	22
2.4. Epidemiología de bacteriemia por <i>Staphylococcus aureus</i>	24
2.4.1. General	24
2.4.2. Estado de portador	25
2.4.3. Bacteriemia comunitaria y adquirida en el hospital	25
2.4.4. Bacteriemia por <i>staphylococcus aureus</i> meticilinoresistente	26
2.4.5. Epidemiología de bacteriemia por <i>staphylococcus aureus</i> metilino resistente	27
2.4.6. Infeccion nosocomial por <i>Staphylococcus aureus</i> metilino resistente	27
2.4.7. Infeccion comunitaria por <i>Staphylococcus aureus</i> metilino resistente	27
2.4.8. Colonizacion por <i>Staphylococcus aureus</i> metilino resistente	29
2.4.9. Manifestaciones clínicas de <i>Staphylococcus aureus</i> metilino resistente	30
2.4.10. Mortalidad por <i>Staphylococcus aureus</i> metilino resistente	31
2.5. Bacteriemia por <i>Staphylococcus aureus</i> en poblaciones especiales	32
2.5.1. Pacientes infectados por VIH	32
2.5.2. Pacientes con trasplante solido	33
2.5.3. Pacientes oncohematologicos	34
2.5.4. Pacientes en diálisis	35
2.5.5. Pacientes usuarios de drogas intravenosas	37
2.6. Factores de riesgo para bacteriemia por <i>Staphylococcus aureus</i>	37
2.6.1. Catéter intravenoso.	37
2.6.2. Portadores nasales de <i>Staphylococcus aureus</i>	38
2.6.3. Otros factores de riesgo	39
2.7. Síndromes clínicos por <i>Staphylococcus aureus</i>	39
2.7.1. Bacteriemia asociada a catéter.	40
2.7.8. Infeccion osteoarticular	41

2.8. Pronostico de bacteriemia por Staphylococcus aureus	42
2.8.1. Factores de riesgo para bacteriemia complicada	42
2.8.1.1. Factores generales	42
2.8.2. Importancia de tratamiento adecuado	44
2.9. Clínica de bacteriemia complicada por Staphylococcus aureus	45
2.9.1. Endocarditis infecciosa	46
2.9.2. Infección osteoarticular	47
2.9.3. Otras localizaciones metastásicas	48
2.9.4. Recurrencia de la infección por Staphylococcus aureus	48
2.10. Mortalidad	50
III. Planteamiento del problema	53
IV. Justificación.	55
V. Objetivos.	56
VI. Material y métodos.	57
VII. Relevancia y expectativas.	61
VIII. Resultados	62
IX. Discusión.	64
X. Conclusiones.	66
XI. Anexos.	67
XII. Bibliografía.	77

RESUMEN ESTRUCTURADO

ANTECEDENTES: La bacteriemia por *S aureus* va de la mano con la introducción de nuevas técnicas diagnósticas y terapéuticas; Existen factores de riesgo relacionados en forma directa o indirecta en la morbimortalidad asociada a bacteriemia por *S aureus*. La identificación de estos permite establecer un tratamiento oportuno adecuado y vigilancia de complicaciones.

OBJETIVOS. El objetivo primario fue conocer el porcentaje de mortalidad en pacientes con bacteriemia por *S aureus* en el Hospital General De México. Los objetivos secundarios fueron Identificar las características demográficas, los focos primarios, las principales comorbilidades asociadas, las complicaciones asociadas a bacteriemia por *S aureus*. Así como determinar el porcentaje de cepas *S aureus* meticilino resistente asociados a bacteriemia en el Hospital General de México.

METODOLOGÍA. Estudio retrospectivo, descriptivo, analítico.

RESULTADOS. Se analizaron un total de 95 casos. Predominio del sexo masculino 62 casos (65,3%). El grupo etario con mayor afección fue con 38 casos (40%) el grupo 31-50 años. Nefrología fue el servicio con mayor número de casos con 49,5%. Las principales comorbilidades relacionadas en orden decreciente, fue de 74 pacientes (77,9%) IRC, 70 pacientes (73,7%) hemodiálisis, 54 pacientes (56,8%) con DM. El principal foco primario identificado con 69 casos (72,6%) asociadas a catéter. Se identificaron un 20% de complicaciones embolicas sépticas; con 6 casos (6,3%) de endocarditis y 5 casos (5,3%) de tromboflebitis séptica. En cuanto al patrón de sensibilidad del microorganismo, se documentaron 29 casos (30.5%) de cepas resistentes a meticilina, dentro de este grupo se identificaron 4 casos (13,7%) de cepas h-VISA. La mortalidad global fue de 13.7%.La mortalidad en pacientes con foco primario en catéter fue de 8 casos (61,53%), neumonía 2 (15,38%), tejidos blandos (15,38%) y con foco primario desconocido de 1 caso (7,69%).

CONCLUSIONES. La mortalidad en nuestro medio se encuentra en lo reportado en la literatura. Con predominio de esta entidad en los servicios clínicos. El foco primario se corresponde al reportado en estudios previos. Se debe de hacer una vigilancia del comportamiento de las cepas, dada la detección de h-VISA.

Palabras clave: bacteriemia, staphylococcus aeurus, meticilino resistente, mortalidad, factores de riesgo.

Bacteriemia por *Staphylococcus aureus*: Factores de riesgo y mortalidad.

I. INTRODUCCIÓN

La bacteriemia por *Staphylococcus aureus* es una causa importante de infecciones severas, tanto en infecciones adquiridas en la comunidad o bien aquellas asociadas a los servicios de salud. Las complicaciones derivadas de la misma conllevan una importante morbimortalidad.(23)

El presente estudio pretende conocer las características clínicas y factores de riesgo asociados a esta entidad así como su repercusión en la mortalidad intrahospitalaria en un hospital de 3er Nivel de nuestros servicios de salud.

En el apartado del marco teórico, describiremos los factores de riesgo establecidos en la infección por *Staphylococcus aureus* y la creciente importancia de *Staphylococcus aureus* oxacilino y metilino resistente como causa de morbimortalidad asociado a bacteremia. Una vez establecidas la bases de la bacteriemia y de la patogenicidad de *Staphylococcus aureus* podremos comprender y cuantificar la importancia sociosanitaria de ambas ya que el coste humano (morbi-mortalidad) y económico (incremento de la estancia hospitalaria) de la bacteriemia por *Staphylococcus aureus* es muy elevado.

II. MARCO TEORICO.

2.1. Concepto de bacteriemia.

Aislamiento microbiológico en muestra (s) de hemocultivos, en el contexto de un paciente con síndrome infeccioso. Se considera que una infección es nosocomial si el primer hemocultivo positivo se obtiene pasadas 48 horas desde el ingreso hospitalario y no existe evidencia clínica de infección al ingreso. (1).

2.2 Epidemiología.

Al menos un 5% de los pacientes que ingresan en un hospital en los Estados Unidos desarrollaran a lo largo del ingreso una infección nosocomial, falleciendo por ello 88.000 pacientes al año (2).

En un estudio llevado a cabo por el National Nosocomial Infections Surveillance System entre 1980 y 1989 (3) en 124 hospitales, se identificaron más de 25.000 infecciones bacteriémicas primarias con una tasa de bacteriemia por cada 1000 altas que oscilaba entre el 1,3 en los hospitales más pequeños (menos de 200 camas) y el 6,5% en los grandes hospitales docentes.

En el periodo comprendido entre 1980 y 1989 se ha observado un incremento significativo en las bacteriemias debidas a *Staphylococcus coagulasa* negativos, *Staphylococcus aureus*, *Enterococos* y *Candida spp.*, mientras que se han mantenido estables las debidas a bacilos gram negativos (3).

En el estudio Surveillance and Control of Pathogens of Epidemiological Importance (SCOPE) (4) llevado a cabo en 49 hospitales norteamericanos, se detectaron durante los 7 años de seguimiento un total de 24.179 casos de bacteriemia nosocomial, lo que represento un total de 60 casos por cada 100.000 admisiones hospitalarias. De estas infecciones el 51% ocurrieron en las Unidades de Cuidados Intensivos. En estas unidades, los dispositivos intravasculares fueron los factores predisponentes más frecuentes; un 72% de los pacientes era portador

de un cateter venoso central, un 35% un catéter venoso periférico y un 16% un cateter arterial; una incidencia muy superior a la presencia de catéteres urinarios que se dio en el 46% de los pacientes. La estancia media previa al desarrollo de la infección nosocomial fue entre 12 y 26 días, siendo la mortalidad cruda del 27%. En los países industrializados los rangos de bacteriemia por *Staphylococcus aureus* (SAB) es de 10 a 30 por 100.000 años-persona (7). Los datos longitudinales de estudios en Dinamarca proporcionan considerable visión en el impacto de los cambios en el acceso a las intervenciones de atención de salud y en la incidencia de bacteriemia por *Staphylococcus aureus*. Entre 1957 y 1990, la incidencia de SAB aumentó de 3 por 100.000 personas-año a 20 por cada 100.000 personas-año (8), todo en relación a un incremento en el número de ingresos hospitalarios y al número de procedimientos invasivos realizados en ese periodo. Desde 1990, sin embargo, la incidencia global SAB en Dinamarca se ha mantenido relativamente estable en 21,8 por 100.000 personas-año (9).

Las tasas globales de SAB se han estabilizado durante los últimos 20 años; pero la contribución de las cepas resistentes a la meticilina de *S aureus* (MRSA) ha fluctuado. Por ejemplo, en Quebec, Canadá, la incidencia de Bacteriemia MRSA aumentó de 0 por 100.000 años-persona a 7,4 por 100.000 personas-año a partir de 1991 to2005, a pesar de estables tasas de bacteriemia por *S aureus* sensible a meticilina durante el mismo período (10). Tendencias similares de aumento de incidencia de bacteriemia por SARM durante este período fueron vistos en Minnesota 1998-2005 (11); Calgary, Canadá, de 2000 a 2006 (12); y Oxfordshire, Reino Unido, de 1997 a 2003 (13). En América del Norte, las epidemias por clones de MRSA adquiridos en la comunidad (Por ejemplo, USA300) han sido en gran parte responsable del aumento en la incidencia de bacteriemia por MRSA (12, 14). Desde 2005, la mayoría de estas mismas regiones han experimentado reducciones significativas en las tasas de bacteriemia por MRSA, casi con toda seguridad vinculada a mejoras en los procedimientos de control de infección. Estas reducciones fueron especialmente evidentes en el Reino Unido, en los que se reducen a la mitad las tasas de bacteriemia por MRSA entre 2004 y 2011, así como en EUA (18) , Australia(19) y Francia (20).

Mucho menos se sabe acerca de la incidencia y la carga de SAB en los países no industrializados y recientemente industrializados. Aunque la incidencia general del SAB adquirida en la comunidad durante 2004-2010 en el noreste de Tailandia adquirida en la comunidad fue de 2,5 por 100.000 personas- año (21) , en este estudio . Por el contrario , las incidencias de SAB eran 27 por 100.000 personas-año entre los niños de 5 años de edad en Kilifi ,Kenya (22) ; 48 por 100.000 personas- año entre los niños 15 años de edad en Manhica Distrito , Mozambique (23) ; y de 26 por 100.000 personas- año entre los niños de 13 años de edad, en Soweto,Sudáfrica (24) . En conjunto, estos informes subrayan la clara necesidad de estudios basados en la población para determinar la carga de S.aureus en las regiones no industrializadas del mundo.

TABLE 1 Incidence of *S. aureus* bacteremia per 100,000 person-years in different subpopulations and geographical regions

Population	Region(s)	Time period (yr)	Incidence per 100,000 person-years for all <i>S. aureus</i> isolates (incidence for MRSA isolates) ^a
All	Denmark	1957–1990	3–20 (NA)
Adults ≥21 yr of age	Denmark	1981–2000	18.2–30.5 (NA)
All	Denmark	1995–2008	22.7 (0.18)
Adults ≥18 yr of age	Iceland	1995–2008	24.5 (0.15)
All	Finland	1995–2001	14 (<0.14)
All	7 countries	2000–2008	26.1 (1.9)
All	Sweden	2003–2005	33.9 (0)
All	Finland	2004–2007	20 (NA)
All	Netherlands	2009	19.3 (0.18)
All	North Rhine-Westphalia, Germany	2009	NA (5.76)
Adults ≥18 yr of age	Quebec	1991–2005	24.1–32.4 (0–7.4)
Adults ≥18 yr of age	Olmsted County, MN, USA	1998–2005	38.2 (12.4)
All	New Zealand	1998–2005	21.5 (0.08)
All	Calgary, Canada	2000–2006	19.7 (2.2)
All	USA	2004–2005	NA (31.8)
All, military	USA	2005–2010	4.7 (2)
All	NT, Australia	2006–2007	65 (16)
All	Australia	2007–2010	11.2 (16)
All, CA	Northeast Thailand	2004–2010	2.6 (0.1)
Children ≥20 yr of age	Denmark	1971–2000	4.5–8.4 (NA)
Children ≥18 yr of age	Calgary	2000–2006	6.5 (0.05)
Children <5 yr of age	Kenya	1998–2002	27 (NA)
Children <15 yr of age	Mozambique	2001–2006	48 (4.3)
Children <5 yr of age	Ghana	2007–2009	630 (105)
Children <13 yr of age	South Africa	2005–2006	26 (10)
HIV, ≥16 yr of age	Denmark	1995–2007	494 (4.9)
HIV, adult	USA	2000–2004	1,960 (850)
Hemodialysis	Ireland	1998–2009	17,000 (5,600)
All dialysis	Taiwan	2003–2008	1,809 (1,131)

^a NA, not available.

2.2.1 Evolución de la bacteriemia.

A finales de la década de los años 70, se estimaba que ocurrían 160.000 casos de sepsis anuales en los Estados Unidos (6, 7); desde entonces el incremento ha sido progresivo, con una estimación actual de 650.000 casos/año en este país. Este incremento conlleva una mortalidad de 100.000 pacientes/año (7, 8). En un estudio retrospectivo, la incidencia de sepsis grave es de 3 casos por cada 1000 personas y del 2% del total de pacientes ingresados en un hospital (8), siendo el coste estimado de 22.000 dólares por paciente.

Aunque la incidencia de sepsis ha aumentado un 8% anual desde 1979 al 2000, la mortalidad hospitalaria ha disminuido desde el 28% al 18% (7). Esta mortalidad es muy diferente en función de la localización de la misma, estimándose del 50% en los casos de sepsis de origen desconocido, abdominal o pulmonar, frente a un 14-38% en las sepsis secundarias a infección del catéter (14% para *Staphylococcus coagulasa negativo*, 30% para *Enterococcus sp*, 38% para *Candida sp* y *Pseudomonas sp*). En las Unidades de Cuidados Intensivos la sepsis supone aproximadamente el 8% de los ingresos con una mortalidad del 60% (9).

2.2.2 Bacteriemia asociada a catéter venoso.

Se estima que en Estados Unidos se insertan más de 150 millones de catéteres venosos anuales, incluyendo más de 5 millones de catéteres venosos centrales y de arteria pulmonar. Este hecho condiciona, al menos, unos 400.000 episodios anuales de bacteriemia relacionada con catéter, siendo los catéteres venosos centrales los dispositivos intravasculares más frecuentes en las bacteriemias nosocomiales por catéter; estimándose que ocurren más de 250.000 episodios al año en Estados Unidos (10, 11)

La infección del catéter es más frecuente en los dispositivos fabricados con cloruro de polivinilo o polietileno que en los de teflon o poliuretano y en la localización yugular o femoral más que en la subclavia (20 episodios por cada 1000 días de catéter femoral frente a 3,7 en la subclavia) (13).

2.2.3 Epidemiología de la bacteriemia por catéter.

En el estudio español de prevalencia de infecciones nosocomiales (EPINE) la bacteriemia asociada a catéter supone la cuarta infección nosocomial más frecuente, con una prevalencia en la población general hospitalaria de 0,3 episodios por cada 100 pacientes (5). Este porcentaje es mayor en los pacientes ingresados en las Unidades de Cuidados Intensivos, donde alcanza una incidencia de 2,2 episodios por cada 1000 días de cateterización, según se recoge en el estudio ENVIN-UCI (14).

En las Unidades de Cuidados Intensivos (UCI), donde la mayoría de los

pacientes tienen canalizadas vías centrales, se estima que la bacteriemia relacionada con catéter es de 5,2 casos por cada 1000 ingresos, lo que equivale a un caso por cada 1000 catéter-día (12). Estas cifras son más elevadas en las unidades de quemados, donde se sitúa en 10 casos por 1000 días de catéter (15). El catéter venoso central es el origen del 87% de los casos de bacteriemia primaria (16). En estos pacientes las bacterias grampositivas representan el 64,5% de los aislamientos, seguido de los gramnegativos (25%) y de *Candida sp* (9,7%); siendo *Staphylococcus coagulans* negativo el microorganismo más frecuentemente aislado (43%), seguido de *Enterococo* (10,6%), *Staphylococcus aureus* (10%), *Candida sp* (9,7%) y *Enterobacter sp* (6%). El 45% de las cepas aisladas de *S. aureus* fueron resistentes a la metilina (12). En estas unidades la bacteriemia por catéter implica una prolongación de la estancia en UCI entre 5 y 8 días y un incremento en la estancia hospitalaria total entre 7 y 24 días (12, 17, 18). Cuando las tasas de mortalidad se comparan con controles con la misma patología e índice APACHE II (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation) similar no parece apreciarse un exceso de mortalidad directamente atribuido a la bacteriemia por catéter.

Los factores de riesgo que se han asociado con la bacteriemia por catéter, globalmente, son la localización del catéter, duración, tipo de material del catéter, condiciones en las que se realizó la inserción, cuidados del catéter e integridad de la piel en la que se realiza la cateterización.

En presencia de catéteres periféricos, los factores de riesgo para bacteriemia son: la inserción en extremidades inferiores mayor que en las superiores (19), flexura del codo mayor que la mano, cateterización superior a las 72 o 96 horas (20) y los catéteres de polivinilo o polietileno más que los de teflón (21, 22).

Para los catéteres centrales se ha visto que los factores de riesgo para bacteriemia son: los yugulares más que los subclavios (19, 23), cateterizaciones repetidas (23), presencia de un foco séptico de cualquier localización (19, 23), catéteres no tunelizados (24), los tunelizados más que los sistemas implantables totales (25, 26), la inserción del catéter con medidas subóptimas de asepsia (27, 28) y los catéteres no impregnados con antisépticos o con antibióticos (29-32).

Respecto a los cuidados del catéter se ha visto que la desinfección local con

clorhexidina al 2% tiene menos riesgo de infección local y de bacteriemia asociada con catéter que la utilización de povidona yodada y alcohol al 70% (33).

2.2.4 Manejo de la bacteriemia por catéter venoso.

Los microorganismos en la superficie del catéter pueden adoptar dos formas: una de ellas es mediante la formación de una biocapa (biofilm) debida a la producción de una sustancia mucosa extracelular (slime) compuesta de exopolisacáridos, mientras que la otra forma sería libre sobre la superficie del catéter. Los microorganismos son capaces de formar el biofilm a las 24 horas de la inserción del catéter debido a un mecanismo inicial de interacción hidrofóbica y de adherencia posterior a proteínas depositadas sobre la superficie del catéter. En el biofilm, los microorganismos permanecen metabólicamente activos y con elevada resistencia a los antibióticos, especialmente a los glicopeptidos, y a los mecanismos de defensa del huésped como los fagocitos y los anticuerpos.

Habitualmente los microorganismos entran al torrente sanguíneo a través del punto de inserción del catéter en la piel, por lo que los microorganismos más frecuentes suelen ser *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus aureus*, *Bacillus* sp y *Corynebacterium* sp y microorganismos que colonizan las manos del personal sanitario como *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter* sp, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Candida albicans* y *Candida parapsilosis*. Existe un grupo creciente de patógenos emergentes como son especies de *Micrococcus*, *Achromobacter*, micobacterias de crecimiento rápido como *Mycobacterium fortuitum* y *M. chelonae* y hongos como *Malassezia furfur*, *Rhodotorula* sp, *Fusarium* sp, *Trichosporon* sp y *Hansenula anomala* (10). En la Tabla 1, basada en diferentes estudios prospectivos, se recogen los aislamientos microbiológicos obtenidos por cultivo cuantitativo de Catéteres.

Tabla 1. Aislamientos microbiológicos de la colonización y de la bacteriemia por catéter.

Microorganismo	Número (%) de catéteres asociados con	
	Colonización	Bacteriemia
<i>Staphylococcus coagulasa negativo</i>	86 (54)	7 (16)
<i>Staphylococcus aureus</i>	20 (13)	12 (27)
Enterococos	3 (2)	5 (11)
Bacilos		
Gram positivos	37 (23)	15 (34)
Gram negativos	3 (2)	0
<i>Mycobacterium chelonae</i>	0	1 (2)
<i>Candida sp</i>	9 (6)	4 (9)
Total^a	158 (100)	44 (100)

^a: La suma de los porcentajes individuales no suma 100% por redondeo.

Para el diagnóstico de la infección relacionada con el catéter se han considerado diferentes técnicas

Tabla 2. Técnicas usadas para el diagnóstico.

