



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA  
DE MÉXICO**



FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO

HOSPITAL GENERAL DE MEXICO

**BACTERIEMIA POR *STAPHYLOCOCCUS AUREUS* EN UN  
HOSPITAL DE TERCER NIVEL: PREVALENCIA, FACTORES DE RIESGO  
Y PERFIL DE SENSIBILIDAD ANTIMICROBIANA**

**TESIS**

PARA OBTENER EL TITULO DE:

MEDICO ESPECIALISTA EN

INFECTOLOGIA

PRESENTA:

DR. JANIER DANIEL SEGURA CHENG

ASESOR DE TESIS: DR. CESAR RIVERA BENITEZ

PROFESOR TITULAR CURSO UNIVERSITARIO DE POSGRADO EN  
INFECTOLOGIA

JEFE DE SERVICIO DE INFECTOLOGIA

CO ASESOR DE TESIS: DRA. MARIA LUISA HERNANDEZ

MÉDICA ADSCRITA SERVICIO DE INFECTOLOGÍA

JULIO 27 2012



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.

**BACTERIEMIAS POR *STAPHYLOCOCCUS AUREUS* EN UN  
HOSPITAL DE TERCER NIVEL: PREVALENCIA, FACTORES DE RIESGO  
Y PERFIL DE SENSIBILIDAD ANTIMICROBIANA**

---

**DR JANIER DANIEL SEGURA CHENG**

**AUTOR**

---

**DR. CESAR RIVERA BENITEZ**

**ASESOR DE TESIS**

---

**DR. MARIA LUISA HERNANDEZ**

**CO ASESORA DE TESIS**

**27 JULIO 2012**

## **DEDICATORIA**

A mis padres: Porque me han acompañado siempre en este camino difícil, por el apoyo y la confianza depositada y por hacer de mi alguien.

A mi esposa : por expresarme siempre el más dulce de los sentimientos y estar a mi lado en cada momento importante de mi vida , por hacer de mi una mejor persona.

A mis compañeros: por haberme brindando su amistad en los momentos difíciles durante el transcurso de nuestra especialización

## **AGRADECIMIENTOS**

Al Dr. Cêsar Rivera Benítez por haberme dado la oportunidad de entrar al mundo de la Infectología, por su confianza, dedicación y esmero por hacer de mí un especialista integral y llevar nuestra residencia a la excelencia académica.

A la Dra. María Luisa Hernández por dedicarme el tiempo necesario para hacer este trabajo realidad y por brindarme sus conocimientos y enseñanzas.

A mis Maestros: a quienes agradeceré eternamente por brindarme su conocimiento, por enseñarme a luchar día a día para lograr mis objetivos.

Al Dr. Hernán Navarrete por brindarme su ayuda y su amplio conocimiento en el área de metodología y análisis estadístico; indudablemente sin su colaboración este trabajo no se hubiese podido concluir. Gracias.

Al servicio de Infectología en general y a los pacientes del Hospital ya que ellos fueron la pieza fundamental para el diseño y finalización de este trabajo

## INDICE

<b>1. MARCO TEORICO</b>	<b>6</b>
<b>2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA</b>	<b>19</b>
<b>3. JUSTIFICACION</b>	<b>20</b>
<b>4. OBJETIVOS</b>	<b>20</b>
4.1 Objetivo general	
4.2 Objetivos específicos	
<b>5. MATERIALES Y METODOS DEL ESTUDIO</b>	<b>21</b>
5.1 escenario y recolección de datos	
5.2 Tipo de diseño del estudio	
5.3 Población de estudio	
5.4 Criterios de inclusión	
5.5 Criterios de exclusión	
5.6 Criterios de eliminación	
5.7 Variables independientes del estudio y definiciones operacionales	
5.8 Variables dependientes del estudio y definiciones operacionales	
5.9 Análisis estadísticos.	