Tabla 2. Técnicas diagnósticas de la infección de catéter.

TRAS LA RETIRADA DEL CATÉTER	
Cultivo semicuantitativo (Técnica de Maki) (34)	Cultivo semicuantitativo de la punta de catéter, con una especificidad del 75% si el recuento de unidades formadoras de colonias (UFC) es igual o superior a 15. Es la técnica habitualmente utilizada en la práctica clínica.
Cultivo cuantitativo	Basada en la técnica de Cleri y simplificada por Brun Buisson (35). Consiste en la introducción del segmento distal del catéter en 1 mL de agua destilada con la recuperación de 0,1 mL que se cultiva en placa. Es positivo si se obtienen 1000 UFC, con una S del 100% y una E de 92,5%. Presenta la limitación de su complejidad técnica.
Técnicas rápidas	Tinción directa del catéter mediante Gram o naranja de acridina. Positivo si se visualiza un microorganismo por 20 campos, con una S y E del 80%.
SIN RETIRAR EL CATETER	
Cultivos de frotis de piel y conexión	Su interés radica en el alto VPN (93-97%); aunque su escaso VPP (35-66%) no permite el diagnóstico.
Hemocultivos cuantitativos apareados	Si el cociente de colonias (sangre aspirada de catéter/ sangre periférica) es mayor de 4 se acepta como significativo. También se acepta hallar 1 microorganismo en sangre periférica y más de 100 UFC/mL del mismo en la sangre aspirada a través del catéter (36).
Diferencia de positividad de hemocultivos apareados	Basado en que la velocidad de crecimiento bacteriano está en relación con el número de microorganismos de la muestra. Una diferencia de 120 minutos en el crecimiento entre la sangre obtenida del catéter y la de sangre periférica tiene una S del 91% y una E del 94% para el diagnóstico de bacteriemia asociada a catéter (37).
Cepillado intraluminal	Consiste en pasar un cepillo en la luz del catéter e introducirlo posteriormente en medio líquido. Permite aislar la vía intraluminal. Es significativo el crecimiento de más de 100 UFC, con una S del 95% y una E del 84%. Sin embargo, el cepillado puede inducir bacteriemia transitoria en un 6% de los pacientes (38).
Técnicas rápidas	Tinción de Gram de la piel y conexiones. Escaso VPP, aunque su alto VPN (97%) puede permitir mantener el catéter (14).

S: sensibilidad; E: especificidad; VPP: valor predictivo positivo; VPN: valor predictivo negativo; UFC: unidades formadoras de colonias; mL: mililitros.

La cuestión más importante en el manejo es decidir cuándo debe ser retirado el catéter. Raad (38) propone una clasificación en función del riesgo de la bacteriemia por catéter en bajo, moderado y alto riesgo; dependiendo del grado de riesgo del microorganismo aislado y de si la bacteriemia se considera complicada o no.

Figura 2. Algoritmo del manejo de la bacteriemia por catéter, acorde a guías IDSA 2009.

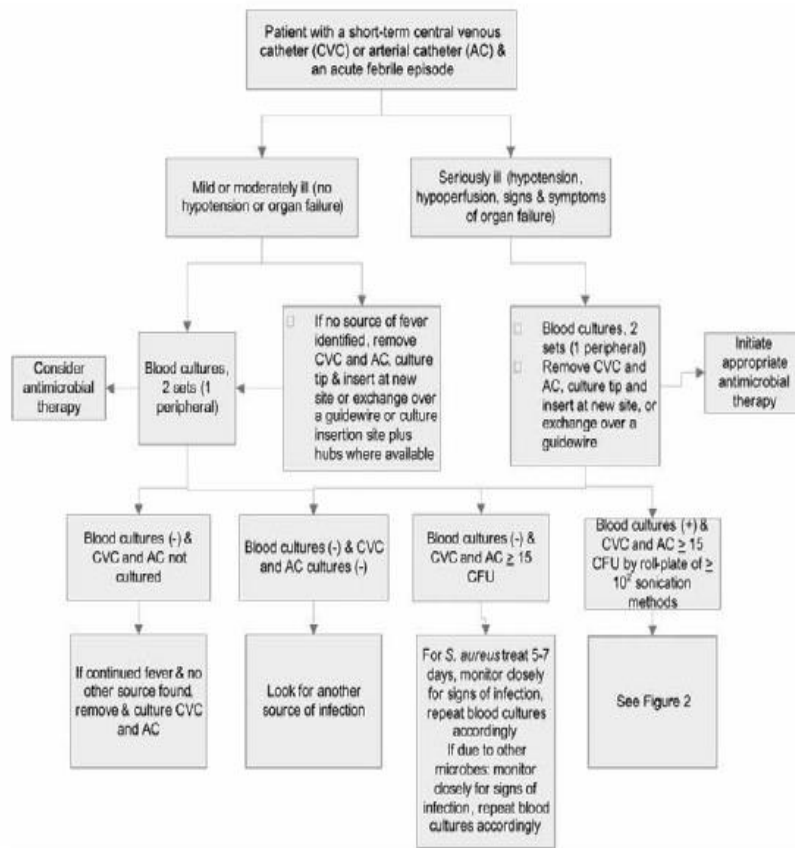


Figure 1. Methods for the diagnosis of acute fever for a patient suspected of having short-term central venous catheter infection or arterial catheter infection. CFU, colony-forming units.

Se considera complicada cuando se asocia a hipotensión o disfunción de algún órgano, o cuando la fiebre o los hemocultivos persisten mas allá de 48 horas tras instaurar un tratamiento adecuado, o cuando se asocia a trombosis venosa, embolismo séptico o a infecciones graves secundarias como endocarditis o a la presencia de una infección del túnel o de la bolsa de un catéter permanente.

En los episodios de bajo riesgo se podría mantener el catéter central ya que el 80% de los casos asociados a *Staphylococcus coagulasa* negativo responden al antibiótico sin necesidad de retirar el dispositivo. Sin embargo en los pacientes que portan válvulas cardiacas protésicas el catéter debería retirarse. Si finalmente no se retira el catéter central, existe un riesgo del 20% de recurrencia de la bacteriemia, siendo el riesgo del 3% si se retira el catéter (10).

Aunque con menosexperiencia, estos criterios tambien se podrían aplicar a otros germenenes de escasa agresividad como *Streptococcus sp* o *Corynebacterium* no JK (39).

En los casos de moderado riesgo, los catéteres temporales deberían retirarse, no existiendo consenso en si debe realizarse en todos los casos un ecocardiograma transesofagico o solo en aquellos casos de bacteriemia complicada en la que se sospeche clínicamente una endocarditis (40-43). De todas maneras, en pacientes portadores de catéteres tunelizados que se encuentren estables y que hayan respondido al tratamiento antibiótico puede mantenerse el catéter procediendo al sellado del mismo asociado a terapia intravenosa sistémica al menos 14 días. Sin embargo, se ha visto que el mantenimiento de un catéter infectado por *Candida*, a pesar de un tratamiento correcto, es un factor de riesgo independiente de mortalidad y para la persistencia de la candidemia.

En el grupo de alto riesgo (incluidos los casos de infeccion del trayecto tunelizado) es necesario retirar el catéter en todos los casos (38).

En los casos debidos a *Staphylococcus coagulasa* negativo se considera adecuado un tratamiento de 7 dias con un glicopeptido si responde inicialmente en menos de 48-72 horas (10). En los casos debido a *Staphylococcus aureus* se recomienda un tratamiento intravenoso de 10 a 14 días en aquellos casos no complicados (41, 44, 45) y de 4 semanas si la bacteriemia se complicó con tromboflebitis séptica, endocarditis u otra infeccion metastasica. En las infecciones por cateter debidas a *Candida sp* se debe administrar tratamiento sistémico intravenoso en todos los casos con 400 mg al día de fluconazol o 1 mg/ Kg al día de anfotericina B durante 14 días. Se ha visto que el uso de fluconazol durante 14 días tras la retirada del catéter es igual de efectiva que la anfotericina B. La vancomicina seguiría siendo el tratamiento de elección en los casos debido a bacilos gram-positivos como *Corynebacterium jeikeium* y *Bacillus sp*. Las infecciones por bacilos gramnegativos deberan tratarse entre 7 y 14 días, aunque si se opta por mantener el catéter el tratamiento debe prolongarse entre 2 y 3 semanas (10).

El bloqueo antibiótico del catéter permite salvar el catéter en el 66,5% de las ocasiones, si bien es muy variable de unos estudios a otros en función del agente etiológico y de la localización de la infección (39, 41). Esta técnica consiste en la instilación endoluminal (de 2 a 5 mL) de una solución con una concentración antibiótica elevada mientras el catéter no está en uso (14). La vancomicina suele utilizarse a una concentración de 1-5 mg/mL, gentamicina y amikacina a 1-2 mg/mL y ciprofloxacino a 1-2 mg/mL (41). Recientemente han aparecido estudios que demuestran in-vitro que linezolid y eperezolid son más eficaces que vancomicina para eliminar el biofilm producido por *Staphylococcus epidermidis* (46). Otros agentes utilizados que han demostrado alta eficacia in vitro son la combinación minociclina-EDTA y el etanol (46).

2.3 Bacteriemia por *Staphylococcus aureus*.

2.3.1 Definición taxonómica.

Las especies del género *Staphylococcus* son cocos gram positivos que miden entre 0,5 y 1,5 Tm de diámetro y que pueden aparecer formando racimos irregulares o aparecer de manera única, en parejas, tetradas o cadenas cortas. El nombre actual data de 1883 cuando Ogston utilizó por primera vez el nombre de *Staphylococcus*, que deriva del griego staphylé que significa racimo de uvas. Son microorganismos no móviles, no formadores de esporas y generalmente sin capsula con reacción catalasa positiva. Muchas especies son anaerobios facultativos.

El género *Staphylococcus* contiene 32 especies, 16 de las cuales han sido encontradas en humanos. En ausencia de factores predisponentes del huésped como inmunosupresión o cuerpos extraños, solo algunas de ellas son patógenas. Las más agresivas incluirían a *S. aureus* y *S. lugdunensis* en humanos y *S. aureus* y *S. intermedius* en animales.

Staphylococcus es un colonizador de la piel y mucosas de prácticamente todos los animales. En los seres humanos tiene especial predilección por las fosas nasales, especialmente en adultos, pudiendo demostrarse hasta en el 40%, tanto en población comunitaria como hospitalaria.

Existe una variante morfológica especial llamada “variante de pequeña colonia” (VPC) que necesita de un periodo de incubación más prolongado. Esta variante crece en pequeñas colonias que dificulta enormemente su identificación, confundiéndose a menudo con contaminantes. Básicamente presenta 2 tipos de defectos metabólicos; uno de ellos conduce a una deficiencia en el transporte de electrones que afecta a la producción de ATP y el otro afecta a la síntesis de timidina (47). Estos defectos hacen que el fenotipo de los VPC sea reversible, frecuentemente, al fenotipo de crecimiento normal. Las mutaciones en la cadena respiratoria condicionan la presencia de un potencial transmembrana menor, lo que les confiere resistencia frente a los aminoglucosidos. Además, las mutantes VPC hemB presentan una mayor tasa de adhesión al fibrinógeno y a la fibronectina que las formas de crecimiento normal, haciendo muy difícil su eliminación de los materiales bioprotésicos. Cuando alcanzan la fase estacionaria tras la adherencia, presentan una resistencia muy marcada a la acción de los antibióticos. Diferentes modelos experimentales in vitro de endocarditis y osteoartritis han demostrado su mayor agresividad comparado con “las formas de crecimiento rápido” (48).

Otra característica es su facilidad para producir infección intracelular lo que explicaría su tendencia a producir infecciones tardías, por lo que siempre deben considerarse en los casos de infección tardía de material de osteosíntesis o en las osteomielitis crónicas, obligando, por su difícil erradicación, a tratamientos más prolongados que generalmente precisan de la adición de rifampicina.

Sin embargo, este tratamiento no siempre será eficaz ya que en el análisis de una serie de cinco casos de infección protésica de cadera, 2 de los VPC aislados resultaron resistentes a la rifampicina (uno de ellos además al ciprofloxacino) y otros dos resultaron resistentes al trimetoprim-sulfametoxazol (48).

2.3.2 Factores de virulencia.

Staphylococcus aureus es un comensal habitual de piel dañada, vagina, faringe, axila o nariz que a través de una solución de continuidad en piel o mucosa puede extenderse a tejidos subyacentes o pasar al torrente circulatorio (49). Este riesgo de infección aumenta considerablemente en presencia de un cuerpo extraño. Dispositivos como los catéteres vasculares son recubiertos rápidamente por componentes séricos como la fibronectina o el fibrinógeno que facilitan la adherencia de *Staphylococcus aureus* a través de los mecanismos conocidos como MSCRAMM (del inglés microbial-surface components recognizing adhesive matrix molecules) que facilitan la producción de glicocalices. Este mecanismo facilita la colonización posterior (50).

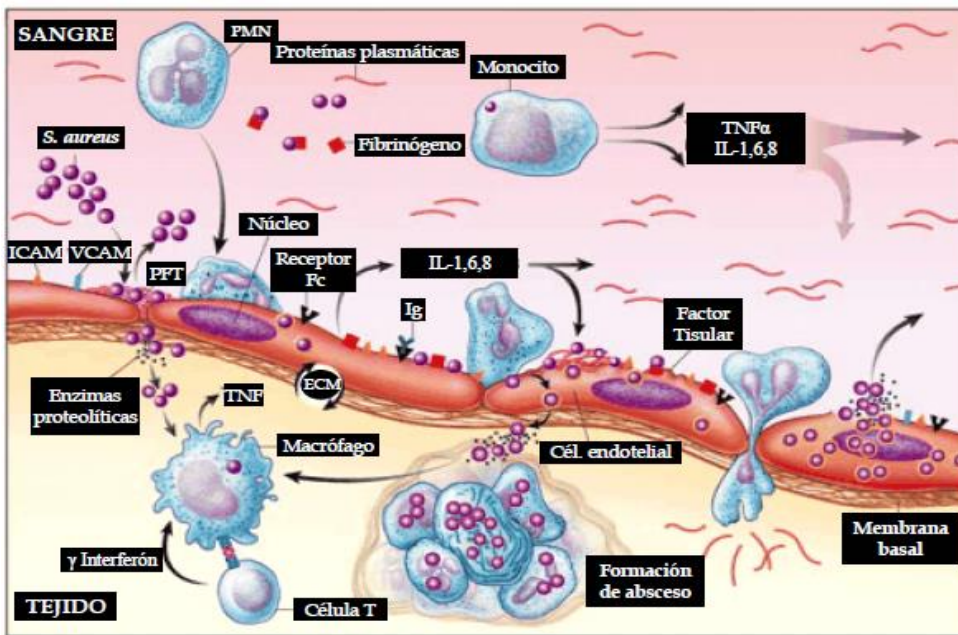
La célula endotelial juega un papel clave en la infección sistémica ya que *Staphylococcus aureus* tiene marcada afección por la célula endotelial, uniéndose firmemente a través de interacciones entre la adhesina y los receptores; permitiendo la fagocitosis posterior de *S. aureus* por parte de la célula endotelial. Dentro de la célula endotelial *S. aureus* forma variantes de pequeña colonia que permitiría la supervivencia bacteriana facilitando la infección persistente o recurrente (50).

Las cepas de *Staphylococcus aureus* capaces de producir endocarditis son resistentes a las proteínas microbicidas plaquetarias y producen enzimas proteolíticas que facilitan la adhesión al tejido subyacente; MSCRAMM facilita la unión de *Staphylococcus aureus* al trombo adherido a la válvula dañada. Además, la invasión de la célula endotelial promueve la expresión de factor tisular que puede facilitar la formación de vegetaciones, lo que explicaría por qué *Staphylococcus aureus* es capaz de producir endocarditis aun en ausencia de daño valvular previo. Tras la fagocitosis, las células endoteliales expresan en su superficie receptores Fc y moléculas de adhesión como ICAM (intercellular adhesion molecules) y VCAM (vascular-cell adhesion molecules) y libera interleucinas como la IL1, IL6 y la IL8, facilitando la llegada de leucocitos al lugar de la infección. Tanto los macrófagos tisulares como los monocitos plasmáticos liberan IL1, IL6, IL8 y

Factor de necrosis tumoral α . La activación de los macrófagos se produce por la liberación de γ -Interferón por los linfocitos T. Estas citoquinas contribuyen a las manifestaciones del síndrome séptico que acompañan a la bacteriemia por *Staphylococcus aureus* (42).

El mecanismo fisiopatológico de la invasión tisular por *Staphylococcus aureus* se explica en la siguiente figura:

Figura 4. Patogénesis de la invasión tisular por *S. aureus*.



Tomado de Lowy FD (52). ICAM: intercellular adhesion molecules; VCAM: vascular-cell adhesion molecules; PMN: polimorfonuclear; TNF: Factor de necrosis tumoral; IL: Interleukinas; Ig: Inmunoglobulinas; Cel: célula; PTF: trombo de plaquetas y fibrina; ECM: matriz extracelular.

El mecanismo de defensa fundamental del huésped es el leucocito. La expresión de moléculas de adhesión en las células endoteliales facilita la llegada de leucocitos al lugar de la infección, con liberación de diferentes citoquinas en el torrente sanguíneo que posteriormente migran a los tejidos inflamados (43). Las células endoteliales infectadas producen, además, moléculas de adhesión tipo 1 (CD54), moléculas de adhesión vascular tipo 1 (CD106) y moléculas de clase I del Complejo Mayor de Histocompatibilidad (MHC). Aunque in vitro los anticuerpos

han demostrado facilitar la fagocitosis, su papel in vivo es mas dudoso. De hecho, los títulos de anticuerpos frente a *Staphylococcus aureus* no se correlacionan con protección frente a la infección excepto en el caso del síndrome del shock tóxico estafilocócico (42, 44).

S. aureus produce además una serie de exoenzimas, proteínas de membrana (hemolisinas y leucocidinas) y toxinas.

Entre las enzimas destaca la catalasa que se encarga de desdoblar el peróxido de hidrógeno, tóxico para el microorganismo, en agua y oxígeno. La coagulasa convierte el fibrinógeno en fibrina, lo que produciría una capa de fibrina en el absceso estafilocócico protegiendo de la fagocitosis. La hialuronidasa hidroliza el ácido hialurónico de la matriz del tejido conectivo y la penicilinasasa hidroliza el anillo β -lactámico, inactivando la penicilina (45).

Algunas cepas de *Staphylococcus aureus* son capaces de producir proteínas extracelulares como las hemolisinas, nominadas como α , β , γ y δ . Son capaces de lisar los eritrocitos y otras células eucariotas del hospedador. La α -hemolisina es la mejor estudiada de este grupo, interviniendo en el desarrollo de edema como consecuencia de los cambios de permeabilidad celular. Se ha visto que tiene un papel muy importante en la producción de endocarditis experimental. Un 5-10% de las cepas son productoras de toxinas exfoliativas, que producen el síndrome de la piel escaldada mediante la destrucción de los desmosomas del estrato granuloso de la epidermis, sin citólisis ni inflamación. Entre el 30 y el 50% de las cepas producen enterotoxinas. La toxina del síndrome del shock tóxico (TSST-1) actúa como un superantígeno induciendo la liberación de citosinas de macrófagos y linfocitos T.

La toxina mejor caracterizada es la leucocidina de Pantón-Valentine. Descrita en 1932 por Pantón y Valentine se englobaría dentro de los homólogos de las γ -hemolisinas. Sintetizada por un 2-3% de las cepas, induce la degranulación de los leucocitos polimorfonucleares y la liberación de mediadores de la inflamación. Esta toxina está codificada por los genes *lukS* y *lukF* y los productos de ambas pueden unirse entre ellos o con los componentes de la γ -hemolisina, produciendo estructuras quiméricas. Al igual que otras hemolisinas, la toxina de Pantón-

Valentine (PVL en inglés) está regulada por el gen *agr*, pero a diferencia de estas, PVL se codifica a través de un fago móvil (Φ SLT). La toxina se encuentra fuertemente asociada a las infecciones de piel y tejidos blandos así como a la neumonía necrotizante debido a la lisis de neutrófilos por parte de la PVL, suponiendo este ataque a la inmunidad celular una pieza clave de la infección (46). *Staphylococcus aureus* productores de PVL se asocian con forunculosis o casos de neumonía hemorrágica grave en adultos jóvenes o niños (37) así como en algunos brotes de infección cutánea relacionada con *S. aureus* meticilina resistente de adquisición comunitaria (CA-MRSA, de community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*) (48), aunque estas cepas raramente producen otro tipo de infecciones como endocarditis, osteomielitis o septicemia (47). Sin embargo, el papel de la leucocidina de Pantón-Valentine (PVL) en la agresividad de SAMR de adquisición comunitaria aun no está bien aclarado. En un estudio en modelo animal con ratones (49) se comparó la agresividad de cepas de CA-MRSA con PVL y sin PVL, obteniendo datos similares en los modelos de sepsis y de formación de abscesos; observando un comportamiento similar en neutrófilos humanos entre ambas cepas en cuanto a la lisis de neutrófilos y de supervivencia del patógeno tras la fagocitosis del mismo; por lo que los autores de este estudio concluyen que aunque PVL es un excelente marcador de cepas con el potencial de causar infecciones graves no debe ser el principal determinante de agresividad en las cepas USA300 y USA400, cepas predominantes entre los CAMRSA en Estados Unidos (49).