<b>6. RESULTADOS</b>	<b>25</b>
<b>7. GRAFICOS Y ANEXOS</b>	<b>29</b>
<b>8. DISCUSION</b>	<b>47</b>
<b>9. CONCLUSION</b>	<b>51</b>
<b>10. BIBLIOGRAFIA</b>	<b>52</b>

## 1. MARCO TEORICO

Es un microorganismo perteneciente al género *Staphylococcus* : cocos Gram positivos que miden entre 0.5  $\mu\text{m}$  y 1.5  $\mu\text{m}$  de diámetro dispuestos en pares, tétradas o cadenas cortas.(1) Son organismos no móviles , no formadores de esporas , usualmente catalasa positivos, a menudo no capsulados o con cápsula limitada y la mayoría de las especies son anaerobios facultativos.(2)

El *S. aureus* tiene un genoma que consiste en un cromosoma circular de 2800 bases con profagos, plásmidos y trasposones; los genes que gobiernan los factores de virulencia y resistencia se disponen dentro de los cromosomas y en elementos extracromosomales. Su pared celular está conformada en un 50% de peptidoglucano, constituido por subunidades de polisacáridos de N acetilglucosamina y N acetilmuramico. Esta estructura estimula la liberación de citoquinas por los macrófagos, activa el complemento e induce agregación plaquetaria.(3)

Otras estructuras importantes son la cápsula y las proteínas de superficie que cumplen funciones importantes para evasión de respuesta inmune e interacción celular con la consecuente colonización. *S. aureus* tiene la capacidad de producir enzimas con múltiples blancos y funciones y que se denominan dependiendo de su mecanismo de acción; entre estas tenemos las citotoxinas, la toxina pirogénica que funciona como superantígeno, las enterotoxinas relacionada con los síndromes de choque tóxico, exfoliatinas; se ha mencionado en los últimos años a la toxina leucocitolítica: Pantón – Valentine Leucocidin (PVL) asociada a infecciones severas necrotizantes de la comunidad; así mismo produce enzimas como proteasas, hialuronidasas que destruyen tejido y otras como las betalactamasas asociadas a la resistencia a penicilinas. (4)

Aproximadamente el 50% de las personas sanas son colonizadas y de estas el 20% de forma persistente; la tasa de colonización es mayor en pacientes diabéticos, drogadictos, personas en terapia dialítica, operados o inmunodeprimidos

El *S.aureus* tiene un gran arsenal de componentes y productos que contribuyen a su patogenicidad y de este modo determina las características clínicas de infección. De esta forma produce compromiso de piel y partes

blandas, tejido respiratorio, huesos y articulaciones de severidad variable así como también compromiso endovascular y tendencia a infecciones metastásicas. (5)

## **EPIDEMIOLOGIA**

El primer caso descrito de enfermedad fue en 1880 cuando Alexander Ogston lo relacionó con la formación de abscesos, sin embargo desde 1700 había ya escritos que lo relacionaban con casos de pénfigo neonatal (conocido actualmente como síndrome de piel escaldada). La primera epidemia reportada fue asociada a cuidados de enfermería en donde se hizo de manifiesto la importancia de la transmisión del germen en las manos del personal de la salud, ocurrió en 1889. (6)

Posteriormente se empezaron a ver brotes intrahospitalarios, particularmente en unidades quirúrgicas y de quemados, apreciándose de forma importante la contribución de los dispositivos invasivos y el inmunocompromiso en el incremento de los caso reportados de infección por el germen; así mismo se pudo constatar que habían factores que promovieron la persistencia del germen en el ambiente hospitalario: los trabajadores de salud como portadores y fuente de transmisión, la falta de adherencia a la higiene de manos y el movimiento de pacientes entre diferentes instituciones y aun dentro de la misma institución. (7)

Entre 1980 y 1989 la frecuencia de bacteriemia por *S. aureus* según el sistema de vigilancia nacional de infecciones nosocomiales (NNIS) incrementó en un 283% y 176% en hospitales no universitarios y universitarios respectivamente. (8) Para 1998 *S. aureus* se había convertido en la segunda causa de bacteriemia contribuyendo con el 16% de todos los eventos nosocomiales. (9)

Los datos europeos indican una amplia variación en las diferentes regiones y aun dentro de distintas aéreas dentro de un mismo hospital; Holanda y Escandinavia mantienen las menores tasas y el Reino Unido y España las más altas particularmente en centros de tercer nivel de complejidad con unidades de diálisis y grandes unidades de cuidado intensivo. (10)

Existen varias razones para este incremento, entre ellas el progreso en las terapias e intervenciones médicas, el amplio uso de procedimientos invasivos, y la adaptación de dispositivos protésicos que incrementan considerablemente la población a riesgo para bacteriemias por *S. aureus*, esto ha sido claramente descrito en un estudio realizado en la Universidad de Emery donde en un período de 10 años los catéteres intravasculares constituyeron el 70% de las bacteriemias por *S aureus*. (11)

Así mismo este tipo de intervenciones, ha determinado la aparición de estas infecciones fuera del ámbito intrahospitalario: pacientes con enfermedades crónicas y dispositivos de larga estancia particularmente con enfermedades renales o neoplásicas emergen con bacteriemias por *S aureus* adquiridas en la comunidad.(12) En este punto es preciso enfatizar que muchas de los desenlaces de pacientes con bacteriemias por *S aureus* tanto intrahospitalarias, comunitarias o relacionados con cuidados de salud, dependen de los patrones de resistencia del germen, un punto importante es el papel predominante de los *S. aureus* meticilino resistentes y cómo en la actualidad los considerados de la comunidad desplazan las cepas sensibles comunitarias y aun las resistentes intrahospitalarias. Esto se describe en el trabajo de Kyle y Roberts en el 2008 en donde a través de una serie de análisis se logró documentar cómo durante un período estable entre el 2000 – 2006 hubo un incremento en la tasa de cepas comunitarias del 24 al 49% desplazando a las cepas tradicionalmente consideradas como nosocomiales; anotando que en esta serie no hubo diferencias en los desenlaces. (13)

En los últimos 20 años ha habido un incremento significativo en la tasa de *S.aureus* meticilino resistente (SARM); intrahospitalariamente en América del norte el NNIS reporto un incremento del 43% entre 1994 y 1998 y de estos el 30% de los aislamientos en sangre expresaban resistencia fenotípica a meticilina (14); el uso amplio de antimicrobianos y la poca adherencia a las medidas de prevención y control de infecciones han contribuido al incremento en las tasas de resistencia de este germen.(15) De tal manera que actualmente el centro para el control de enfermedades (CDC) refiere que las infecciones por *S. aureus* meticilino resistente representan el 63% de las infecciones en Norte América.(16) Poco se conoce en cuanto a las características específicas de bacteriemias en América Latina y los datos epidemiológicos son resultados de consensos globales. El primer caso reportado de SARM en América Latina fue hecho en un Hospital Uruguayo en el 2001 en una población pediátrica sin factores de riesgo para infecciones intrahospitalarias. El programa de vigilancia de susceptibilidad antimicrobiana SENTRY reveló el incremento en las tasas de prevalencia en infecciones causadas por SARM; 33,8% en 1997 comparada con 40.2% en el 2006 en cepas recolectadas en Brasil; así mismo, el sistema de vigilancia de susceptibilidad a Tigeciclina (TEST) recolectó datos de 33 centros en 11 países latinoamericanos que incluyó a México reportando una prevalencia general de SARM de 48,3% en el periodo comprendido entre 2004 – 2007.(17)

De manera general en los hospitales de tercer nivel en Latino América, la prevalencia de SARM reportada es: 62% en Perú, 45% en Colombia, 28% Ecuador y 26% en Venezuela. (18)

En cuanto a datos de mortalidad en la era pre-antibiótica era mayor del 70%; con el advenimiento de la penicilina la mortalidad disminuyó a 30% pero prontamente cepas productoras de penicilinasas se hicieron resistentes y hacia finales de 1950 la mortalidad incrementó a 60%.<sup>(19)</sup> Con la introducción de la primera penicilina semisintética: meticilina, hubo una dramática reducción en las tasas de mortalidad atribuible llegando hasta 30%; un aspecto importante es que la mortalidad ha sido el doble para las bacteriemias por MRSA comparado con bacteriemias por MSSA <sup>(20)</sup>; tradicionalmente, una de las razones para esta situación tenía que ver con el perfil inferior de éxito clínico que brindaban los glicopéptidos (tratamiento estándar para bacteriemias por SARM) comparado con las penicilinas semisintéticas para MSSA <sup>(21)</sup>. Otras características implicadas en el incremento en la mortalidad son: edad, retraso de tratamiento apropiado, neumonía y uso previo de fluoroquinolonas.