2.3.3 Mecanismo de resistencia al tratamiento.

La penicilina es hidrolizada por la 3-lactamasa, una proteasa que hidroliza este anillo lactámico. Actualmente, menos del 5% de las cepas de *Staphylococcus aureus* se mantienen sensibles a la penicilina. La resistencia a la meticilina confiere resistencia a todas las cefalosporinas y a todas las penicilinas-penicilinasas (como cloxacilina). Este alto nivel de resistencia requiere la presencia del gen *mecA*, que codifica para una proteína fijadora anómala de baja afinidad, la PBP-2a. Los genes *mecA* se originaron, probablemente, de diferentes especies de *Staphylococci*.

Aunque la mayoría de las cepas meticilin-resistentes derivan de un limitado número de clones, algunas han podido tener un origen policlonal, que sugeriría una transferencia horizontal de DNA del gen *mecA* (42).

Otros genes estafilococcicos como *bla* (que codifica para betalactamasas) y *fem* (que codifica para factores esenciales de resistencia a la meticilina) afectan a la expresión de resistencia a la meticilina. Por tanto, la expresión de resistencia a la meticilina es, a menudo, heterogénea y el porcentaje de bacterias que expresan fenotipos de resistencia varía en función de las condiciones ambientales (42).

El gen *mecA*, responsable de la resistencia a la meticilina, se encuentra localizado en una estructura genética móvil llamada, en inglés, staphylococcal cassette chromosome (SCC*mec*). La secuenciación de SCC*mec* de los SAMR permite identificar cinco subtipos diferentes (I-V) que varían en tamaño. La mayoría de los clones de SAMR de adquisición hospitalaria son del subtipo I, II o III SCC*mec*, con resistencia a múltiples antibióticos (50). Por el contrario, las cepas de SAMR de la comunidad tienen el subtipo IV SCC*mec* (41). Este subtipo, a diferencia de I, II y III, no tiene los mismos genes de multiresistencia a antibióticos, lo que le confiere la resistencia característica a meticilina y otros betalactámicos así como a la eritromicina, conservando la sensibilidad a fluoroquinolonas, clindamicina y cotrimoxazol (42).

Se considera que una cepa de *Staphylococcus aureus* es resistente a la meticilina cuando su concentración mínima inhibitoria (CMI) es igual o superior a 16 mg/L o cuando la CMI para oxacilina es igual o superior a 4 mg/L.

Otro aspecto de interés es la aparición de las primeras cepas aisladas en pacientes de susceptibilidad reducida a la vancomicina (con concentración mínima inhibitoria para vancomicina de 8 Tg/mL). El primer paciente con *S. aureus* con sensibilidad intermedia para vancomicina (VISA en inglés) o a glucopeptidos (GISA) fue descrito en Japón en 1997 (43), desde entonces han aparecido varios casos más, generalmente en pacientes sometidos a hemodiálisis con infecciones profundas o asociadas a material protésico con cursos prolongados de tratamiento con vancomicina (44). El mecanismo de resistencia es debido al incremento de la

síntesis de la pared celular y a alteraciones estructurales de la pared que limitan la llegada de vancomicina a los lugares responsables de la síntesis de la pared celular. En estas cepas no se han detectado los genes de resistencia vanA, vanB o vanC, responsables de la resistencia a los glucopeptidos de alto nivel observadas con los enterococos.

2.4 Epidemiología de la bacteriemia por *Staphylococcus aureus*.

La incidencia anual de infección invasiva por *S. aureus* es de 28,4 casos por cada 100.000 habitantes (45), datos similares, según el Center for Disease Control and Prevention (CDC), a los casos de infección invasiva neumocócica y entre 5 y 20 veces más frecuente que la enfermedad meningocócica invasiva o la infección por *Streptococcus* del grupo A (46).

2.4.1 General.

Las bacteriemias por *Staphylococcus aureus*, tanto hospitalaria como adquirida en la comunidad, han ido incrementándose sucesivamente en los últimos 25 años, coincidiendo con un aumento paralelo en el uso de dispositivos intravasculares (3, 47).

Las bacteriemias por *S. aureus* se han clasificado clásicamente en dos categorías: las adquiridas en el medio hospitalario o nosocomiales y aquellas que han sido adquiridas en la comunidad. Steinberg JP (47), en un estudio observacional hospitalario compara las bacteriemias hospitalarias y de la comunidad ocurridas en el periodo 1980-1983 y 1990-1993, habiéndose producido un incremento de 0,75 a 2,8 casos de bacteriemias nosocomiales por *S. aureus* por cada 1000 altas hospitalarias y de 0,84 a 2,43 en las adquiridas en la comunidad. En el periodo de 1990-1993 un 56% de las bacteriemias nosocomiales por *S. aureus* estuvieron asociadas a catéteres vasculares. Del mismo modo, han aumentado las bacteriemias por *Staphylococcus aureus* meticilin-resistentes (SAMR) que de ser una etiología excepcional pasaron a representar entre 1990-1993 el 18,5% y el 32% de las bacteriemias por *S. aureus* en la comunidad y nosocomial respectivamente. En Dinamarca la incidencia anual de bacteriemia por *S. aureus* se ha

incrementado desde 2,7 casos por 100.000 en 1960 a 19,2 casos por 100.000 en 1990, siendo el incremento de la incidencia más importante en los grupos de pacientes menores de un año y mayores de 50 años (38).

2.4.2 Estado de portador.

Los seres humanos son un reservorio natural de *Staphylococcus aureus*. Se estima que un 50% de los adultos sanos están colonizados en algún momento, siendo persistente en el 10-20% de las ocasiones (49, 69). Esta colonización conlleva un riesgo aumentado de infección por *Staphylococcus aureus* (30). Pacientes con diabetes mellitus tipo 1, adictos a drogas por vía parenteral, hemodiálisis, pacientes quirúrgicos y aquellos con virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) tienen especial riesgo de ser portadores nasales de *Staphylococcus aureus* (21, 22).

2.4.3 Bacteriemia comunitaria y adquirida en el hospital.

Clásicamente se ha definido la bacteriemia adquirida en el hospital como aquella en la que el hemocultivo positivo ocurre más allá de las primeras 48 horas del ingreso. Sin embargo esta clasificación se ha ido haciendo inexacta debido al cambio en el manejo del paciente, que aun sin estar ingresado en el hospital mantiene un contacto directo con el mismo, como sucede en las unidades de diálisis o en los hospitales de día o en instituciones de salud como residencias asistidas. Por tanto, actualmente, las bacteriemias que suceden en centros asistidos no hospitalarios se equiparan a aquellas que suceden en el hospital, debido a las enfermedades debilitantes subyacentes, a la alta proporción de las mismas asociadas a dispositivos como sondas urinarias o catéteres intravasculares y a la alta prevalencia de microorganismos multirresistentes en estas instituciones. Se considera que *S. aureus* supone el 20% de los casos de bacteriemia nosocomial (4). En comparación con la bacteriemia por *S. aureus* adquirida en la comunidad, estos pacientes tienden a ser mayores, con mayor comorbilidad y generalmente padecen alguno de los siguientes factores de riesgo: enfermedad respiratoria, ser portador de catéteres intravasculares o cirugía reciente. La

bacteriemia ocurre en el 50% de las infecciones graves por *S. aureus*. Prácticamente todos los pacientes con bacteriemia hospitalaria por *S. aureus* tienen algún factor predisponente como diabetes mellitus, medicación inmunosupresora o neoplasia.

La tasa de complicaciones metástasis es menor que en la adquirida en la comunidad, 20%, con una incidencia de endocarditis del 7% (37).

Se considera que *S. aureus* es una de las causas frecuentes de bacteriemia comunitaria (18% de los casos), por delante de *Escherichia coli* y de *Staphylococcus coagulasa negativo* (44). La presencia de una bacteriemia por *S. aureus* adquirida en la comunidad, particularmente en ausencia de un foco clínico evidente, es un marcador de riesgo de bacteriemia estafilocócica complicada, presentándose complicaciones metastásicas en un 40% de los casos (25). Esta tasa de complicaciones es especialmente notoria en el caso de endocarditis infecciosa, estimándose que su incidencia es tres veces mayor que en el grupo de las adquiridas en el hospital (26), con cifras que oscilan entre el 21 y el 60% (36, 37).

La mortalidad es similar en ambos grupos.

2.4.4 Bacteriemia por *Staphylococcus aureus* meticilin-resistente.

La resistencia a la meticilina en *S. aureus* viene definida por una concentración mínima inhibitoria (CMI) para la oxacilina mayor o igual a 4 µg/mL. Las cepas resistentes a la oxacilina o a la meticilina lo son también a todos los betalactámicos, incluyendo las cefalosporinas. Esta resistencia está mediada por el gen *mecA*, que codifica para una proteína fijadora anómala de baja afinidad, la PBP-2a, que permite que el microorganismo pueda desarrollarse en presencia de meticilina. La diseminación de la resistencia se produce por transmisión horizontal del gen *mecA* (48).

2.4.5 Epidemiología de la infección por *Staphylococcus aureus* meticilinresistente.

En los últimos años, se ha producido un incremento en la proporción de Infecciones debidas a cepas de *Staphylococcus aureus* resistentes a la meticilina (49,50). Este fenómeno, que surgió en los hospitales terciarios, se ha ido extendiendo a la comunidad (28).

Las cepas de SAMR asociadas con la comunidad (CA-MRSA, son las siglas en ingles) presentan un patrón molecular y de susceptibilidad a los antibióticos diferente a la de SAMR de adquisición nosocomial, aunque este último se puede extender fácilmente a la comunidad a través de contacto directo (38). Del mismo modo, CA-MRSA está emergiendo como una causa de infección nosocomial. En un estudio en Atlanta se demostró mediante técnicas de biología molecular que el genotipo MRSA USA300, causa predominante de infecciones por CA-MRSA en esa área, producía el 34% de las infecciones nosocomiales, siendo los factores de riesgo para la misma la adicción a drogas por vía parenteral (OR: 3,67; IC del 95%: 1,10-12,28) y las infecciones de piel y tejidos blandos (OR: 4,26; IC del 95%: 1,08-16,84) (33).

2.4.6 Infección nosocomial por *Staphylococcus aureus* meticilinresistente.

La incidencia en pacientes hospitalizados es muy variable, con prevalencias más altas en los Estados Unidos, Japón y en los países del sur de Europa (como Italia, Francia y España), con más del 30% (48).

Datos del National Nosocomial Infections Surveillance System entre 1987 y 1997 en las unidades de cuidados intensivos muestran un incremento del 20 al 45% en este periodo, con un incremento progresivo de las cepas que solo eran sensibles a vancomicina (del 22,8 al 56,2%) (15). En el estudio Surveillance and Control of Pathogens of Epidemiological Importance (SCOPE) se observó que la proporción de SAMR se ha incrementado desde el 22% en 1995 al 57% en 2001 (4). En el The Surveillance Network-USA (TSN), llevado a cabo en marzo de 2005 en pacientes en UCI, el 55% de *S. aureus* de pacientes en UCI eran resistentes a oxacilina, cifra que se elevaba al 59,2% en los pacientes hospitalizados no

ingresados en UCI (45).

2.4.7 Infección comunitaria por *Staphylococcus aureus* meticilinresistente.

La prevalencia de SAMR de la comunidad también ha ido aumentando en la última década. A pesar de que la gran mayoría de los casos de SAMR de la comunidad tienen como principal factor de riesgo el contacto previo con una institución sanitaria, existen casos esporádicos sin ninguna relación previa con instituciones sanitarias (36).

En un estudio retrospectivo en población infantil sin foco infeccioso evidente que compara el periodo de 1993-1995 con 1988-1990 se ha observado un aumento desde 10 a 259 casos por cada 100.000 ingresos (38). Este incremento se ha seguido manteniendo, de modo que en estudios posteriores que comparan el periodo de 1997-2002, SAMR supone del 12 al 29% de los casos de infección por *S.aureus* en adultos y del 35 al 50% en población infantil (33, 48). En un estudio posterior, que valora población adulta que acude a urgencias por una infección de piel y tejidos blandos, SAMR fue aislado en el lugar de la infección en el 50% de los casos, siendo el 76% de los SAMR de adquisición comunitaria, lo que supuso el 39% del total de los aislamientos (39).

En 2006 se presentó un estudio prospectivo diseñado para determinar la proporción de infecciones cutáneas y de tejidos blandos causadas por CA-MRSA en 384 pacientes. Del total de aislamientos de *S. aureus*, el 63% (244 de 389 aislamientos) se debieron a CA-MRSA, y de todos los aislamientos de *S. aureus* meticilin-resistente, el 87% fueron CA-MRSA. En los 175 casos en los que estuvo disponible la electroforesis en gel se confirmó CA-MRSA en el 91% de los casos, siendo la mayoría de ellos (99%) debidos al clon USA300. Este clon tiene la particularidad de codificar la leucocidina de Panton-Valentine, que característicamente presenta un patrón de resistencias predecibles a los betalactámicos y a la eritromicina pero que es sensible a la clindamicina, fluoroquinolonas y al cotrimoxazol. La alta prevalencia de este clon en infecciones cutáneas y de tejidos blandos en la comunidad debería, por tanto, guiar la elección de un régimen terapéutico empírico adecuado (29). Dado que no todos los

estudios presentan factores epidemiológicos ni de riesgo típicos que permitan distinguir entre CA-MRSA y *S. aureus* meticilin-sensible de la comunidad y que hasta el 60% de los casos de infección comunitaria por *S. aureus* se deben a CA-MRSA, algunos autores recomiendan iniciar un tratamiento empírico universal con cobertura frente a CA-MRSA (19).

Referido a las infecciones cutáneas por cepas de *Staphylococcus aureus* meticilin resistente de adquisición comunitaria (CA-MRSA) y cepas de *Staphylococcus aureus* meticilin-sensible adquiridas en la comunidad (CA-MSSA), un estudio prospectivo reciente sobre 207 pacientes concluye que las infecciones cutáneas por CA-MRSA no tienen peor pronóstico que las debidas a CA-MSSA, siendo el único predictor de mala evolución a los 30 días del alta hospitalaria la falta de drenaje de la infección cutánea (22).

2.4.8 Colonización por *Staphylococcus aureus* meticilin-resistente.

Se estima que la colonización en pacientes hospitalizados oscila entre el 0,2 y el 7,2%, siendo del 1-2% en la comunidad, aunque disminuye al 0,2% si se excluyen aquellos casos que han tenido contacto con instituciones sanitarias (33,35).

Las fosas nasales son el lugar que más frecuentemente se coloniza por SAMR. Se estima que un 20-30% de los pacientes portadores nasales de SAMR están colonizados en otras localizaciones como piel intacta, fundamentalmente manos, periné, ombligo en población pediátrica y axilas. Otras localizaciones que también pueden colonizarse serían las úlceras por decúbito, la herida quirúrgica, el esputo, el tracto gastrointestinal, la orina y los catéteres intravasculares (19, 26,37).

La duración de la colonización por SAMR adquirida en el medio hospitalario varía desde algunos días hasta años, estimándose una media de 40 meses (29).

Los factores de riesgo para la colonización hospitalaria por SAMR incluirían hospitalizaciones superiores a los 14 días, tratamiento previo con antibióticos, especialmente fluoroquinolonas y cefalosporinas, ingreso en la UCI, unidades de quemados o en hemodialisis, infección de la herida quirúrgica o contigüidad con

pacientes colonizados o infectados por SAMR (38).

Estudios más recientes señalan que el 7,3% de los pacientes que tienen colonización nasal al ingreso por SAMR, cifra que se eleva al 16,4% en caso de *S. aureus* meticilin-sensible. Los factores de riesgo para colonización por SAMR son el uso de antibióticos en los tres meses previos (OR: 2,5, IC del 95%: 1,2-5), hospitalización el año previo (OR: 4; IC del 95%: 2-8,2), diagnóstico de infección de piel o tejidos blandos (OR: 3,4; IC del 95%: 1,5-7,9) y la infección por VIH. De los casos de colonización por SAMR, el 30% pertenecen al genotipo USA300 de CAMRSA (49).

Si la población que se estudia presenta infección por el virus de la inmunodeficiencia humana, la incidencia de infección por SAMR se eleva de manera notoria, siendo el foco primario la infección cutánea en el 83% de los casos (60% de ellas comunitarias), siendo los factores de riesgo para la infección por CAMRSA una cifra de linfocitos CD4 menor de 50 células, una carga viral de más de 100.000 copias de RNA de VIH/ μ L y la ausencia de profilaxis con cotrimoxazol (10).

Sin embargo, el personal sanitario también puede encontrarse colonizado por SAMR. Del 3 al 5% del personal hospitalario es portador nasal de SAMR, si bien es cierto que la mayoría son portadores transitorios. El problema reside en aquellos que se encuentran colonizados por periodos prolongados de tiempo, ya que estos suponen un importante reservorio (11, 12).

2.4.9 Manifestaciones clínicas de *Staphylococcus aureus* meticilinresistente.

En un estudio prospectivo de cohortes se estudiaron 1100 infecciones por SAMR (32) para caracterizar la infección por CA-MRSA, comparándola con la infección por SAMR adquirida en el medio hospitalario. CA-MRSA supuso el 12% de las infecciones, siendo este subgrupo de pacientes más jóvenes y con mayor presencia de infecciones de piel y tejidos blandos (75 frente al 37% en los casos de SAMR de adquisición hospitalaria, con un Odds ratio de 4,25). Las cepas de CAMRSA presentaban, en la mayoría de los casos, genes que codificaban para la PVL, a diferencia de las cepas hospitalarias, lo que sugiere que la mayoría de los casos de CA-MRSA no se derivan del medio hospitalario.

Resumiendo, los pacientes con infecciones por *S. aureus* de adquisición comunitaria presentan, fundamentalmente, infecciones de piel y tejidos blandos (28, 32, 433) , aunque pueden presentar otros síndromes como neumonía necrotizante, fascitis necrotizante, endocarditis, osteomielitis, Síndrome de Waterhouse-Friderichsen y otitis (28, 32). La producción de la leucocidina de Panton-Valentine sería la responsable del desarrollo de la infección de piel y tejidos blandos así como de la neumonía necrotizante (42).

En los casos de SAMR de adquisición hospitalaria, la infección suele localizarse en la herida quirúrgica, piel, en forma de bacteriemia, de infecciones pulmonares y del tracto urinario.

2.4.10 Mortalidad debida a *Staphylococcus aureus* meticilin-resistente.

A pesar de que los estudios in vitro demuestran que no existe diferencia en la agresividad entre SAMR y SAMS (18), se admite que la mortalidad debida a SAMR es mayor que la producida por cepas sensibles de *Staphylococcus aureus* (9,13), aunque no todos los estudios muestran esta tendencia (14,17).

Un meta análisis reciente de 31 estudios publicados entre 1980 y 2000, demuestra un incremento en la mortalidad, una vez ajustada por la comorbilidad y el foco de la infección, en pacientes con infección por SAMR comparada con la que sucede en pacientes con cepas sensibles de *S. aureus* (OR: 1,93; IC del 95% de 1,54-2,42) (11). El problema que se plantea en muchos de los estudios de mortalidad es que el subgrupo de pacientes con SAMR tienen mayor índice de comorbilidad, lo que podría condicionar en parte estos resultados (9). Este problema trata de resolverse en el trabajo de Shurland (11), llevado a cabo con 438 pacientes, de los que 193 (44%) tienen SAMR; en este estudio, la tasa de mortalidad atribuida a *S. aureus* es del 26%, siendo mayor la mortalidad –una vez corregida por comorbilidad y excluidos los casos de neumonía- en el grupo de SAMR (OR: 1,8; IC del 95% de 1,2-3), no encontrándose diferencias cuando la mortalidad se debía a neumonía por *S. aureus* (OR: 0,5; IC del 95% de 0,2-1,1). Este Odds ratio de mortalidad ajustada es similar al descrito por otros autores como Melzer (10), si bien en este estudio la diferencia no fue significativa (IC del 95%

de la OR de 0,92-3,2).

Otro de los factores que se señalan como posible causa del incremento de la mortalidad en los pacientes con *S. aureus* meticilin-resistente es el retraso en el inicio del tratamiento adecuado para las cepas resistentes de *S. aureus*. Roghmann (118), en un estudio de cohortes retrospectivo analiza, en 128 pacientes, si el tratamiento antibiótico empírico ineficaz incrementa el riesgo de mortalidad relacionada con la bacteriemia por *S. aureus*. A pesar de que el 55% de los casos de SAMR reciben un tratamiento empírico inadecuado en las primeras 48 horas (frente al 2% en caso de *S. aureus* meticilin-sensible), la mortalidad no difiere entre los que reciben un tratamiento empírico correcto y los que no; si bien este estudio tiene escasa potencia para identificar diferencias ya que solo fallecen 12 pacientes. Sin embargo, estos resultados difieren de los presentados por Lodise (19) que examina 167 casos de bacteriemia por *S. aureus*, de los que 103 eran meticilinresistentes.

La infección por SAMR fue el predictor más importante para el retraso del tratamiento y este retraso supuso un incremento en la mortalidad relacionada con la infección (33,3 frente al 19,3%, con un Odds ratio de 3,8), así como un incremento en la estancia hospitalaria tras la bacteriemia (20,2 frente a 14 días) (19).

2.5 Bacteriemia por *Staphylococcus aureus* en poblaciones especiales.

2.5.1 Pacientes infectados con el Virus de la Inmunodeficiencia Humana.

Staphylococcus aureus es el agente más común en las bacteriemias de este grupo de pacientes (20).

Se estima que el 10% de los pacientes VIH positivo que ingresan en un hospital lo hacen por bacteriemia, siendo *S. aureus* el microorganismo aislado en el 31% de los casos, lo que supone una incidencia de 1,5 episodios por cada 100 p/a. SAMR supone el 40% de los aislamientos de *S. aureus*, siendo la mayoría nosocomiales (78%). El uso previo de betalactámicos, las hospitalizaciones previas recientes y un número bajo de CD4 en sangre periférica se consideran predictores de resistencia a la meticilina, si bien este fenómeno puede ser un factor de

confusión ya que implicaría una peor situación basal (121).

La mortalidad en caso de SAMR es mayor que la observada en los casos debidos a cepas meticilin-sensibles (34 frente al 11%), sin embargo, este factor de riesgo de mortalidad no se confirma en el estudio multivariante. Se consideran factores independientes de mortalidad por *S. aureus* una viremia elevada (VIH) y un score APACHE II mas alto (21).

2.5.2 Pacientes portadores de trasplante de órgano sólido.

Existe poca información publicada en este sentido y la mayoría en receptores de trasplantes hepáticos, aunque se pueden sacar algunas conclusiones importantes que pueden ayudar a manejar correctamente a este subgrupo de pacientes.

En primer lugar, ha ido cambiando la etiología de la infecciones bacterianas, adquiriendo mayor importancia las bacterias gram positivas (22, 23). En la actualidad, *Staphylococcus coagulasa negativo* supone casi el 40% de los casos de bacteriemia en los pacientes con trasplante hepático, oscilando el porcentaje de *Staphylococcus aureus* meticilin resistente entre el 45% en algunos hospitales americanos (24).

Las bacterias gram negativas suponen el 28,6% de las bacteriemias. La seronegatividad para citomegalovirus y la primoinfección por citomegalovirus constituyen un factor de riesgo para la presencia de *Staphylococcus aureus* meticilin-resistente (24).

La prevalencia de la bacteriemia en pacientes con trasplante hepático se situa en 29,4 episodios por cada 100 trasplantes (25), siendo la mayoría precoces (63% del total). Entre el 27 y el 39% de las bacteriemias son debidas a catéter venoso, representando el foco abdominal entre el 18 y el 33% del total (24, 25).

En los casos de *Staphylococcus aureus*, el origen de la bacteriemia permanece desconocido en el 28% de los casos, siendo el catéter responsable del 14% de los casos, el foco abdominal del 21,4% y el pulmón del 14% (24, 25).

La mortalidad cruda en el primer mes tras el diagnóstico de la bacteriemia

es del 21% (6,2 muertes por cada 100 trasplantes de hígado), siendo la única variable independiente de mortalidad, en algunos estudios clínicos, la bacteriemia causada por *S. aureus* (OR: 3; IC del 95% de 1,2-7) (24, 25). Se considera que la mortalidad en los primeros 30 días, en el grupo de SAMR, es del 21%, aunque alcanza el 86% en los pacientes con bacteriemia por neumonía o infección abdominal y es del 6% en las bacteriemias relacionadas con catéter (24, 25).

Otros dos aspectos de interés epidemiológico en el trasplante son que los portadores nasales de *Staphylococcus aureus* tienen más riesgo de desarrollar bacteriemia (24, 25) por lo que sería recomendable el screening pretrasplante en este grupo y que *Staphylococcus aureus* puede ser transferido en el órgano donado, por lo que se deberían obtener hemocultivos antes del trasplante si se considera indicado clínicamente (26).

2.5.3 Pacientes onco-hematológicos.

Los microorganismos gram positivos, especialmente *Staphylococcus coagulasa negativo* y *Streptococcus* del grupo viridans, son los agentes etiológicos predominantes en las infecciones en los pacientes oncológicos (27). *S. aureus* supone entre el 7 y el 11% de los aislamientos en los hemocultivos en población oncológica, siendo el catéter la causa más frecuente de bacteriemia (28, 29). *S. aureus* meticilin-resistente supone el 38% de los casos (28, 30) en población oncohematológica, alcanzando el 65% en los casos de adquisición nosocomial (30). El foco más frecuente de la infección son los catéteres vasculares (35- 42%) (29, 30). Del 33 al 40% de los pacientes presentan complicaciones sépticas derivadas de la infección (28, 30), de las que el 19% fueron intravasculares, siendo la más frecuente la tromboflebitis séptica (31). Para otros autores este porcentaje de complicaciones metastásicas es menor, situándose en el 14% (129). Los pacientes oncológicos presentaron más complicaciones intravasculares (OR: 5,47; IC del 95% de 1,11-27) y los hematológicos más complicaciones extravasculares (OR: 9,56; IC del 95% de 2,36-38,77) (128). Un 15% de los pacientes desarrollan endocarditis infecciosa, si bien este porcentaje

podría estar infradiagnosticado ya que en estos estudios no se utiliza ecocardiograma transesofágico. No existen diferencias en el porcentaje de complicaciones entre SAMR y SAMS, ni entre el inicio del tratamiento antibiótico eficaz en menos o más de 48 horas desde el inicio de la bacteriemia (28).

La positividad de los hemocultivos a las 72 horas se asocia con un incremento en la incidencia de endocarditis, de infección metastásica, de recidiva y de mortalidad relacionada (30).

Existe escasa información sobre la actitud a tomar en casos de bacteriemia por *S. aureus* debida a infección del catéter tipo Hickman. En un estudio llevado a cabo con 29 pacientes oncológicos con neutropenia febril (32), se intentó salvar el catéter en el 75% de las ocasiones, consiguiéndose en el 50% de ellas (14% en el caso de bacteriemia persistente y 65% en aquellos casos en los que el hemocultivo de control fue estéril). Si bien en este estudio no se utilizaron técnicas de bloqueo antibiótico del catéter.

La mortalidad global se sitúa en el 38% (130), aunque la atribuible oscila entre el 12% y el 15% en pacientes oncohematológicos no neutropénicos (28, 30). La mortalidad referida en el estudio de infección asociada al catéter tipo Hickman en pacientes con neutropenia febril fue muy superior, con una mortalidad global del 69% y una atribuida del 38% (32).

2.5.4 Pacientes en diálisis.

Los pacientes sometidos a hemodiálisis crónica tienen un riesgo especialmente elevado de presentar infecciones nosocomiales, con una incidencia de 9,1 por cada 1000 pacientes-día (muy superior a la del resto de pacientes hospitalizados, que se sitúa en torno al 3,8; con un riesgo relativo de 2,4) (33). La infección del tracto urinario es la más frecuente en este grupo, sumando un 47% de las infecciones.

Los pacientes en diálisis crónica presentan un riesgo especialmente elevado de presentar bacteriemia por *S. aureus*, con una incidencia anual del 4% (34). La incidencia de bacteriemia por *S. aureus* en pacientes en hemodiálisis con catéter tunelizados varía entre el 0,6 y el 7,7 por cada 1000 catéteres-día (35,38), más

elevada que la debida a la cateterización de una fistula arteriovenosa permanente, que se sitúa entre el 0,2 y el 0,5 por cada 1000 cateteres-día (38).

La mayoría de los pacientes se dializan por fistula arterio-venosa (60%), siendo el porcentaje de pacientes que solo se dializan por catéter de dos luces del 23% (139). En la mayoría de las ocasiones el origen de la bacteriemia por *S. aureus* es el catéter (hasta en un 88% de los casos) (40) y hasta el 45% de los pacientes presentan complicaciones (41), como la presencia de endocarditis infecciosa u osteomielitis (12-17% y 5,7% de los pacientes, respectivamente) (41, 42). Estas complicaciones conllevan una mortalidad muy superior a la que presentan pacientes sin enfermedad renal terminal. Así, la mortalidad estimada para la endocarditis por *S. aureus* en pacientes en hemodialisis es del 47-65%, superior al 25-47% que presentan los pacientes sin fallo renal (39).

S. aureus oxacilin-resistente supone el 33% de los aislamientos.

Debido al incremento de cepas de SAMR entre los pacientes sometidos a diálisis y la sencilla dosificación, se ha considerado la vancomicina como un tratamiento empírico para infecciones bacteriemias en estos pacientes, incluso entre los SAMS, a pesar de una eficacia menor en SAMS demostrada in vitro (43) y en algunos estudios clínicos (44, 45). Así, en un estudio llevado a cabo en pacientes en hemodiálisis con bacteriemia por *S. aureus* meticilin-sensible (40) el fallo en el tratamiento a las 12 semanas fue del 31,2% en los pacientes tratados con vancomicina frente al 13% en aquellos tratados con cloxacilina, siendo factores independientes de fallo del tratamiento el uso de vancomicina (OR: 3,53; IC del 95 de 1,15- 13,45) y la no retirada del catéter infectado (OR: 4,99; IC del 95% de 1,89- 13,76). Otros estudios aportan datos similares con el uso de vancomicina cuando evalúan la recurrencia (19,5 frente al 7,1% en el grupo no tratado con glicopeptidos. (41). La mortalidad global en este grupo de pacientes es del 19% con una mortalidad directa atribuida a *S. aureus* del 10,5% (42).

2.5.5 Adictos a drogas por vía parenteral .

La consecuencia más habitual en los pacientes usuarios de drogas intravenosas que sufren una bacteriemia por *S. aureus* es la endocarditis infecciosa. *S. aureus* es el agente del

70% de las endocarditis infecciosas de este subgrupo de pacientes.

Característicamente, la mortalidad es menor que en el resto de pacientes, oscilando entre el 2 y el 7% de los casos (46, 47).

2.6 Factores de riesgo para la bacteriemia por *Staphylococcus aureus*.

Determinados grupos de pacientes tienen un riesgo aumentado de padecer una infección por *S. aureus*. En un estudio epidemiológico en población general (45), el mayor factor de riesgo para infección invasiva por *S. aureus* fue estar sometido a un programa de hemodiálisis (riesgo relativo (RR) de 257; intervalo de confianza (IC) del 95%: 161-393), seguido de diálisis peritoneal (RR de 150), padecer infección por VIH (RR de 23), ser adicto a drogas por vía parenteral (RR de 10), ser alcohólico (RR de 8) y ser diabético (RR de 7) (35).

Otros factores predisponentes de interés son los defectos quimiotácticos y de fagocitosis. Entre los quimiotácticos destacan los Síndromes de Job, Chediak-Higashi, Wiskott-Aldrich y Down; entre los adquiridos destacan los asociados a la artritis reumatoide y a la cetoacidosis diabética. Entre los defectos de opsonización destacan las diferentes hipogammaglobulinemias y los defectos del complemento (48). Sin embargo, uno de los factores independientes más importantes es el estado de portador crónico nasal (49, 50).

2.6.1 Catéteres intravenosos.

La presencia de un catéter venoso central se ha identificado como el factor de riesgo más importante para el desarrollo de bacteriemia por *S. aureus* (41).

En algunos trabajos el 56% de las bacteriemias nosocomiales por *S. aureus*

han sido relacionadas con el uso de catéteres intravasculares en el periodo comprendido entre 1990 y 1993 (47).

2.6.2 Portadores nasales de *Staphylococcus aureus*.

Aproximadamente un 20% de la población sana es portadora nasal permanente de *Staphylococcus aureus*, 60% son portadores intermitentes y el otro 20% no son portadores (49, 50). La colonización nasal de los recién nacidos es muy elevada aunque va descendiendo posteriormente con la edad (63,8% en el primer mes de vida, 28,2% a los seis meses de vida) (25,42). La colonización nasal por *S. aureus* es más frecuente en pacientes en hemodiálisis y en adictos a drogas por vía parenteral (41).

El papel jugado por la colonización nasal fue evaluado en un estudio prospectivo en 14.000 pacientes no sometidos a cirugía y no bacteriémicos al ingreso en el hospital (13). La bacteriemia nosocomial por *S. aureus* fue tres veces más frecuente en los portadores nasales que en los no portadores (1,2 frente al 0,4%) y el estudio genotípico demostró que el 80% de las cepas que produjeron bacteriemia en el grupo de los portadores nasales fue endógena.

Este hecho parece más llamativo en aquellos casos debidos a *S. aureus* meticilin-resistente, como se ha visto en un estudio prospectivo llevado a cabo en 758 pacientes que analizaba la colonización nasal por SAMR y el riesgo de infección posterior por la misma cepa (33). El 3,4% estaban colonizados al ingreso, sumándose un 3% más durante la hospitalización, con una infección posterior (analizándose el primer año de seguimiento) del 25%. Este porcentaje fue mucho mayor que en los casos debidos a cepas de *S. aureus* meticilin-sensibles o que no estaban colonizados (1,5 y 2% respectivamente).

La desinfección local es muy efectiva en la descolonización nasal de los portadores. Se utiliza Mupirocina al 2% cada 8 horas entre 5 y 7 días. Este antibiótico tópico es activo frente a las bacterias gram positivas, incluidas SAMS y SAMR.

2.6.3 Otros factores de riesgo.

La combinación de altas tasas de colonización cutánea por *S. aureus* y la utilización de material de inyección venosa no estéril hace que los adictos a drogas por vía parenteral tengan un riesgo elevado de padecer bacteriemias por *S. aureus*. Además, un tercio de estos pacientes son portadores nasales de *S. aureus*.

2.7 Síndromes clínicos por *Staphylococcus aureus*.

S. aureus es una causa creciente de infección adquirida en la comunidad y la primera causa de infección nosocomial, junto con *Staphylococcus* coagulasa negativo. Dentro de las nosocomiales supondría el 28% de las infecciones del lecho quirúrgico (15). Además, como causa de neumonía nosocomial ha aumentado en los últimos años desde el 13% en el periodo de 1981 a 1986, hasta el 19% de 1990 a 1996 (45), situándose actualmente como agente etiológico en el 28% de las ocasiones (16). Dentro de las comunitarias, *S. aureus* supone menos del 10% de las neumonías, siendo frecuente en pacientes mayores de 75 años, en relación con brotes de infección respiratoria por virus influenza, en diabéticos y en alcohólicos (17, 18). Entre las infecciones de la comunidad son la primera causa de osteomielitis, entre el 50-70% de los casos, y la causa más frecuente de bacteriemia (15-23%) y de endocarditis (suponiendo más del 38% de los casos sobre válvula nativa, el 69% de los casos en adictos a drogas por vía parenteral y el 21 y 20% respectivamente de los casos de endocarditis sobre válvula protésica precoz y tardía) (19).

Una minoría de las infecciones locales o de las bacteriemias por *S. aureus* progresan a sepsis; siendo la edad avanzada, la inmunosupresión, la quimioterapia y los procedimientos diagnósticos o terapéuticos invasivos factores de riesgo reconocidos para la misma. La sepsis debida a *S. aureus* no se diferencia de la producida por bacilos gram-negativos, pudiendo progresar a fallo multiorganico, acidosis láctica y coagulación intravascular diseminada (160). Los niveles circulantes de interleucina 1 y 6, así como los niveles de factor de necrosis tumoral α se consideran predictores de la evolución (161).

La incidencia de endocarditis debida a *S. aureus* ha ido progresivamente aumentado, situándose en torno al 30% (12, 16). Afecta fundamentalmente a adictos a drogas por vía parenteral, portadores de válvulas protésicas y pacientes hospitalizados. Generalmente cursa con un rápido desarrollo de los síntomas como fiebre elevada, con frecuente afectación de válvulas nativas y con ausencia de signos sistémicos de embolización periférica. *S. aureus* es uno de los patógenos que más frecuentemente producen endocarditis sobre válvula protésica, siendo un catéter venoso la fuente más habitual de la bacteriemia, con una mortalidad global del 45% (16).

En los casos debidos al consumo de drogas por vía parenteral, las endocarditis suelen ser derechas, presentándose en pacientes más jóvenes, sin antecedentes de valvulopatía y con tasas de mortalidad menores; siendo peor el pronóstico en aquellos casos producidos en pacientes infectados con VIH (15). Si la endocarditis no está relacionada con el uso de drogas parenterales, la enfermedad suele ser izquierda, siendo los pacientes más mayores, con afectación valvular previa, con complicaciones embólicas en el 50% de los casos y con tasas de mortalidad más elevadas (del 20 al 40%) (14, 16).

2.7.1 Bacteriemia asociada a catéter.

Gran parte de las bacteriemias estafilocócicas están en relación con la presencia de catéteres (46), aunque la tasa de complicaciones (24%) y la mortalidad global (15%) son menores que en las bacteriemias no relacionadas con catéter (16).

El porcentaje de complicaciones varía entre el 11 y el 53% de los casos. Hasta un 31% de las bacteriemias sin evidencia de endocarditis presentan complicaciones metastásicas (13, 18). El subgrupo de pacientes que tras la retirada del catéter presenta fiebre o bacteriemia persistente más allá de 72 horas tiene mayor riesgo de desarrollar complicaciones (45). La incidencia de endocarditis en pacientes con bacteriemia por catéter oscila entre el 0 y el 18% si se atiende a parámetros clínicos. Sin embargo, con la utilización del ecocardiograma transesofágico, la incidencia asciende al 23%, aun a pesar de la ausencia de

sintomatología o imagen de endocarditis en el ecocardiograma transtoracico (43). Estudios necropsicos revelan la presencia de endocarditis por *S. aureus* no sospechada clínicamente en el 55% de las necropsias (65 de 119 casos) (16). La mortalidad, que se mantiene fija en los últimos años, oscila entre el 11 y el 43%. Los factores que se asocian a un incremento en la mortalidad son la edad superior a 50 años, un foco no erradicable de la infección y enfermedades subyacentes cardiológicas, neurológicas o respiratorias graves. El cambio en la puntuación del Acute Physiology and Chronic Health Evaluation (APACHE II) score desde el día previo a la bacteriemia es también un predictor de la evolución (17).

2.7.2 Infección osteoarticular.

La osteomielitis hematógena del niño se manifiesta como un cuadro febril con dolor en la metafisis del hueso afecto con hemocultivos positivos en el 50% de los casos; sin embargo, en los adultos, la afectación es más frecuente en la columna vertebral. La radiografía simple tarda entre 2 y 3 semanas en mostrar datos sugerentes de osteomielitis, siendo más precoz la gammagrafía con tecnecio o la resonancia magnética. La osteomielitis por contigüidad se produce como complicación de cirugía ortopédica o por traumatismo, cursando de manera subaguda con desarrollo de trayectos fistulosos.

Staphylococcus aureus es una causa frecuente de infección de prótesis articular, pudiendo manifestarse como un cuadro agudo con fiebre e inflamación local o como un cuadro indolente subagudo con aflojamiento del material protésico con desarrollo de luxaciones articulares.

Staphylococcus aureus es una de las causas más frecuentes de artritis aguda, siendo factores de riesgo para la misma la artritis reumatoide, la adicción a drogas por vía parenteral, los traumatismos penetrantes o la utilización sistémica o local de esteroides. Las articulaciones que más se afectan son la rodilla, seguida de la cadera, codo y hombro. Cursa con fiebre, impotencia funcional, dolor y derrame sinovial (50).

2.8 Pronóstico de la bacteriemia por *Staphylococcus aureus*.

Entre el 11 y el 53% de los pacientes con una bacteriemia por *Staphylococcus aureus* presentan algún tipo de complicación (16, 17).

La infección metastásica por *S. aureus* sucede en uno de cada tres pacientes con bacteriemia. *S. aureus* presenta una particular tendencia a metastatizar en diferentes localizaciones como hueso, articulaciones, riñones y pulmones (73, 168). Estos focos de infección secundaria son evidentes en las primeras 48-72 horas de la Infección en gran parte de los casos, aunque a veces puede tardarse semanas en reconocerlos. Estas colecciones supurativas constituyen un foco potencial de recurrencia.

2.8.1 Factores de riesgo para bacteriemia complicada.

2.8.1.1 Factores generales

Diferentes estudios prospectivos han tratado de identificar los predictores de complicaciones hematógenas derivadas de la bacteriemia por *Staphylococcus aureus* mediante análisis multivariantes. Así, para Fowler (11), en pacientes con bacteriemia relacionada con catéter, los factores de riesgo fueron la duración prolongada de los síntomas, la presencia de catéteres de larga duración así como la presencia de material protésico, la hemodiálisis y la presencia de *Staphylococcus aureus* meticilin-resistente. Estos hallazgos son similares a los de Khatib (17) que concluye que la posibilidad de complicaciones se incrementa con la duración de la bacteriemia (6,6%, 24% y 38% si la bacteriemia dura menos de 48 horas, 72 horas o más de 96 horas, respectivamente); siendo predictores de bacteriemia persistente la presencia de prótesis cardíacas, la infección endovascular, la infección metastásica, la diabetes mellitus y el tratamiento con vancomicina, no habiendo diferencias entre los *Staphylococcus aureus* meticilin-resistente y sensibles. Este riesgo de complicaciones parece mayor en aquel grupo de pacientes con bacteriemia de adquisición comunitaria (35, 47) sin que hasta el momento se haya llegado a una conclusión definitiva sobre este aspecto. Otro predictor potente de complicaciones es la ausencia de un foco clínico

de la infección, situación que se da en menos del 15% de los casos en la mayoría de los estudios (16). En el estudio de Lautenschlager (45), un 51% de los pacientes sin foco clínico evidente de la infección sufrieron complicaciones frente al 21% de los pacientes en que el foco estaba definido. Este porcentaje del 21% es similar al encontrado en población con bacteriemia por *Staphylococcus aureus* secundaria a catéter endovenoso, 24%, con una mortalidad cercana al 15% (16).