## **MECANISMOS DE RESISTENCIA**

Desde el momento mismo en que se crearon los antimicrobianos, *S. aureus* ha demostrado una gran capacidad para progresar evolutivamente en sus propiedades para generar resistencia a particularmente todos los medicamentos anti estafilocócicos que se han ido creando. La adquisición de resistencia por el germen se debe principalmente al intercambio horizontal de genes transportados por elementos genéticos móviles como plásmidos, trasposones y secuencias de inserción. <sup>(22)</sup>

El mecanismo de resistencia a la penicilina se produce mediante la producción de penicilinasas que son enzimas extracelulares que inactivan a la penicilina y producen pérdida de sensibilidad a betalactámicos mediante la apertura de su anillo y antes de causar cambios irreversibles en la propia bacteria. Una de las herramientas más útiles es la identificación fenotípica por medio del uso del test de nitrocefín o la regularidad o irregularidad de los halos de inhibición para determinar la no sensibilidad o sensibilidad a penicilina respectivamente. <sup>(23)</sup>

El mecanismo de resistencia a meticilina depende de las PBP o proteínas de unión a penicilinas que son 2 grupos: (PBP1 y PBP2) esenciales en la síntesis de la pared celular bacteriana y específicas a la unión a betalactámicos. El mecanismo de resistencia del *S.aureus* a la meticilina fue descubierto en 1981 al identificar estas proteínas con afinidad reducida a las penicilinas. <sup>(24)</sup> La producción de la PBP 2<sup>a</sup> se traduce en pérdida de sensibilidad a meticilina, betalactámicos en general con o sin inhibidores, cefalosporinas y carbapenémicos. <sup>(22)</sup> Esta proteína es codificada por el gen mec A que a su vez está conformado por genes reguladores mec I y mec R que residen en una

isla genómica del casete estafilocócico denominado SCC mec y que constituye el 2% del cromosoma del germen. (25)

Las cepas comunitarias son diferentes a la mayoría de clones intrahospitalarios, al menos 6 de los clones pandémicos constituyen el 70% de los aislamientos clínicos, (20) y radica principalmente en la composición de sus casetes genéticos que codifican resistencia a meticilina, los plásmidos de resistencia a antibióticos de otras clases y a factores de virulencia asociados. Particularmente se han encontrado en las cepas comunitarias del SC mec IV 9 genes de virulencia no encontrados en cepas hospitalarias y que incluyen varios superantígenos como las enterotoxinas B y C y la leucotoxina Pantón Valentine leucocidina (PVL). (21) Esta toxina se describió inicialmente en 1932 y es codificada en los genes lukS – PV y luk F-PV; ejerce una acción potente citolítica y formadora de poros en la membrana celular de neutrófilos, monocitos y macrófagos jugando un papel importante en infecciones necrozantes severas de piel y tejido pulmonar. (22)

Otro aspecto importante es que comparado con la multiresistencia de las cepas hospitalarias, el SARM comunitario las tiene generalmente selectiva a betalactámicos siendo susceptibles a antibióticos como clindamicina, eritromicina, minociclina y trimetropim/sulfametoxazol; sin embargo múltiples combinaciones de resistencia pueden ser encontrados aun estas cepas determinando menor rango de opciones terapéuticas.

La resistencia a vancomicina emergió a principios de 1990 e incluyó las cepas con sensibilidad intermedia VISA (Japón 1996) y las resistentes a vancomicina VRSA (Michigan 2002). Se plantea que para las cepas VISA, el uso de sustancias en la agricultura como la avoparicina contribuyeron a la aparición de resistencia. La historia natural de esta expresión fenotípica es el engrosamiento adaptativo de la pared que impide la penetración de la vancomicina. (29)

Sin embargo en casos de VSRA se considera que es por la adquisición a través de plásmidos: el gen VAN A proveniente de los Enterococos. Las cepas VISA tradicionalmente tienen concentraciones inhibitorias mínimas entre 14 – 16 ug/ml y se han incrementado durante los últimos años. Así mismo se han reconocido las cepas heteroresistente (h VISA) que son cepas que se determinan como sensibles a concentraciones de inóculo normales es decir CIM <2 sin embargo a inóculos mayores emerge una sub población con rangos de sensibilidad intermedia (4 – 8). La detección de estas cepas es compleja y teóricamente se circunscribe a la utilización de E Test. (29)

El peptidoglucano de la pared celular está constituido por una cadena alternante de N- acetilglucosamina y N- acetil ácido murámico. La resistencia primaria a la vancomicina está determinada por alteraciones o sustituciones de

estas estructuras de tal manera que una variación D- alanina D- lactato condiciona pérdida de la afinidad en la vancomicina de 1000 veces.

## **METODOS DIAGNOSTICOS DE RESISTENCIA**

Existen distintos métodos para la determinación de la susceptibilidad del *S. aureus* a diferentes antimicrobianos. En América Latina los más utilizados son: los métodos de difusión en disco para la determinación de halos de sensibilidad y concentración inhibitoria, la micro o macrodiluciones en caldo, la determinación cuantitativa de sensibilidad por E test, los métodos cromogénicos y de aglutinación en látex y por último la detección por sistemas automatizados y las técnicas moleculares.

La resistencia a penicilina tradicionalmente ha sido determinada de 2 maneras: métodos de difusión en disco (penicilin zone – edge test) donde se determina la producción de penicilinasas dependiendo de la forma del borde de inhibición y la segunda manera es a través del test de nitrocefín. (23)

La resistencia a meticilina se hace a través de los métodos de difusión en disco por medio del disco de cefoxitin que evidencia la expresión fenotípica de la resistencia a meticilina mediada por el gen mec A, utilizando el disco de oxacilina como segunda opción debido a sus resultados menos confiables.(30) La mayor parte de las resistencias a meticilina son mediadas por el gen mec A y su determinación fenotípica predice de manera certera el perfil de sensibilidad del *S. aureus* a la meticilina, sin embargo pueden haber cepas con test de cefoxitin negativos pero que se encuentren en rango de resistencia, indicando metilino resistencia por otros mecanismos menos prevalentes.

La resistencia a vancomicina se determina principalmente por microdiluciones, los test de difusión en disco no son tan certeros; con este método se pueden determinar cepas sensibles con concentración inhibitoria mínima de menos de 2 y las cepas resistentes que según CLSI del 2012 con cepas de *S. aureus* con CIM mayores a 16 sin embargo se recomienda envío a laboratorios de referencia cuando la CIM alcanza 8. La expresión fenotípica de resistencia a vancomicina en estos casos está determinada por el gen Van A. (23)

La forma más clara para determinar cepas con susceptibilidad intermedia a vancomicina (VISA) o cepas heterovisa es a través de la medición cuantitativa de CIM por medio de E test, sin embargo en la actualidad no hay recomendaciones adecuadas para este tipo de aislamientos.