La presencia de un cuerpo extraño es otro factor de riesgo de complicaciones por *Staphylococcus aureus* (11). La infección suele suceder en el momento de la implantación, por contigüidad desde un foco infeccioso adyacente o por la infección secundaria a una bacteriemia. Una vez que la prótesis se infecta, el microorganismo desarrolla una serie de cambios estructurales que lo hacen altamente resistente a la acción de los antibióticos. Este fenómeno obliga en muchas ocasiones a la retirada de dicho material dado que la tasa de recurrencia, confirmada con técnicas moleculares, si se mantiene el cuerpo extraño infectado supera el 50% de los casos (17,19).

Sin embargo, las complicaciones también dependen del estado general del paciente, siendo mucho mayor en sujetos inmunosuprimidos, incluyendo aquellos infectados con el virus de la inmunodeficiencia humana (18), que además, presenta localizaciones atípicas en las recurrencias como pericarditis purulenta y abscesos hepáticos (18). Esta circunstancia desfavorable también se ha visto en los pacientes onco-hematológicos, donde la tasa de complicaciones afecta a un tercio de esta población (45). Además, algunos tratamientos como la interleukina-2 condicionan más riesgo de complicaciones (18).

El estado clínico del paciente evaluado mediante la escala APACHE II también es considerado como un factor predictor de complicaciones derivadas de la bacteriemia por *Staphylococcus aureus* (16, 17). Un incremento de 7 o más puntos tiene un valor predictivo positivo del 53 y del 83% para mortalidad y para complicaciones en el seguimiento, respectivamente (17).

Uno de los trabajos más interesantes es el realizado por Fowler en 2003 (18). Se trata de un estudio observacional prospectivo de cohortes en el que se

siguen 12 semanas, tras el primer hemocultivo positivo, a 724 pacientes con bacteriemia por *Staphylococcus aureus*. Se define como complicación la presencia de muerte, recurrencia o infección metastásica. En este trabajo, un 43% de los pacientes presentaron una bacteriemia complicada, siendo el predictor más potente la presencia de hemocultivos positivos a las 48-96 horas (odds ratio (OR) de 5,58 con un intervalo de confianza al 95% (IC) de 3,93-7,95), seguido de la adquisición comunitaria (OR: 3,1; IC 95% de 1,96-4,87), fiebre persistente más allá de 72 horas (OR: 2,23; IC 95% de 1,55-3,12) y de signos cutáneos que sugieran infección (OR: 2,04; IC 95% de 1,3-3,18). Este modelo, con un poder predictivo del 76%, asigna una probabilidad de tener bacteriemia complicada del 16% en ausencia de estos cuatro factores, mientras que la probabilidad asciende al 90% en aquellos que tuvieran los cuatro factores. La persistencia de la fiebre y de los hemocultivos positivos también se han confirmado como factores de riesgo en otros estudios (45), así como la prolongación de los síntomas antes del diagnóstico (OR de 1,15 por cada día antes del diagnóstico; IC del 95% de 1,06-1,24) (17,23). Sin embargo, no solo la persistencia de la bacteriemia tiene implicaciones pronósticas, ya que la precocidad de la misma también se asocia a mayor riesgo de bacteriemia complicada. Estudios de regresión logística confirman que un crecimiento del primer hemocultivo menor de 14 horas es un factor independiente de infección endovascular, infección metastásica y de muerte directamente atribuible (14).

2.8.2 Importancia de la adecuación del tratamiento.

El retraso en el comienzo de un tratamiento antibiótico adecuado se ha asociado con un incremento de la mortalidad intrahospitalaria relacionada con la infección (10, 11, 19).

El tiempo en recibir un tratamiento adecuado es mayor en los pacientes con *S. aureus* meticilín-resistente (18). De hecho, un 42% los casos de *S. aureus* meticilín-resistente no reciben un tratamiento adecuado en las primeras 48 horas (un 22,3% recibió un betalactámico) en comparación con el 10% de los casos producidos por *S. aureus* meticilín-sensible (19), similar a otros estudios en

Unidades de Cuidados Intensivos que señalan un 32% para *S. aureus* meticilinoresistentes (18). Este retraso en el comienzo del tratamiento incrementa en 4 veces el riesgo de mortalidad relacionada con la bacteriemia por *S. aureus* (119). Datos similares se encontraron en otro estudio que analizó 342 pacientes con bacteriemia por *Staphylococcus aureus*. Un 34,5% de los casos en los que se aisló *S. aureus* meticilin-resistente recibieron de manera empírica un tratamiento inadecuado (betalactámico) y un 36,9% de los casos meticilin-sensibles recibieron un tratamiento empírico subóptimo con vancomicina, siendo además mayor el tiempo en recibir un tratamiento adecuado en el grupo de *S. aureus* meticilinresistente (25,5 horas frente a 9,6 horas; $p < 0.0005$), siendo mayor la mortalidad en el grupo que recibió una terapia inadecuada (35 frente al 20,9%; $p = 0.02$). Además, se vio que la vancomicina se asociaba, en el grupo meticilin-sensible, a un retraso en el aclaramiento de la bacteriemia (17). Aislados estudios retrospectivos, sin embargo, no han encontrado relación entre el retraso del inicio del tratamiento antibiótico adecuado con la supervivencia a largo plazo (16).

2.9 Clínica de la bacteriemia complicada por *Staphylococcus aureus*.

Prácticamente cualquier estructura anatómica puede verse afectada secundariamente tras una bacteriemia por *Staphylococcus aureus*. El problema principal es la dificultad que conlleva en la práctica clínica el diagnóstico de las mismas; de hecho, la endocarditis queda infra diagnosticada en un 17-32% de las ocasiones como se ha demostrado en diferentes series autopsias o mediante la utilización de ecocardiograma transesofágico (16, 19). Este hecho es similar al que se observa en los casos de osteomielitis vertebral o de absceso epidural secundarios a una bacteriemia por *Staphylococcus aureus*, en las que el 61 y el 57%, respectivamente quedan sin diagnosticar durante el ingreso (12, 19).

2.9.1 Endocarditis infecciosa.

La endocarditis infecciosa debida a *S. aureus* es una complicación frecuente de la bacteriemia, con una incidencia que oscila, según las series, entre el 0 y el 57% de las ocasiones (14), afectando más frecuentemente a los casos de adquisición comunitaria (16, 19) y a los pacientes sin foco clínico evidente (15, 16). La utilización del ecocardiograma transesofágico permite incrementar el porcentaje de diagnósticos de endocarditis secundario a bacteriemia hasta el 25%, comparado con un 7% en caso de utilización del ecocardiograma transtorácico (43).

Cuando la endocarditis complica la evolución de una bacteriemia por *Staphylococcus aureus*, esta es más agresiva que la debida a otros microorganismos.

En un estudio llevado a cabo en 194 pacientes con endocarditis infecciosa, la debida a *S. aureus* produjo más sepsis grave (39% frente a 6%), más fallo multiorgánico (29% frente al 10%), más eventos neurológicos adversos (18% frente al 8%) y mayor mortalidad (34% frente al 10%) (17).

El porcentaje de complicaciones neurológicas en pacientes con endocarditis sobre válvula nativa por *Staphylococcus aureus* oscila entre el 5 y el 51% (14,19).

La presencia de una válvula cardíaca protésica incrementa aún más el riesgo de presentar una bacteriemia complicada. Así, en presencia de una válvula protésica, la incidencia de endocarditis secundaria a una bacteriemia se sitúa en el 44-50% (20,21). Este porcentaje es superponible al encontrado en un único estudio prospectivo con 33 pacientes portadores de marcapasos o desfibriladores (22).

El porcentaje de complicaciones intracardiacas en pacientes con endocarditis por *Staphylococcus aureus* sobre válvula protésica se sitúa en el 60% (23), incluyendo abscesos miocárdicos, destrucción valvular y alteraciones de la conducción (24).

La complicación metastásica cardíaca por *Staphylococcus aureus* conlleva una mortalidad de entre el 20 y el 68%, especialmente entre pacientes no adictos a drogas por vía parenteral (35, 49)

2.9.2 Infección osteoarticular.

La presencia de cualquier material protésico es un factor de riesgo independiente de recidiva tardía de la infección por *S. aureus* con un riesgo estimado 18 veces superior a aquellos pacientes que no tienen material extraño (OR: 18,2; IC del 95% de 7,6-43,6) (17).

Por otra parte, cualquier material protésico infectado por *S. aureus* debe ser retirado siempre (18, 23), a pesar de que se han comunicado algunos resultados óptimos manteniendo prótesis ortopédicas infectadas en pacientes seleccionados (10).

En adultos, la osteomielitis hematógena por *Staphylococcus aureus*, que ha ido aumentando su incidencia en los últimos años, se localiza fundamentalmente a nivel de la columna vertebral (11). Se considera que son factores de riesgo para el padecimiento de la misma la edad avanzada, la adquisición comunitaria de la infección y la ausencia de un foco clínico infeccioso evidente en la infección primaria (11). Típicamente, este grupo de pacientes presentan tasas de recurrencia de hasta el 35% (15), muy superiores a las vistas en población general. La artritis séptica es otra de las complicaciones asociadas a la bacteriemia por *S. aureus*, debido a que las articulaciones son una localización muy frecuente de infecciones por diseminación hematógena dado que la sinovial articular es un espacio muy vascularizado sin membrana basal. Se considera que el 10% de las bacteriemias por *S. aureus* se complican con una artritis infecciosa (50), porcentaje muy superior al que se describe en estudios previos que lo situaban en el 0,6 y 3% en los años 1959-1968 y 1984-1988, respectivamente (11). Generalmente afecta a una sola articulación, siendo más frecuente la implicación de la rodilla (12), aunque en los ADVP la localización puede ser más variada, afectando a articulaciones como la sacro iliaca y la esternoclavicular. Se considera que existe un riesgo aumentado de afectación articular en pacientes que reciben inmunosupresores, así como en casos de artritis reumatoide; en este último grupo, el 40% de las infecciones de prótesis articulares son debidas a *S. aureus* (13).

2.9.3 Otras localizaciones metastásicas.

Los usuarios de drogas intravenosas, por el desarrollo de endocarditis derecha, tienen afectación pulmonar más frecuentemente. Cursan con dolor pleurítico y nódulos pulmonares

múltiples con tendencia a la cavitación. La mortalidad, en estos casos, es inferior al 10%. Sin embargo, cuando la bacteriemia es secundaria a una neumonía estafilocócica, esta suele ser nosocomial (el 27% de las neumonías nosocomiales se deben a *S. aureus* (21) y con una mortalidad muy elevada, cercana al 80% (15).

Los abscesos esplénicos son infrecuentes y suelen cursar sin dolor abdominal ni esplenomegalia, debiendo ser sospechados en casos de fiebre o bacteriemia mantenida a pesar de un tratamiento correcto (21).

La tromboflebitis es otra de las complicaciones derivadas de la bacteriemia por catéter. Cursa con fiebre, bacteriemia mantenida y con signos locales de infección.

La bacteriemia por *Staphylococcus aureus* también se puede complicar con una meningitis (17, 18), siendo la causa del 27-34% de las meningitis por *S. aureus*, por detrás de las debidas a procesos neuroquirúrgicos.

2.9.4 Recurrencia de la infección.

A pesar de un tratamiento correcto, *S. aureus* tiene un elevado riesgo de recurrencia, que se sitúa en el 5- 17%, a pesar de una aparente respuesta inicial adecuada (44, 45). La recurrencia de la infección puede deberse a una reinfección o a la recidiva de una infección previa, siendo la recidiva más frecuente (79% de los casos) y más precoz (36 frente a 100 días) (44). En general, los factores de riesgo de recurrencia incluirían los siguientes: presencia previa de endocarditis (14, 16, 22, 26), complicaciones sépticas a distancia (16, 19, 21) y ciclos cortos de tratamiento antibiótico intravenoso (menores de 10 días) (44, 45).

Para Kreisel, los factores de riesgo independientes para la recurrencia de la infección por *Staphylococcus aureus*, en un estudio retrospectivo llevado a cabo con

397 pacientes, fueron la infección por VIH (OR de 4,59; IC del 95% de 1,61- 13,1), la diabetes mellitus (OR de 2,02, IC del 95% de 1,13- 3,61) y la infección por *Staphylococcus aureus* meticilin-resistente; no existiendo mayor recurrencia entre los que recibían menos de 14 días de tratamiento intravenoso para la bacteriemia no complicada (26). En el estudio retrospectivo de Johnson se señalan como factores independientes de recurrencia una bacteriemia mayor de 3 días, el tratamiento con vancomicina (independientemente de la susceptibilidad a la oxacilina) y la presencia previa de una endocarditis (22).

La Importancia de la adecuación del tratamiento en la recurrencia de la infección por *Staphylococcus aureus*.

La frecuencia de complicaciones derivadas de la bacteriemia por *Staphylococcus aureus* y la duración óptima del tratamiento de la bacteriemia por siguen siendo objeto de controversia, por lo que la duración adecuada del tratamiento va estrechamente ligada a la presencia de complicaciones, fundamentalmente endocarditis.

En el pasado, se consideraba necesario ciclos de tratamiento de un mes en las bacteriemias por catéter debido al riesgo de endocarditis (40, 41). Sin embargo, trabajos posteriores intentaron demostrar que las bacteriemias nosocomiales, como las debidas a catéter, tenían un riesgo mínimo de desarrollar endocarditis (37), por lo que empezaron a recomendarse ciclos más cortos, reflejándose así en las guías clínicas del tratamiento de bacteriemias secundarias a catéteres intravenosos (41). Sin embargo, diferentes datos publicados indican que ciclos más cortos, de 10- 14 días, como tratamiento de las bacteriemias no complicadas podrían ser suficientes para la prevención de complicaciones tardías (44, 45, 46, 14,26) siendo necesario prolongar estos tratamientos a 4 u 8 semanas en caso de infección complicada (41, 131, 176).

Para algunos autores (43), el 23% de los pacientes con bacteriemia por catéter presentan endocarditis al realizar un ecocardiograma transesofágico, que obligaría a prolongar el tratamiento hasta las 4 semanas, considerando esta técnica coste-eficaz. Sin embargo, series posteriores (40) que estudiaron pacientes con

bacteriemia por catéter presentan porcentajes de endocarditis del 3,5%, todas ellas diagnosticadas durante la bacteriemia por criterios clínicos, sin recidiva en ninguno de los casos de bacteriemia no complicada por catéter tratada entre 10 y 14 días, por lo que no consideran necesaria la realización rutinaria de un ecocardiograma transesofágico (40). En lo que si parece existir consenso es en que ciclos de tratamiento menores de 10 días en las bacteriemias no complicadas se asocian a mas porcentaje de recurrencia, por lo que menos de 10 días se considera siempre un tratamiento suboptimo (10).

El antibiótico pautado tambien tiene importancia. El tratamiento con vancomicina en lugar de penicilinas semisinteticas se ha demostrado como factor de riesgo independiente para la recurrencia de la infeccion (46, 23).

Hallazgos similares encuentra Chang con respecto a la vancomicina (OR para recurrencia de 6,5; IC del 95% de 1- 52,8), de hecho, en el grupo de pacientes con bacteriemia por *Staphylococcus aureus* meticilin-sensible, un 19% de los tratados con vancomicina presento fallo del tratamiento (bacteriemia persistente o recidiva) frente a ninguno de los que recibió nafcilina (14).

Mucha menor informacion existe sobre la dosis del tratamiento antibiótico y la posibilidad de recurrencia, así, en un estudio, una dosis de penicilina/penicilinas (cloxacilina) menor de 4 gramos diarios se asocia con mayor tasa de recurrencia (OR de 3,9; IC del 95% de 1,6- 10) (15).

2.10 Mortalidad.

Aproximadamente un 15-30% de los pacientes con bacteriemia nosocomial por *S. aureus* fallecen en el hospital (15, 35). En los casos secundarios a catéter endovascular la tasa de mortalidad se sitúa en torno al 20% (45). Sin embargo, en pacientes oncológicos, la mortalidad puede alcanzar el 38%(13).

Diferentes factores de riesgo se han señalado como predictores de mortalidad en diferentes estudios. Entre todos ellos, hay una serie de variables que tienden a presentarse de manera constante como son la ausencia de un foco clínico evidente o erradicable (16, 19, 24), los grupos etarios mayores

(16,18,32) y la aparición de sepsis grave (18, 19, 27). Otros, como la resistencia a la meticilina (11,14, 17, 25, 28), la administración de un tratamiento antibiótico empírico inadecuado (11, 18) y la adquisición hospitalaria de la infección (15, 22) tienden a aparecer en muchos de los estudios, aunque de manera más inconstante y con resultados contradictorios. La presencia de comorbilidad, el tiempo de positividad de los hemocultivos menor de 12 horas o la presencia de *S. aureus* meticilin-resistente en los hemocultivos han sido identificados como factores de riesgo de mortalidad intrahospitalaria (28). Sin embargo la comorbilidad puede alterar los riesgos de mortalidad si no son controlados correctamente en los análisis estadísticos, por lo que tienden a utilizarse índices como el ponderado de Charlson (29). Utilizando el índice de Charlson, Lesens analiza 166 pacientes, concluyendo que este índice es un buen predictor de mortalidad (OR de 3; IC del 95% de 1,3- 5,5), junto con el desarrollo de complicaciones agudas debidas a la infección por *Staphylococcus aureus* (como distres respiratorio, shock séptico) (OR de 8,9; IC del 95% de 4-19,7) y la edad (OR de 1,04; IC del 95% de 1,009- 1,07) (27).

En otro estudio retrospectivo llevado a cabo en 293 pacientes la mortalidad fue del 23,2%, no existiendo diferencias en función del tratamiento antibiótico pautado (vancomicina o betalactámicos) siendo los predictores de mortalidad a los 30 días la presencia de una puntuación en el acute physiology score (APS) –uno de los componentes del APACHE III- mayor de 60 (OR de 15,7; IC del 95% de 5,8- 49,8), el origen pulmonar de la bacteriemia (OR de 5,8; IC del 95% de 2,1-16,5) o que fuese de origen desconocido (OR de 4,1; IC del 95% de 1,9-9,4), la edad mayor de 65 años (OR de 2; IC del 95% de 1- 3,8) y la diabetes mellitus (OR de 2,4; IC del 95% de 1,2- 4,7) (24). Esta diferencia en la edad también se corrobora en el estudio de Mc Clelland, en el que se valora la mortalidad según diferentes grupos etarios, siendo del 29,7% en los más mayores, frente al 15% en el grupo de pacientes jóvenes, siendo la mortalidad atribuible del 14,5 y del 6,3% respectivamente con un OR de 2,3 (IC del 95% de 1,32- 3,7) (25).

Otros modelos predictivos señalan que las enfermedades tumorales (OR de 4,8; IC del 95% de 2,6-8,9), neumonía estafilocócica (OR de 3,6; IC del 95% de 1,2-

10,2), la edad mayor de 60 años (OR de 2,6; IC del 95% de 1,5- 4,5) y un foco desconocido de la infección (OR de 2,3, IC del 95% de 1,3- 4,1) son predictores de mortalidad (16).

El alcoholismo (OR de 11,7; IC del 95% de 3,5- 39,7), la inmunosupresión (OR de 4,1; IC del 95% de 1,5- 11,3), el fallo renal agudo (OR de 4,9; IC del 95% de 2,1- 11,9) y la hemodiálisis (OR de 6,5; IC del 95% de 1,2-34) se han señalado únicamente en un estudio como factores predictores de mortalidad (23,31). En este estudio fueron factores predictores de mortalidad, además, la edad y el shock séptico.

La bacteriemia complicada se asocia a una mayor mortalidad, con tasas que se sitúan en el 37% tanto en SAMR como en SAMS, muy superiores a las que se producen en casos no complicados, tanto para SAMR (10%), como SAMS (3%) (23).

Menor información existe sobre la dosis del tratamiento antibiótico y la mortalidad, así, en un estudio, una dosis de penicilina-penicilinasa (cloxacilina) menor de 4 gramos diarios para el tratamiento de la bacteriemia por *Staphylococcus aureus*, se asoció con mayor porcentaje de muertes (OR de 3,7; IC del 95% de 1,3- 11) (48).

III. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La bacteriemia es por sí sola la manifestación mejor descrita de la infección por *S aureus*; múltiples estudios tienen documentada la prevalencia, pronóstico y desenlace de la bacteriemia por *S aureus* en las regiones industrializadas a nivel mundial, en donde el rango de incidencia es de 10-30 casos por 100, 000 personas anualmente.