Las técnicas de aglutinación de látex y los medios de agar cromogénicos son métodos fiables y la ventaja con respecto a otros métodos es que los resultados están disponibles más rápido. (31)

Las técnicas moleculares son útiles para llevar a cabo la tipificación molecular, algunos métodos se emplean de rutina para caracterizar a los clones de SARM, como la electroforesis en gel de campos pulsados, la tipificación de secuencias multilocus y la tipificación de SCC mec. Las técnicas moleculares como la reacción en cadena de polimerasa o las técnicas de secuenciación e hibridación de ADN brindan el potencial de reunir un nuevo grado de detalles en la vigilancia epidemiológica del germen a parte de diferenciar cepas hospitalarias de comunitarias y describir variantes genéticas respecto a los síndromes clínicos. (31)

## **MANIFESTACIONES CLINICAS, ENFOQUE Y TRATAMIENTO**

Aproximadamente un tercio de los pacientes con bacteriemias por *S. aureus* desarrollan una o más complicaciones; las complicaciones agudas sistémicas ocurren típicamente dentro de las primeras 48 horas de un hemocultivo positivo e incluyen choque séptico, síndrome de distress respiratorio del adulto, y coagulación intravascular diseminada. Las complicaciones localizadas o metastásicas resultan de la siembra hematógena en tejidos profundos como endocardio o extensión directa a sitios adyacentes; estas complicaciones metastásicas pueden ser obvias en el momento de la bacteriemia inicial o hacerse evidentes varias semanas después. Aunque la endocarditis es una de las complicaciones más importantes, virtualmente todos los órganos pueden afectarse. Es así como Lauteschlager identificó de manera retrospectiva que el 27% de 281 pacientes tenían un foco metastásico identificable. Los sitios más frecuentes de metástasis fueron: articulaciones (36%), riñones (29%), sistema nervioso central (28%), piel (16%), disco intervertebral y pulmón (15%), hepato esplénica (13%) y hueso (11%). De manera importante hubo más de un foco metastásico en la mitad de los casos. (32)

En series más recientes se ha evidenciado que las infecciones metastásicas ocurrieron en el 34% de las bacteriemias por *S. aureus* y que aún en bacteriemias asociadas a catéter las complicaciones metastásicas ocurrieron en el 14% de los pacientes; la endocarditis ocurrió en 1 de 8 pacientes y la tasa de mortalidad a 12 semanas fue de 24%. (33) De esta manera se establecen algunos criterios que identifican bacteriemias no complicadas y complicadas siendo las primeras los eventos que ocurren en pacientes sin endocarditis ni evidencia de enfermedad metastásica, sin prótesis y con mejoría clínica y negativización de hemocultivos tempranamente (72 horas) lo que por supuesto

determina ciertas pautas terapéuticas, particularmente tiempo de tratamiento.(34)

El principal objetivo en este tipo de infecciones es determinar la extensión de la infección, antes que investigar su origen determinando sistemáticamente el escenario y los factores de riesgo asociados: las bacteriemias comunitarias tienen mayor posibilidad de debutar con endocarditis y compromiso metastásico debido a que el diagnóstico es tardío y por lo tanto hay bacteriemia persistente sin tratamiento, comparado con los casos nosocomiales. (35) Entre los factores de riesgo a determinar en pacientes con bacteriemias por *S. aureus* tenemos: episodios previos de endocarditis, anomalías estructurales cardíacas, terapia de reemplazo renal y presencia de dispositivos intravasculares o de otra índole como marcapasos y cardio desfibriladores y prótesis articulares entre otros. Teniendo presente esto, la evaluación clínica es la piedra angular en el enfoque de pacientes con bacteriemias por *S. aureus* y las fallas para identificar complicaciones metastásicas pueden llevar a dificultades de tratamiento.

Ahora se puntualizarán algunas características acerca de los factores de riesgo en bacteriemias por *S.aureus* que condicionan enfermedad metastásica.

**ENFERMEDAD CARDIACA VALVULAR:** tradicionalmente la causa más frecuente de endocarditis en pacientes con bacteriemia por *S. aureus* ha sido la fiebre reumática sin embargo esta ha sido reemplazada ampliamente por otras alteraciones como prolapso de válvula mitral, válvula aórtica bicúspide, esclerosis aórtica degenerativa, episodio previo de endocarditis y enfermedades cardíacas congénitas. (36)