En la era pre antibiótica la tasa de letalidad por bacteriemia por *S aureus* fue mayor a 80%. Posterior a la introducción de la penicilina para tratamiento de bacteriemia por *S aureus* tuvo una inmediata y notable reducción la mortalidad asociada, variando de 15-50% en las últimas décadas; existiendo variables bien documentadas que pueden tener impacto directo en la mortalidad tales como el sitio primario de infección (teniendo a endocarditis infecciosa (25-60%), infecciones pulmonares (39-67%), infección de tejidos blandos (15-17%), relacionadas a catéter (7-21%) e infecciones urinarias (10%) como los principales En 22-48% de las bacteriemias no se identifica el foco primario); comorbilidades (Ej Diabetes mellitus, insuficiencia renal, Infección por VIH, enfermedades reumatológicas y oncológicas), algunas características demográficas y aquellas relacionadas directamente con el desarrollo tecnológico (Ej dispositivos intravasculares, marcapasos/desfibriladores). Otro factor se encuentra relacionado a la presencia cada vez más frecuente de cepas resistentes a metilina e incluso a vancomicina, tanto su variante nosocomial y comunitaria, lo cual condiciona inadecuada cobertura empírica con todas las implicaciones que esto conlleva.

En el Hospital General de México las bacteriemias son la cuarta causa de infección nosocomial y *Staphylococcus aureus* la principal etiología (Vigilancia epidemiológica del Hospital General de México); y hasta el momento no se han establecido las características demográficas, comorbilidades y factores de riesgo que influyen con el comportamiento y desenlace final de esta patología. El conocer

estos factores nos permitirá tomar acciones para prevenir y mejorar la calidad de atención en los pacientes.

Lo anteriormente mencionado motiva la siguiente pregunta:

¿Cuáles son las características clínicas y demográficas de los pacientes que desarrollan bacteriemia por S aureus en el hospital General de México y cuál es su asociación con mortalidad?

IV. JUSTIFICACIÓN

El advenimiento de nuevas técnicas diagnósticas y terapéuticas invasivas han condicionado un incremento de la calidad de vida y de la supervivencia de la población. Sin embargo, este desarrollo técnico va de la mano con un incremento en la morbimortalidad por complicaciones infecciosas asociadas.

Dentro de estas complicaciones se encuentra la bacteriemia, que en la actualidad tiene un impacto importante sobre los sistemas de salud. *S aureus*, hoy en día constituye unas de las principales etiologías identificadas en bacteriemia con adquisición comunitaria y la principal causa de bacteriemia nosocomial. Los factores de virulencia y los mecanismos de resistencia antimicrobiana de *S aureus*, han complicado el manejo en cuanto a su erradicación definitiva y a la aparición de complicaciones asociadas a la siembra en sitios distantes del foco primario, con el consecuente incremento en morbimormortalidad.

Durante la última década se han realizado una serie de estudios que tratan de identificar los factores de riesgo relacionados en forma directa o indirecta con la mortalidad asociada a bacteriemia por *S aureus*, todo con la intención de identificar aquellos factores modificables para la prevención, dada la alta mortalidad y el costo asociado a esta patológica.

El Hospital General De México, es un hospital de tercer nivel, el cual cuenta con 937 camas censables y 258 no censables, dando un total de 1 195 camas hospitalarias, 9 quirófanos, 4 salas de expulsión de parto, 33 mesas quirúrgicas, 15 centrales de esterilización y equipo, 9 salas de terapia intensiva y 57 camas de recuperación. En donde el entendimiento e identificación de los factores asociados con desenlace fatal por bacteriemia por *S aureus*, en nuestra población no ha sido establecida, por lo que la necesidad de realizar un estudio que proporcione información real de estos factores nuestro medio, que permita adoptar una actitud terapéutica y de vigilancia adecuada, así como una corrección de aquellas prácticas o factores que condicionan este incremento del riesgo.

V. OBJETIVOS

Primario

Establecer el porcentaje de mortalidad en pacientes con bacteriemia por *S aureus* en el Hospital General De México.

Secundarios

Establecer las características demográficas de pacientes con bacteriemia por *S aureus* en el HGM.

Identificar los focos primarios que llevan a bacteriemia por *S. aureus*

Identificar las principales comorbilidades asociadas a bacteriemia por *S. aureus*

Identificar las complicaciones asociadas a bacteriemia por *S. aureus*

Determinar el porcentaje de cepas *S aureus* meticilino resistente asociados a bacteriemia en el Hospital General de México.

VI. MATERIAL Y MÉTODOS.

Tipo y diseño del estudio: Estudio retrospectivo, descriptivo, analítico.

Lugar: Servicios clínicos y quirúrgicos del Hospital General De México.

Población de estudio: Pacientes adultos (> o igual a 18^a) con aislamiento microbiológico de *S aureus* en hemocultivo(s) central o periférico, en el Hospital General De México, en un periodo establecido de 1^a.

Criterios de inclusión:

Todos los pacientes mayores de 18 años con aislamiento de *S aureus*, en hemocultivo, con datos de síndrome infeccioso, en el periodo comprendido entre el 1 mayo 2014 – 1 mayo 2015 en el Hospital General De México.

Criterios de exclusión:

Pacientes menores de 18 años.

Pacientes con más de 1 patógeno aislado en el hemocultivo.

Pacientes con aislamiento bacteriológico de *S aureus*, sin datos clínicos de síndrome infeccioso.

Pacientes con información incompleta en expediente clínico.

Procedimiento

1. Se obtuvo una relación de los aislamientos en hemocultivos de *S aureus* registrados en la base de datos del servicio de microbiología del HGM.
2. Detección de los casos reclutables acorde a los criterios de inclusión/exclusión. Para la obtención de los datos se realizó una revisión sistemática de los expedientes Clínicos, y de los archivos la red de información del Servicio de laboratorio de Microbiología del Hospital General de México.

3. Registro de información de los datos requeridos acorde a formato de recolección.
4. Vaciamiento de la información en formato de sistema estadístico SPSS.

Variables

Dependientes. Estancia hospitalaria, SAMR.

Independientes. Edad, género, comorbilidades previas, servicio de hospitalización, foco primario, complicaciones, mortalidad.

Definición operacional de variables.

VARIABLE	DEFINICIÓN	TIPO DE VARIABLE	VALORES DE VARIABLE
Caso	Número consecutivo de caso	Cualitativa nominal	1-100
Edad	Tiempo transcurrido desde el nacimiento hasta el momento en que ingresa al protocolo de estudio	Cuantitativo	Años
Expediente	Número asignado por el hospital	Cualitativa nominal	Numérico
Género	Condición orgánica que distingue al hombre de la mujer	Nominal	Hombre (2) o Mujer (1)
Días de estancia Hospitalaria.	Cantidad de días que transcurren entre la fecha de ingreso y egreso.	Discontinua	Especificar días 1) 1-5 días 2) 6-10 días. 3) 11-15 días. 4) >15 días.
Servicio de ingreso	Servicio de asignación registrado en rotulo de hemocultivo.	Discontinua	Numérico.
Comorbilidades	Numero de las enfermedades presentes al momento del ingreso del paciente al protocolo.	Cualitativa nominal	Especificar 1 (1) 2 (2) 3 o más (3)
Mortalidad.	Egreso por defunción independiente a la causa consignada en el expediente clínico.	Cualitativa nominal	Especificar Si (1) o No (2)
Bacteriemia por S aureus	Aislamiento de S aureus en hemocultivo, con cuadro clínico de síndrome infeccioso.	Cualitativa nominal	Especificar Si (1) o No (2)
Diabetes Mellitus.	Diagnóstico previo o realizado durante la hospitalización de diabetes mellitus, consignada en expediente clínico.	Cualitativa nominal	Especificar Si (1) o No (2)
Insuficiencia cardiaca congestiva.	Diagnóstico previo o realizado durante la hospitalización de insuficiencia cardiaca consignada en el expediente clínico.	Cualitativa nominal	Especificar Si (1) o No (2)
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica.	Diagnóstico previo o realizado durante la hospitalización de EPOC consignada en el expediente clínico.	Cualitativa nominal	Especificar Si (1) o No (2)

Insuficiencia Hepática.	Diagnóstico previo o realizado durante la hospitalización de insuficiencia hepática consignada en el expediente clínico.	Cualitativa nominal	Especificar Si (1) o No (2)
Insuficiencia renal crónica.	Diagnóstico previo o realizado durante la hospitalización de insuficiencia renal crónica consignada en el expediente clínico	Cualitativa nominal	Especificar Si (1) o No (2)
Hemodiálisis.	Paciente que se encontrara con sustitución de la función renal mediante hemodiálisis, consignada en el expediente clínico	Cualitativa nominal	Especificar Si (1) o No (2)
Infeccion por Virus de inmunodeficiencia humana.	Diagnóstico de infeccion por VIH previo a su hospitalización o durante la misma, independiente de estatus inmunológico y virológico, que se encontrara consignado en el expediente.	Cualitativa nominal	
Neoplasia Solida.	Diagnóstico de neoplasia diferente a leucemia o linfoma que se encontrara consignada en el expediente.	Cualitativa nominal	Especificar Si (1) o No (2)
Leucemia/Linfoma	Diagnóstico de leucemia o linfoma independiente de estirpe que se encontrara consignada en el expediente	Cualitativa nominal	Especificar Si (1) o No (2)
Metástasis	Evidencia de siembras a distancia de neoplasias primarias que se encontraran consignadas en el expediente.	Cualitativa nominal	Especificar Si (1) o No (2)
Enfermedad reumatológica.	Diagnóstico previo o durante la hospitalización de enfermedad reumatológica, independiente del tipo, que se encuentren consignadas en expediente clínico.	Cualitativa nominal	Especificar Si (1) o No (2)
Tratamiento inmunosupresor.	Tratamiento que influya o modulo la respuesta inmune normal que se encontrara consignada en expediente clínico.	Cualitativa nominal	Especificar Si (1) o No (2)
Prótesis cardiaca.	Antecedentes de colocación de dispositivo intracardiaco valvular, independiente de tiempo de colocación, con consignación en expediente clínico.	Cualitativa nominal	Especificar Si (1) o No (2)
Marcapasos.	Antecedente de colocación de dispositivo intracardiaco, temporal o definitivo, que se encontrara consignado en el expediente.	Cualitativa nominal	Especificar Si (1) o No (2)
Traumatología y ortopedia.	Antecedente de colocación de prótesis articular o colocación de material de osteosíntesis, consignado en el expediente clínico.	Cualitativa nominal	Especificar Si (1) o No (2)
SAMR	Aislamiento de cepa de S aureus con test de cefoxitima positivo documentado en antibiograma de hemocultivo.	Cualitativa nominal	Especificar Si (1) o No (2)
Foco Primario de bacteriemia.	Sitio anatómico de infeccion primaria identificado en pacientes con bacteriemia por S aureus.	Cualitativa nominal	Especificar Catéter (1) Neumonía (2) Tejidos Blandos (3) No identificado (4)
Complicaciones por bacteriemia por S aureus.	Evidencia de siembra infecciosa en sitio distante a foco primario.	Cualitativa nominal	Especificar Endocarditis (1) Osteomielitis (2) Absceso epidural (3) Tromboflebitis séptica (4) Absceso de psoas (5) Meningitis (6) EVC isquémico (7) Artritis Septica (8)

Recursos

Humanos: Dra Manuelita Zavala Pinedo. Asesora de tesis.

Dr Alejandro Valdez Bonilla, estructuración, recolección y análisis.

Materiales:

Hojas de captura y computadora.

Tabla 1. Cronograma de actividades

Actividades	2014				2015					
	Sep	Oct	Nov	Dic	Ene	Feb	Mar	Abr	May	Jun
Revisión bibliográfica	x	x	x							
Redacción del marco teórico			x	x						
Elaboración del protocolo					x					
Sometimiento a los Comités de Investigación y de Ética del HGM					x					
Enrolamiento de pacientes y realización de la maniobra						x	x	x		
Análisis de resultados									x	
Elaboración de discusiones										x
Finalización de proyecto										x

VII. Relevancia y expectativas

Dentro las infecciones nosocomiales la bacteriemia constituye una de las principales causas documentadas a nivel mundial, que sin duda va de la mano con la adquisición de nuevas técnicas y procedimientos diagnósticos y terapéuticos.

S aureus en la actualidad constituye uno de los principales microorganismos relacionados con bacteriemia, que con el pasar de los años y la exposición frecuente a antibióticos, ha desarrollado mecanismos de resistencia antimicrobiana y de evasión, que complican el tratamiento efectivo con el consecuente incremento de la morbimortalidad.

La comorbilidad asociada es muy importante a la hora de evaluar el pronóstico en cualquier entidad médica, y esta circunstancia no es la excepción. Hay una serie de factores bien definidos que favorecen la adquisición de *S aureus* en el medio hospitalario y comunitario que convierten al portador de *S aureus* en un individuo especialmente susceptible al desarrollo de complicaciones infecciosas

Entre otras muchas se señalan la edad avanzada, las enfermedades subyacentes graves, la estancia hospitalaria prolongada, en especial en unidades de cuidados intensivos, y la práctica de procedimientos invasivos. En ocasiones la bacteriemia por *S aureus* sólo refleja muchas veces la mala situación del paciente antes de la adquisición y el desarrollo de la bacteriemia, por lo que la realización de este estudio puede contribuir al entendimiento tanto de las características microbiológicas y perfil de comorbilidades en pacientes con esta patología en nuestro medio, que permitan diseñar estrategias posteriormente con la intención de prevenir y brindar el mejor esquema de tratamiento apropiado en nuestro medio.

VIII. RESULTADOS.

Se documentaron 95 casos que cumplieron los criterios de inclusión/exclusión para este estudio. La distribución por sexo fue de 33 (34,7%) para el sexo femenino y de 62 casos (65,3%) para el sexo masculino. La edad mínima fue de 18 años y 77 años como edad máxima, con una media de 42,3 años. La distribución por grupo etario fue de 24 casos (25,3%) para el grupo de 18-30 años, 38 casos (40%) de 31-50 años, 29 casos (30,5%) de 51-70 años y 4 casos (4,2%) para los mayores de 70 años. La distribución por servicios fue de 47 casos (49,5%) para Nefrología, seguido de las unidades de Medicina Interna, con 11 casos (11,6%) para Unidad 108, 10 casos (10,5%) para unidad 110, 8 casos (8,4%) para unidad 103 y 7 casos (7,4%) para el Servicio de Neumología; la distribución en el resto de los servicios, fue con máximo de 2 y mínimo de 1 caso. La distribución por días de estancia hospitalaria fue de 34 casos (35,8%) de 6 a 10 días, 33 casos (34,7%) con estancia superior a 15 días, 17 pacientes (17,9%) de 10 a 15 días, y solo 11 pacientes con estancia menor a 6 días. Las principales comorbilidades relacionadas en orden decreciente, fue de 74 pacientes (77,9%) con insuficiencia renal crónica, 70 pacientes (73,7%) con hemodiálisis crónica, 54 pacientes (56,8%) con Diabetes Mellitus, 22 pacientes (23,2%) con Insuficiencia Cardíaca, 10 pacientes (10,5%) con Enfermedad Reumatológica, 9 pacientes (9,5%) con tratamiento inmunosupresor, 5 pacientes (5,3%) con Neoplasia sólida, 5 pacientes (5,3%) del grupo de linfoma y leucemia, 2 pacientes (2,1%) con infección por VIH, 1 paciente (1,1%) con marcapasos y 1 paciente (1,1%) con colocación de material de osteosíntesis. Dentro del grupo de comorbilidades, se encontró que 10 casos (10,5%) solo tenía una comorbilidad, 50 pacientes (52,6%) tenían 2 comorbilidades y 34 pacientes (35,8%) tenía más de 2 comorbilidades. Los focos primarios identificados fueron 69 casos (72,6%) asociada a catéter, 15 casos (15,8%) para Neumonía, 6 casos (6,3%) para tejidos blandos, y en 4 casos (5,3%) no se logró identificar el foco. Se identificaron un 20% de complicaciones embólicas sépticas; con 6 casos (6,3%) de endocarditis, 5 casos (5,3%) de tromboflebitis séptica, 2 casos (2,1%) de osteomielitis y absceso epidural cada uno, 1 caso

(1,1%) para meningitis, evento vascular cerebral isquémico, artritis séptica y absceso de psoas.

Las complicaciones no infecciosas se presentaron en un 31,6% de los pacientes en estudio; 11 casos (11,6%) fueron sometidos a procedimiento quirúrgico, 7 casos (7,4%) con ingreso a unidad de terapia intensiva, 3 casos (3,2%) requirieron ventilación mecánica asistida, 1 caso (1,1%) realizaron lesión renal aguda y tromboembolia pulmonar para cada grupo; 6 pacientes (20%), presentaron más de una complicación.

En cuanto al patrón de sensibilidad del microorganismo, se documentaron 29 casos (30,5%) de cepas resistentes a meticilina, dentro de este grupo se identificaron 4 casos (13,7%) de cepas h-VISA. El total de mortalidad fue de 13,7%, correspondiente a 13 pacientes, de los cuales 10 (76,9%) fueron hombres y 3 (23,07%) mujeres. Por servicio 6 casos (46,15%) correspondieron al servicio de Nefrología, 4 casos (30,76%) a Medicina Interna Unidad 108, 1 caso para cirugía 307, 1 caso (7,69%) unidad 406 y 1 caso (7,69%) unidad 110. En 6 casos (46,15%) de los pacientes con desenlace fatal se identificó cepas SAMR. La mortalidad en pacientes con foco primario en catéter fue de 8 casos (61,53%), neumonía 2 (15,38%), tejidos blandos (15,38%) y con foco primario desconocido de 1 caso (7,69%). Por grupo de edad la mortalidad fue de 6 casos (46,15%) para el grupo de 51-70 años, 3 casos (23,07%) para el grupo de 18-30 años, 3 casos (23,07%) para el grupo 31-50 años y solo 1 caso (7,69%) para el grupo de mayores de 70 años.

IX. DISCUSIÓN.

A pesar de la disposición de antibióticos de amplio espectro y sofisticadas modalidades terapéuticas, la bacteriemia continúa siendo un problema con alta morbimortalidad en pacientes hospitalizados, especialmente en aquellos con compromiso del sistema inmune (2). En las últimas décadas a existido un incremento en la incidencia de bacteriemia en pacientes hospitalizados (10). La bacteriemia por *S aureus* ha incrementado como se evidencia en el estudio KAUH; en donde en 1984 fue de 13,5% en este estudio, un incremento de casi 54%, similar a lo demostrado en otros estudios (15). Los episodios de bacteriemia ocurren con más frecuencia en las unidades de servicios clínicos, más que en las unidades quirúrgicas y obstétricas (16), tal como es el caso de nuestro estudio, en donde la mayoría de los pacientes con bacteriemia por *S aureus*, se encontraron en servicios clínicos, y de estos en el servicio de Nefrología, se encontró casi la mitad de los pacientes con bacteriemia por *S aureus*, en donde el principal factor de riesgo asociado fue el catéter de hemodiálisis. La incidencia en EUA de bacteriemia por *S aureus* en pacientes con hemodiálisis es de 5015 por 100000 personas anualmente, en donde como es el caso de nuestro hospital el principal factor de riesgo o sitio primario de infección documentado fue el dispositivo intravascular (18). Como se ha demostrado en algunos trabajos el 56% de las bacteriemias nosocomiales por *S. aureus* han sido relacionadas con el uso de catéteres intravasculares en el periodo comprendido entre 1990 y 1993 (47) Existen otros factores que se encuentran en relación con el estatus inmunológico de, tal y como son disfunción de neutrófilos, sobrecarga de Hierro y diabetes mellitus, que también se han involucrado a pacientes con hemodiálisis (43); es importante remarcar que el 56,8% de los pacientes tuvo el antecedente de Diabetes y que generalmente se acompañó de algunas otras comorbilidades lo cual repercute directamente en el estatus inmune del hospedero para el desarrollo de bacteriemia.

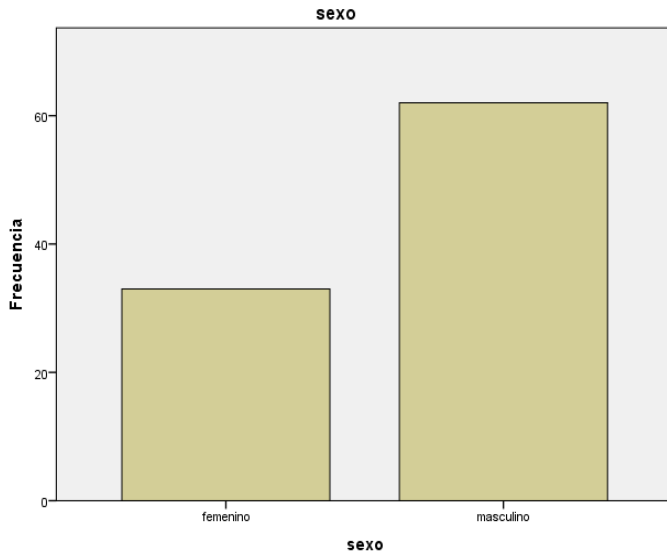
En los últimos años, se ha producido un incremento en la proporción de Infecciones debidas a cepas de *Staphylococcus aureus* resistentes a la meticilina (49,50), con incrementos que van a más de 50% de las tasas originales. En nuestro medio se documentó un 30,5% de cepas resistentes a meticilina, en donde el principal aislamiento de estas cepas se realizó en pacientes con foco en catéter. La mortalidad asociada a estas cepas fue de 46,15%, discordando con la mayoría de los estudios en donde se demuestra un incremento de la mortalidad en pacientes con SAMR, sin embargo es un tema que aún se encuentra en discusión. La complicación, metástasis infecciosa, fue encontrada en 20% concordante con el descrito 11-53% (18), en donde la principal documentada fue endocarditis, que traduce en forma indirecta el predominio de foco primario encontrado.

La mortalidad global fue de 13.7%, con un impacto mayor en el grupo etario de 50-70 años, similar a la encontrada en las diferentes series en las últimas décadas, que varía de 15-50% descrito por Van Hal et al en 2012, en donde uno de los grupos de mayor impacto son los extremos de la vida, tal y como se evidencio en nuestra poblacion; que si bien reflejan los estudios realizados en escenarios socioeconómicos diferentes, la modernización en las diferentes técnicas diagnósticas y terapéuticas y la introducción paulatina a países en vías de desarrollo a otorgado las ventajas propias para las cuales fueron realizadas, sin embargo, también han traído consigo la presencia de complicaciones, tal y como la bacteriemia por *S aureus*.

X. CONCLUSIONES.

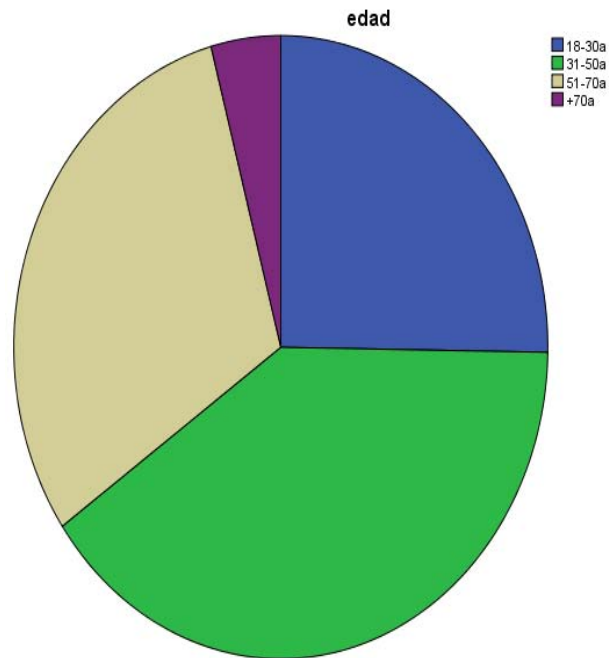
- S aureus, es una de las principales causas de bacteriemia en nuestro medio.
- Existe una relación directa con la presencia de catéteres intravasculares.
- La principales comorbilidades asociadas son Diabetes, insuficiencia renal crónica y pacientes en hemodiálisis; sin embargo la sospecha clínica se debería de establecer en todo paciente con condiciones que impliquen una inadecuada respuesta inmune.
- El conocimiento de las proporciones SAMR, necesita de programas de vigilancias y estrategias de tratamiento apropiados, dado el porcentaje que estas cepas en nuestro medio hospitalario.
- La mortalidad asociada a bacteriemia por S aureus en nuestro medio, se encuentra dentro de lo descrito en la literatura mundial.
- El conocimiento adquirido en cuanto a las comorbilidades asociadas a bacteriemia, nos refuerza la importancia de prevención y control adecuado de enfermedades cronicodegenerativas, específicamente diabetes mellitus, dado que es un foco rojo, en conjunto con insuficiencia renal crónica y hemodiálisis, en nuestro medio.

XI. ANEXOS.



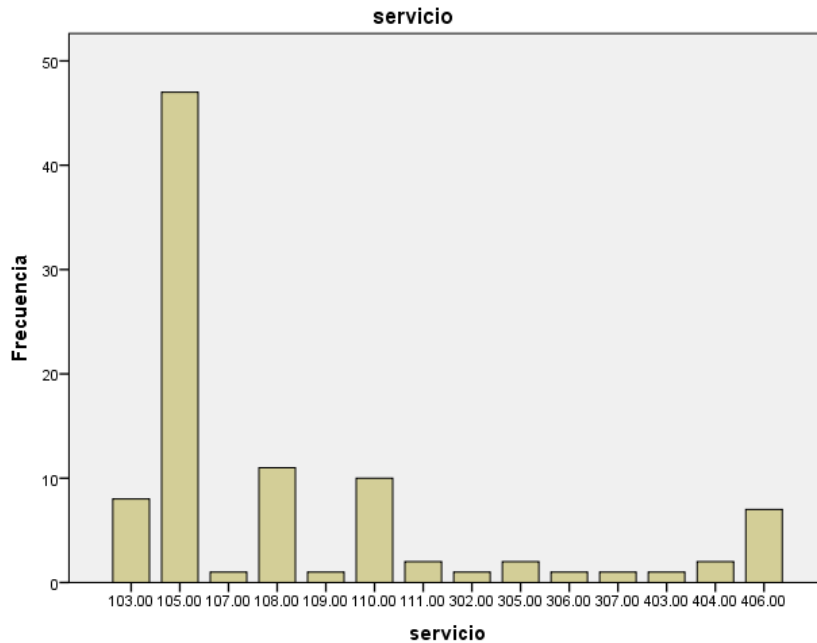
Grafica 1. Distribución por sexo de bacteriemia por S aureus.

Se evidencia una mayor afección del sexo masculino en el grupo de estudio con un 65,3% del total.



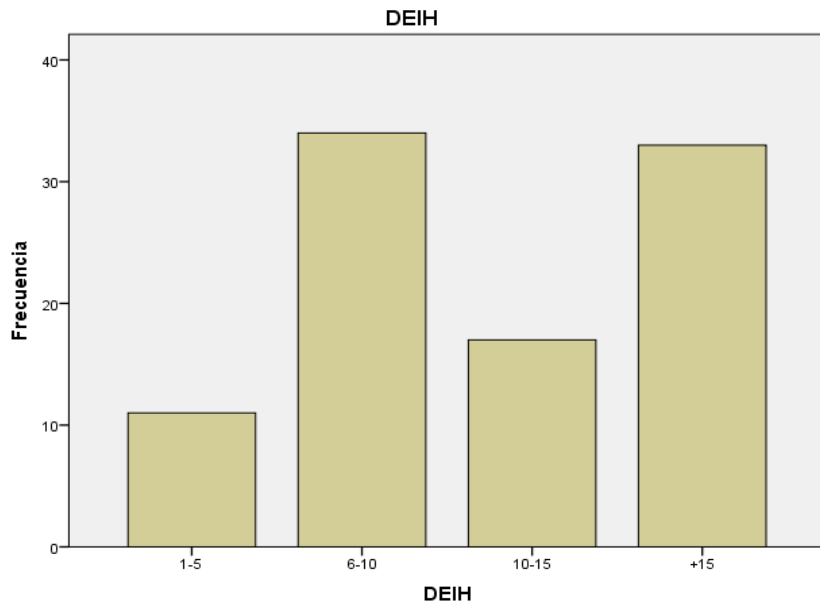
Grafica 2. Distribución de pacientes con bacteriemia por S aureus acorde a grupo etario.

El grupo etario mayormente afectado fue el grupo de 31-50 años de edad.

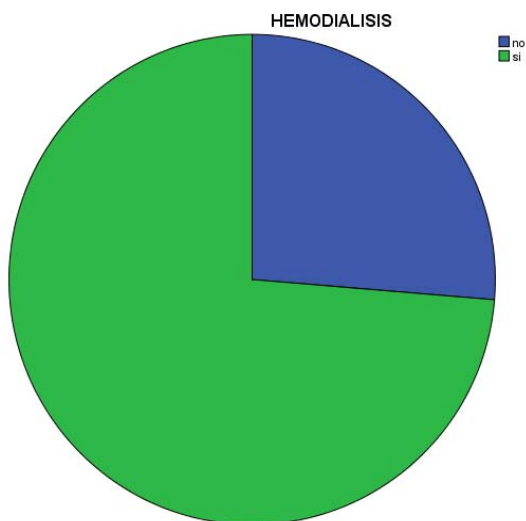
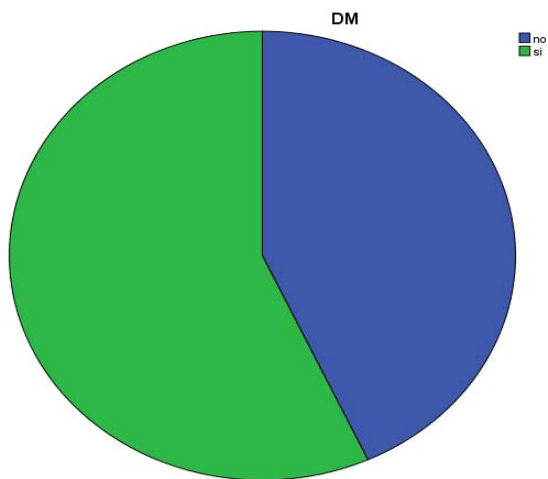
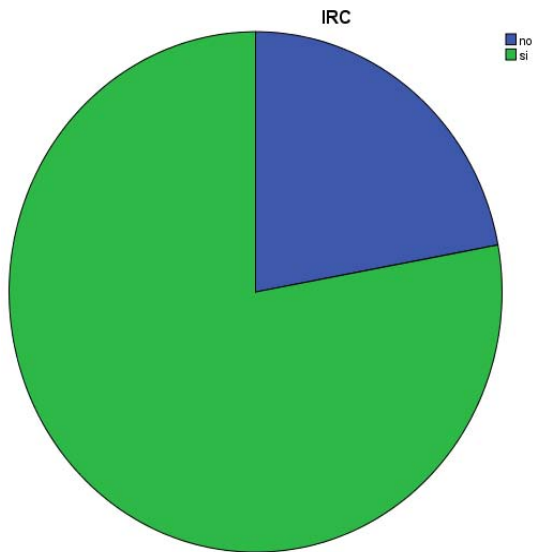


Grafica 3. Distribución por servicio.

Predominio claro de los servicios clínicos del HGM, en donde el mayor número de casos se presentó en el servicio de Nefrología.



Grafica 4. Días de estancia hospitalaria. La mayoría de los pacientes tuvo una estancia mayor a 6 días, con un importante porcentaje de pacientes con más de 15 días.



Gráficos 5, 6,7. Principales comorbilidades asociadas a bacteriemia por S aureus.

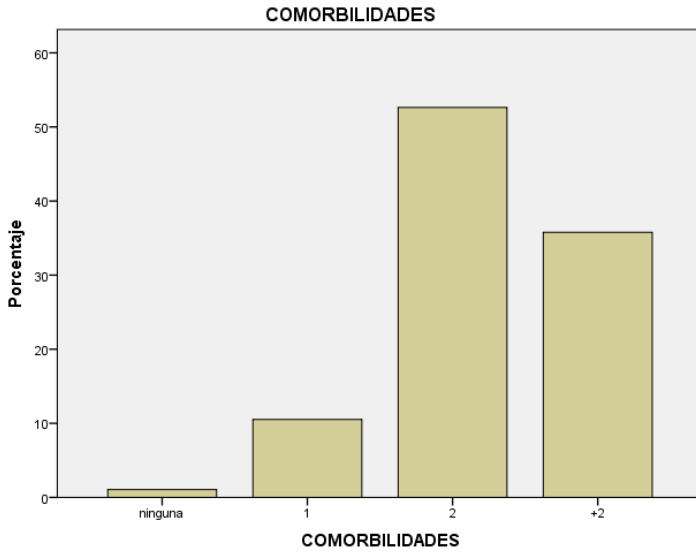
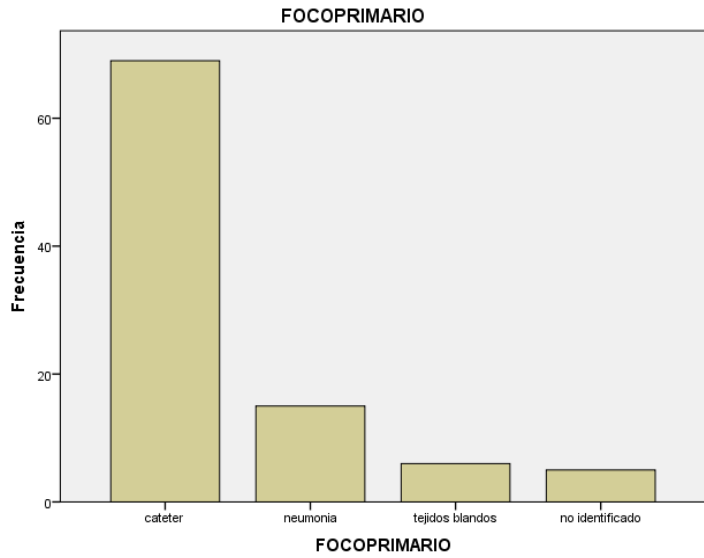
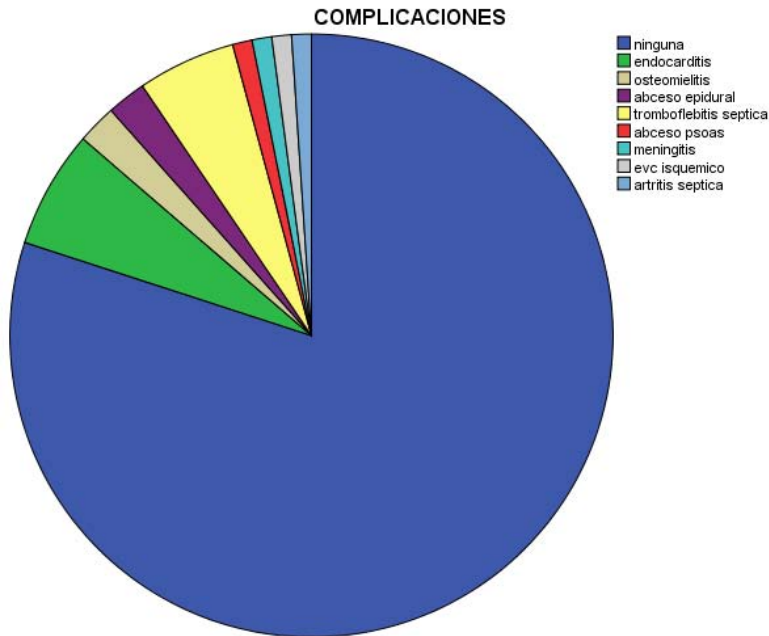


Grafico 8. Grupo de comorbilidades.
 La mayoría de los pacientes tenía más de una comorbilidad asociada.

Grafica 9. Focos primarios de bacteriemia. El principal foco fue el catéter, identificado en una importante proporción; llama la atención que solo en una pequeña proporción del 5,3% no se logró identificar el foco primario.

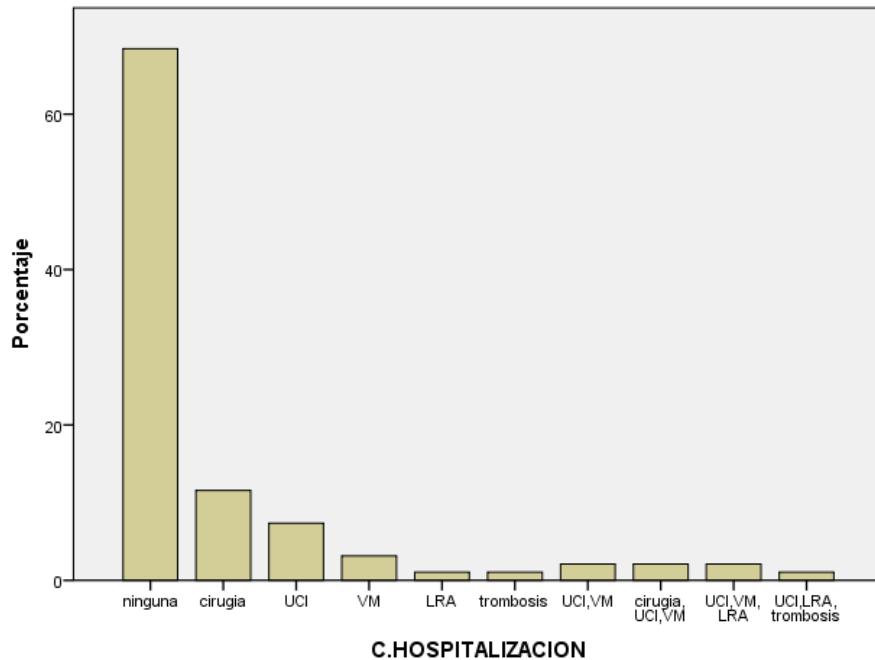




Grafica 10. Principales complicaciones embolicas.

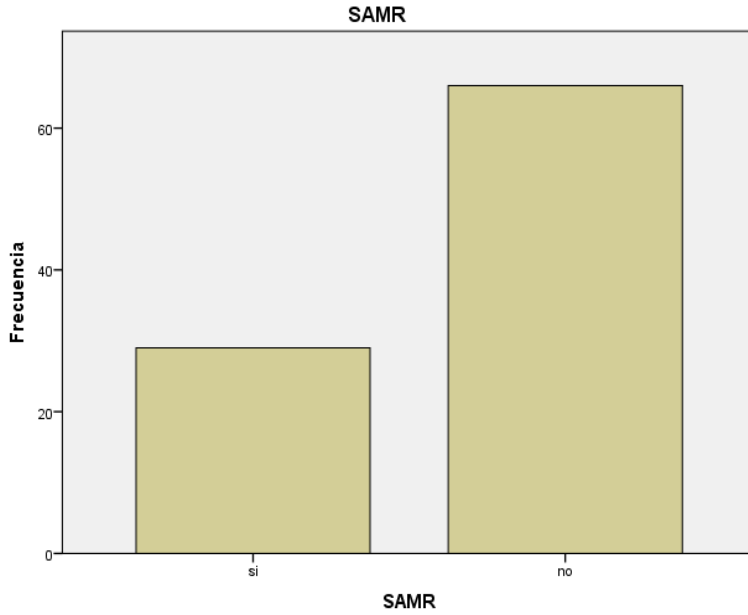
En un 20% La principal complicación infecciosa asociada fue Endocarditis, seguido de tromboflebitis séptica.

C.HOSPITALIZACION



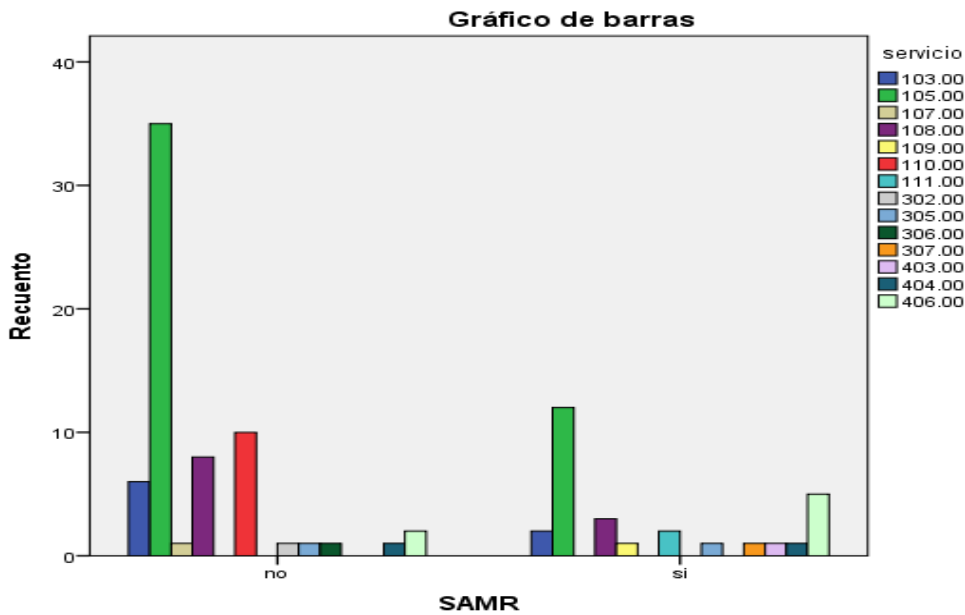
Grafica 11. Complicaciones hospitalarias en paciente con bacteriemia.

Un 31,6% de los pacientes curso con complicación no infecciosa. La principal fue cirugía. Un mismo paciente podía cursar con más de una complicación.



Grafica 12. Aislamiento de SAMR.

De la totalidad de la muestra, se identificaron 30,5% de cepas resistentes a metilina. A mencionar que se logró documentar 4 cepas h-VISA.



Grafica 13. Aislamiento de SAMR por Servicio.

Evidencia la correlación de aislamiento de cepas resistentes a metilina, en los servicios clínicos que tenían el mayor número de casos de bacteriemia por *S aureus*.

Grafica 13. Mortalidad total.

Se observó una mortalidad de 13,7%, concordando con la previamente descrita en la literatura mundial.