**IMPLANTES PROTESICOS:** en la actualidad es un factor de riesgo indudable tal y como lo demostró Fang y colaboradores en un estudio prospectivo en donde 15 de 44 pacientes (15%) tuvieron válvulas protésicas y desarrollaron bacteriemias por *S. aureus* con compromiso de la válvula. (37) así mismo, pacientes con marcapasos y cardio desfibriladores tienen mayor riesgo de bacteriemia por *S. aureus* llegando a cifras hasta del 45%.(38) Otro grupo de pacientes afectados de forma importante son aquellos con dispositivos protésicos ortopédicos; Murdoch en una serie prospectiva de 80 pacientes identificó siembras hematógenas en el 34% de pacientes con artroplastia. (39)

**CONDICIONES COMORBIDAS:** La edad impacta los desenlaces en pacientes con bacteriemias por *S. aureus*. Entre 385 pacientes identificados prospectivamente aquellos mayores de 65 años tuvieron una tasa de mortalidad más elevada 29.7% vs 15% (OR 2,21, 95% IC 1,32 – 3.70) y una mortalidad atribuible del 14.5% vs 6.3% (OR 2,30, 95%IC 1.13- 4.69) cuando se compararon con pacientes más jóvenes.(40)

El impacto de la diabetes sobre los desenlaces en pacientes con bacteriemia por *S. aureus* es aun una situación sin resolver; a pesar que los estudios iniciales describieron una mayor probabilidad de complicaciones metastásicas en pacientes con bacteriemia por *S. aureus* diabéticos con respecto a no diabéticos, no existen datos definitivos hasta la fecha que corroboren esto.

En relación con los pacientes VIH positivos la tasa de infecciones metastásicas es mayor que la población general (32); sin embargo, la mortalidad no es significativamente diferente comparado con pacientes sin VIH y bacteriemias por *S.aureus*. (41)

También se ha descrito que los pacientes en terapia de reemplazo renal tienen mayor riesgo de complicaciones metastásicas; en un estudio de cohorte prospectivo de 65 episodios de bacteriemia en pacientes en hemodiálisis, hubo un total de 44% de complicaciones metastásicas y una mortalidad atribuible del 14%.(42)

Los pacientes pos operados son un grupo de riesgo importante para bacteriemias por *S. aureus* además de ser un indicador de la tasa de infecciones de herida quirúrgica; condición que ha sido más evidente en pacientes que han sido llevados a esternotomías medias. En un estudio de 23 pacientes que desarrollaron bacteriemia por *S aureus* después de esternotomía media el valor predictivo positivo para desarrollar mediastinitis fue del 91.3%.(43)

Desde el punto de vista diagnóstico la evaluación clínica cuidadosa sigue siendo la piedra angular en la determinación de bacteriemia por *s. aureus*, teniendo presente que el aspecto más importante es poder hacer una aproximación sobre la extensión y posibles focos metastásicos particularmente la presencia o ausencia de endocarditis; históricamente los clínicos han diferenciado bacteriemias no complicadas de endocarditis evidenciando la presencia de manifestaciones Oslerianas típicas tales como soplo nuevo o cambiante, esplenomegalia o lesiones embólicas. Es así como en 1976 Nolan y Beaty intentaron resumir criterios predictivos para identificar bacteriemias complicadas por endocarditis. De 105 casos de bacteriemias identificaron 26 episodios de endocarditis con las siguientes características: bacteriemias adquiridas en la comunidad, ausencia de un foco primario y presencia de infección metastásica. Situaciones clínicas que siguen siendo relevantes en la actualidad.(44) Desafortunadamente este tipo de manifestaciones usualmente están ausentes en infecciones por *S aureus* teniendo presente la virulencia de este germen, que condiciona cuadros de instauración rápida y en casos de haber compromiso endocárdico la ausencia de estigmas periféricos.(45)

A pesar de estas consideraciones el abordaje clínico es difícil y a menudo la extensión y el compromiso metastásico requieren intervenciones diagnósticas

sofisticadas aparte claro esta de la confirmación de la presencia del germen en sangre a través de los hemocultivos y que deberán ser tomados de forma aséptica teniendo presente el tipo de infección y siguiendo las recomendaciones hechas para casos específicos como lo determina las guías de manejo de bacteriemias asociadas a catéter centrales de la IDSA.(46)