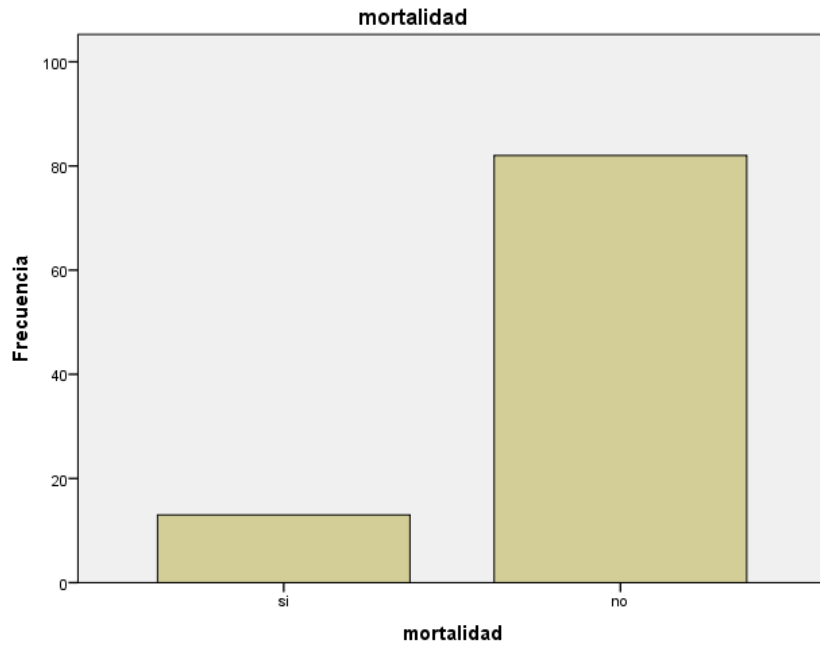
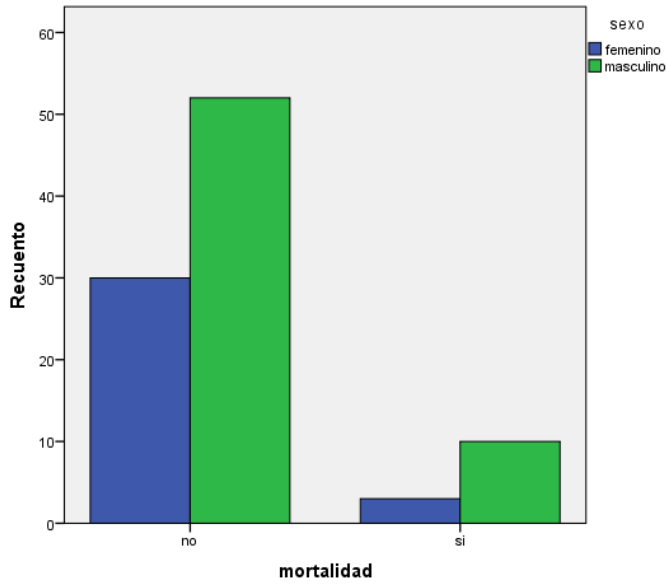
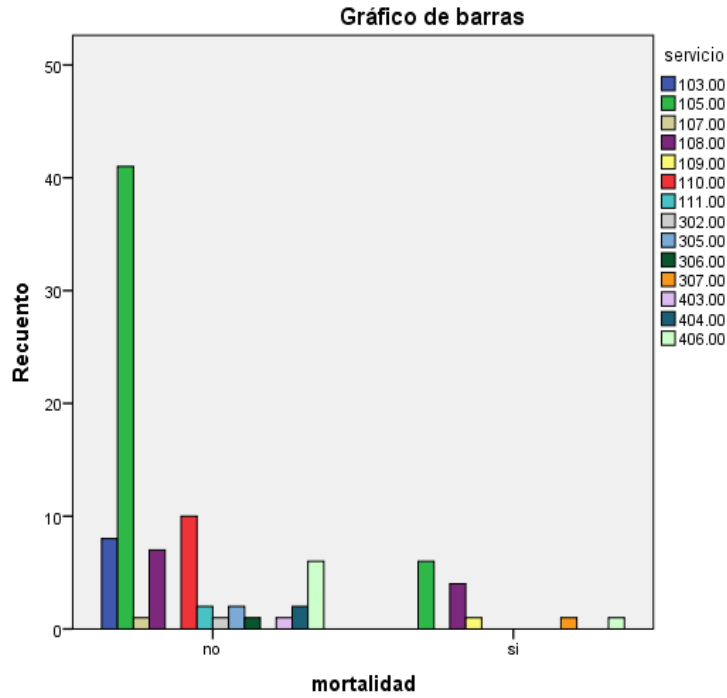


Gráfico de barras



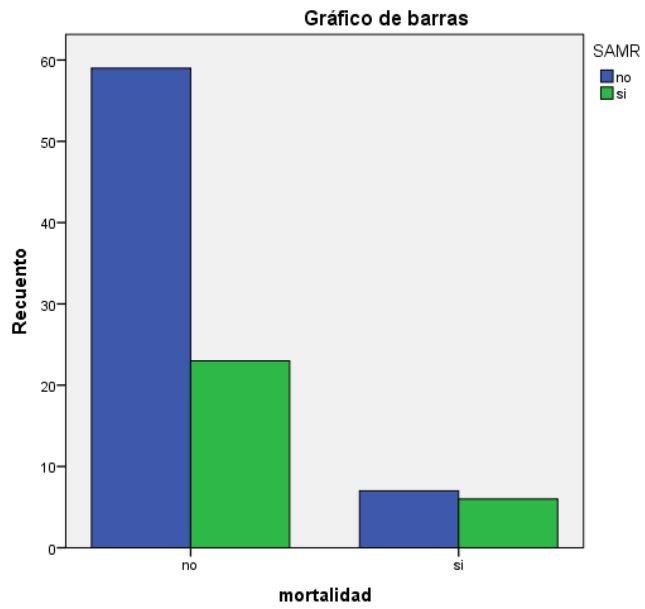
Grafica 14. Mortalidad por género.

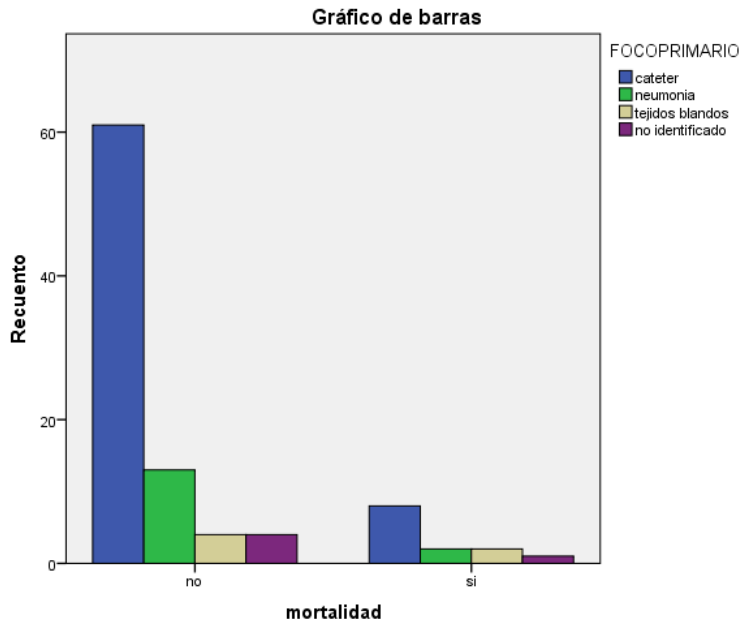
La mayoría de las muertes se presentaron en el sexo masculino, influenciado por el número superior de este género en el estudio.



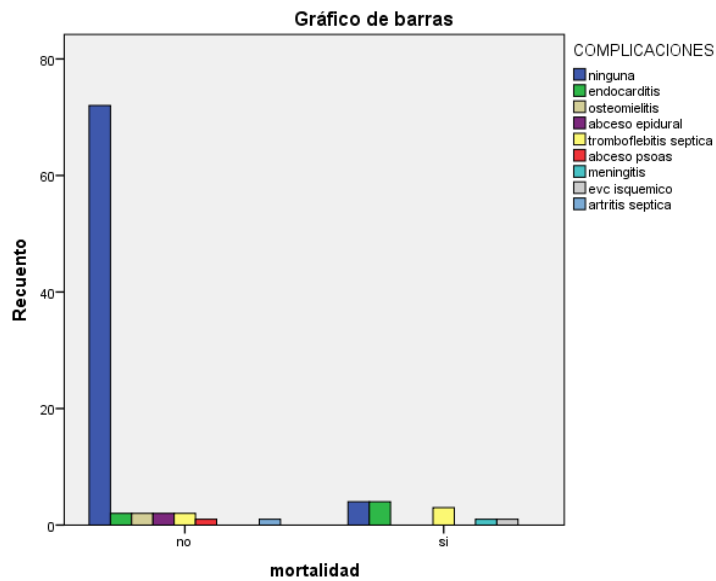
Grafica 15. Mortalidad por servicio.

Grafico 16. Mortalidad asociada a SAMR.
Alrededor del 50% de más muertes se asoció a cepas de SAMR.





Grafica 17. Mortalidad distribuida por foco primario.



Grafica 18. Mortalidad asociada a foco embolico. La mayor mortalidad se presentó en el grupo que curso con endocarditis.

Hoja de captura.

Hoja de recolección de datos.

1. Edad Sexo M F Servicio. No Expediente.
2. Días de estancia hospitalaria. Desenlace fatal. Si No
3. Comorbilidades.
HIV Uso de drogas intravenosas. DM
Enfermedad cardíaca. (ICC, cardiopatía isquémica) EPOC
Insuficiencia hepática. Insuficiencia renal. Hemodiálisis
Neoplasia sólida Leucemia o linfoma metástasis.
Enfermedad reumatológica. Tratamiento inmunosupresor.
Hospitalización últimos 3 meses. Prótesis cardíaca Marcapasos
Prótesis ortopédica/material de osteosíntesis
4. Características de la infección.
MRSA
Foco de infección primaria.
Catéter central o periférico. Neumonía

Infección de tejidos blandos. Otras:

No identificado.

5. Complicaciones asociadas a bacteriemia.

Endocarditis. Osteomielitis Vertebral no vertebral

Absceso epidural Tromboflebitis séptica Absceso de psoas.

Meningitis EVC isquémico. Artritis Séptica

Otras:

6. Complicación durante hospitalización.

Requerimiento cirugía. Ingreso a UCI. Requerimiento VMA

Lesión renal. IAM. Trombosis.

EVC Infección por *clostridium difficile*

XII. BIBLIOGRAFÍA

1. Garner JS, Jarvis WR, Emori TG, Horan TC, Hughes JM. CDC definitions for nosocomial infections, 1988. Am J Infect Control 1988;16(3):128-40.
2. Jasny BR, Bloom FE. It's not rocket science--but it can save lives. Science 1998;280(5369):1507.
3. Banerjee SN, Emori TG, Culver DH, Gaynes RP, Jarvis WR, Horan T, et al. Secular trends in nosocomial primary bloodstream infections in the United States, 1980-1989. National Nosocomial Infections Surveillance System. Am J Med 1991;91(3B):86S-89S.
4. Wisplinghoff H, Bischoff T, Tallent SM, Seifert H, Wenzel RP, Edmond MB. Nosocomial bloodstream infections in US hospitals: analysis of 24,179 cases from a prospective nationwide surveillance study. Clin Infect Dis 2004;39(3):309-17.
5. Vaqué J, Roselló J. Proyecto EPINE. En: <http://www.mpsp.org/mpsp/epine;> 2005.

6. Kreger BE, Craven DE, Carling PC, McCabe WR. Gram-negative bacteremia. III. Reassessment of etiology, epidemiology and ecology in 612 patients. *Am J Med* 1980;68(3):332-43.
7. Martin GS, Mannino DM, Eaton S, Moss M. The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000. *N Engl J Med* 2003;348(16):1546-54.
8. Angus DC, Linde-Zwirble WT, Lidicker J, Clermont G, Carcillo J, Pinsky MR. Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome, and associated costs of care. *Crit Care Med* 2001;29(7):1303-10.
9. Annane D, Aegerter P, Jars-Guincestre MC, Guidet B. Current epidemiology of septic shock: the CUB-Rea Network. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;168(2):165-72.
10. Raad I. Intravascular-catheter-related infections. *Lancet* 1998;351(9106):893-8.
11. Pittet D, Wenzel RP. Nosocomial bloodstream infections. Secular trends in rates, mortality, and contribution to total hospital deaths. *Arch Intern Med* 1995;155(11):1177-84.
12. Blot SI, Depuydt P, Annemans L, Benoit D, Hoste E, De Waele JJ, et al. Clinical and economic outcomes in critically ill patients with nosocomial catheter-related bloodstream infections. *Clin Infect Dis* 2005;41(11):1591-8.
13. Merrer J, De Jonghe B, Golliot F, Lefrant JY, Raffy B, Barre E, et al. Complications of femoral and subclavian venous catheterization in critically ill patients: a randomized controlled trial. *Jama* 2001;286(6):700-7.
14. Yebenes JC, Capdevila JA. [Intravascular catheter-related infection]. *Med Clin (Barc)* 2002;119(13):500-7.
15. National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) system report, data summary from January 1992-April 2000, issued June 2000. *Am J Infect Control* 2000;28(6):429-48.
16. Richards MJ, Edwards JR, Culver DH, Gaynes RP. Nosocomial infections in medical intensive care units in the United States. National Nosocomial Infections Surveillance System. *Crit Care Med* 1999;27(5):887-92.
17. Pittet D, Tarara D, Wenzel RP. Nosocomial bloodstream infection in critically ill patients. Excess length of stay, extra costs, and attributable mortality. *Jama* 1994;271(20):1598-601.

18. Digiovine B, Chenoweth C, Watts C, Higgins M. The attributable mortality and costs of primary nosocomial bloodstream infections in the intensive care unit. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160(3):976-81.
19. Richet H, Hubert B, Nitemberg G, Andremont A, Buu-Hoi A, Ourbak P, et al. Prospective multicenter study of vascular-catheter-related complications and risk factors for positive central-catheter cultures in intensive care unit patients. *J Clin Microbiol* 1990;28(11):2520-5.
20. Lai KK. Safety of prolonging peripheral cannula and i.v. tubing use from 72 hours to 96 hours. *Am J Infect Control* 1998;26(1):66-70.
21. Sheth NK, Franson TR, Rose HD, Buckmire FL, Cooper JA, Sohnle PG. Colonization of bacteria on polyvinyl chloride and Teflon intravascular catheters in hospitalized patients. *J Clin Microbiol* 1983;18(5):1061-3.
22. Maki DG, Ringer M. Risk factors for infusion-related phlebitis with small peripheral venous catheters. A randomized controlled trial. *Ann Intern Med* 1991;114(10):845-54.
23. Mermel LA, McCormick RD, Springman SR, Maki DG. The pathogenesis and epidemiology of catheter-related infection with pulmonary artery Swan-Ganz catheters: a prospective study utilizing molecular subtyping. *Am J Med* 1991;91(3B):197S-205S.
24. Abrahm JL, Mullen JL. A prospective study of prolonged central venous access in leukemia. *Jama* 1982;248(21):2868-73.
25. Groeger JS, Lucas AB, Thaler HT, Friedlander-Klar H, Brown AE, Kiehn TE, et al. Infectious morbidity associated with long-term use of venous access devices in patients with cancer. *Ann Intern Med* 1993;119(12):1168-74.
26. Ross MN, Haase GM, Poole MA, Burrington JD, Odom LF. Comparison of totally implanted reservoirs with external catheters as venous access devices in pediatric oncologic patients. *Surg Gynecol Obstet* 1988;167(2):141-4.
27. Raad II, Hohn DC, Gilbreath BJ, Suleiman N, Hill LA, Brusio PA, et al. Prevention of central venous catheter-related infections by using maximal sterile barrier precautions during insertion. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1994;15(4 Pt 1):231-8.

28. Maki DG. Yes, Virginia, aseptic technique is very important: maximal barrier precautions during insertion reduce the risk of central venous catheter-related bacteremia. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1994;15(4 Pt 1):227-30.
29. Raad I, Darouiche R, Dupuis J, Abi-Said D, Gabrielli A, Hachem R, et al. Central venous catheters coated with minocycline and rifampin for the prevention of catheter-related colonization and bloodstream infections. A randomized, double-blind trial. The Texas Medical Center Catheter Study Group. *Ann Intern Med* 1997;127(4):267-74.
30. Maki DG, Stolz SM, Wheeler S, Mermel LA. Prevention of central venous catheter-related bloodstream infection by use of an antiseptic-impregnated catheter. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 1997;127(4):257-66.
31. Darouiche RO, Raad II, Heard SO, Thornby JI, Wenker OC, Gabrielli A, et al. A comparison of two antimicrobial-impregnated central venous catheters. Catheter Study Group. *N Engl J Med* 1999;340(1):1-8.
32. Veenstra DL, Saint S, Saha S, Lumley T, Sullivan SD. Efficacy of antiseptic-impregnated central venous catheters in preventing catheter-related bloodstream infection: a meta-analysis. *Jama* 1999;281(3):261-7.
33. Maki DG, Ringer M, Alvarado CJ. Prospective randomised trial of povidoneiodine, alcohol, and chlorhexidine for prevention of infection associated with central venous and arterial catheters. *Lancet* 1991;338(8763):339-43.
34. Maki DG, Weise CE, Sarafin HW. A semiquantitative culture method for identifying intravenous-catheter-related infection. *N Engl J Med* 1977;296(23):1305-9.
35. Brun-Buisson C, Abrouk F, Legrand P, Huet Y, Larabi S, Rapin M. Diagnosis of central venous catheter-related sepsis. Critical level of quantitative tip cultures. *Arch Intern Med* 1987;147(5):873-7.
36. Capdevila JA, Planes AM, Palomar M, Gasser I, Almirante B, Pahissa A, et al. Value of differential quantitative blood cultures in the diagnosis of catheter-related sepsis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1992;11(5):403-7.
37. Blot F, Nitenberg G, Chachaty E, Raynard B, Germann N, Antoun S, et al. Diagnosis of catheter-related bacteraemia: a prospective comparison of the time to positivity of hub-blood versus peripheral-blood cultures. *Lancet* 1999;354(9184):1071-7.

38. Raad II, Hanna HA. Intravascular Catheter-Related Infections: New Horizons and Recent Advances. *Arch Intern Med* 2002;162(8):871-878.
39. León C, Ariza J. Guidelines for the treatment of short-term intravascular catheter-related infections in adults; SEIMC-SEMICYUC Consensus Conference. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2004;22(2):92-101.
40. Pigrau C, Rodriguez D, Planes AM, Almirante B, Larrosa N, Ribera E, et al. Management of catheter-related *Staphylococcus aureus* bacteremia: when may sonographic study be unnecessary? *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2003;22(12):713-9.
41. Mermel LA, Farr BM, Sherertz RJ, Raad, II, O'Grady N, Harris JS, et al. Guidelines for the management of intravascular catheter-related infections. *Clin Infect Dis* 2001;32(9):1249-72.
42. Rosen AB, Fowler VG, Jr., Corey GR, Downs SM, Biddle AK, Li J, et al. Costeffectiveness of transesophageal echocardiography to determine the duration of therapy for intravascular catheter-associated *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Ann Intern Med* 1999;130(10):810-20.
43. Fowler VG, Jr., Li J, Corey GR, Boley J, Marr KA, Gopal AK, et al. Role of echocardiography in evaluation of patients with *Staphylococcus aureus* bacteremia: experience in 103 patients. *J Am Coll Cardiol* 1997;30(4):1072-8.
44. Malanoski GJ, Samore MH, Pefanis A, Karchmer AW. *Staphylococcus aureus* catheter-associated bacteremia. Minimal effective therapy and unusual infectious complications associated with arterial sheath catheters. *Arch Intern Med* 1995;155(11):1161-1166.
45. Raad, II, Sabbagh MF. Optimal duration of therapy for catheter-related *Staphylococcus aureus* bacteremia: a study of 55 cases and review. *Clin Infect Dis* 1992;14(1):75-82.
46. Sherertz RJ. Update on vascular catheter infections. *Curr Opin Infect Dis* 2004;17(4):303-7.
47. Vaudaux P, Kelley WL, Lew DP. *Staphylococcus aureus* small colony variants: difficult to diagnose and difficult to treat. *Clin Infect Dis* 2006;43(8):968-70.

48. Sendi P, Rohrbach M, Graber P, Frei R, Ochsner PE, Zimmerli W. Staphylococcus aureus small colony variants in prosthetic joint infection. Clin Infect Dis 2006;43(8):961-7.
49. Casewell MW, Hill RL. The carrier state: methicillin-resistant Staphylococcus aureus. J Antimicrob Chemother 1986;18 Suppl A:1-12.
50. Vaudaux P, Pittet D, Haeberli A, Lerch PG, Morgenthaler JJ, Proctor RA, et al. Fibronectin is more active than fibrin or fibrinogen in promoting Staphylococcus aureus adherence to inserted intravascular catheters. J Infect Dis 1993;167(3):633-41.