Específicamente en el caso de endocarditis el estudio más importante es el ecocardiograma debido a que permite la visualización directa de las estructuras cardíacas, la presencia o no de vegetaciones y otros hallazgos tales como abscesos, trombos, perforaciones entre otras. Debido a esto la tasa de diagnóstico de endocarditis oculta ha incrementado en los últimos años. Lo anterior es demostrado por estudios clásicos tales como los realizados por Friedland quien encontró que de 36 niños africanos sin sospecha de endocarditis el ecocardiograma fue positivo en el 11%. Así mismo en adultos Bayer encontró evidencia ecocardiográfica de endocarditis en 18% de 33 pacientes con bacteriemia por *S. aureus* sin estigmas periféricos de endocarditis.(47)

Sin embargo no hay consenso sobre si todos los pacientes con bacteriemia por *S. aureus* tienen el mismo riesgo para desarrollar endocarditis o si todos deben ir a estudio ecocardiográfico; históricamente se ha considerado que a todos los pacientes con bacteriemias por *S. aureus* incluyendo los provenientes de la comunidad se les hiciera tamizaje ecocardiográfico por la alta probabilidad de endocarditis previamente comentada.(48) Otros optan por sumar características clínicas y otro grupo lo define por el tiempo de evolución o la gravedad del paciente. Recientemente se publica un artículo en donde a partir de 2 cohortes de pacientes: una europea (INSTINCT) y otra norteamericana (SABG), se crea una escala de criterios validados para clasificar pacientes de bajo y alto riesgo de endocarditis en el ámbito nosocomial; los criterios incluidos fueron: bacteriemia prolongada, la presencia de dispositivos cardiacos, dependencia de hemodiálisis, infecciones espinales y osteomielitis no vertebral. Los resultados mostraron que 13 de 13 pacientes en la cohorte europea y 39 de 40 en la norteamericana tuvieron al menos un criterio con una sensibilidad y valor predictivo negativo cercano 100%.(49)

El tipo de estudio ecocardiográfico inicial (transtorácico vs transesofágico) es un tema de debate y que dependerá de la situación clínica particular del paciente como la presencia de prótesis valvulares y la probabilidad clínica, entre otras. El grupo europeo de ecocardiografía recomienda en sus guías publicadas en el 2010 que el tamizaje inicial salvo condiciones particulares sea hecho a través del eco cardiograma transtorácico y si este es positivo idealmente realizar posteriormente eco transesofágico para evaluar detalles anatómicos, complicaciones y ciertas características eco cardiográficas que en un momento dado sirvan como herramienta pronóstica y terapéutica; así mismo

recomienda que en caso de ser negativo el estudio inicial y ante la sospecha clínica alta se debe realizar el estudio de manera transesofágica. Las sensibilidades reportadas para ambos estudios no son del 100% y aunque en términos generales favorece al transesofágico va a depender del hallazgo que busquemos siendo mucho más cuando se buscan alteraciones en válvulas protésicas o abscesos tanto en nativas como protésicas.(50)

Los otros estudios dependerán de la sospecha y los hallazgos clínicos. De tal forma que en casos de tromboflebitis sépticas se podría realizar estudio tomográfico del tórax y de la región abdomino pélvica, si se sospecha osteomielitis considerar la realización de resonancia magnética nuclear o tomografía según la disposición de recursos, área afectada y/o contraindicaciones.

Recientemente se ha comentado sobre el uso de la tomografía con emisión de positrones marcados con fluorodesoxiglucosa 18 (F FDG PET CT) en el enfoque de pacientes con enfermedades infecciosas, siendo la endocarditis una de las condiciones más investigadas. Con esta técnica en un solo paso diagnóstico se puede hacer un rastreo de probables complicaciones de bacteriemias asociadas a *S. aureus* incluyendo osteomielitis y endocarditis y aun más en el caso de esta última detectar tempranamente embolizaciones.(51)

El tratamiento de los pacientes debe ser individualizado y ocasionalmente pacientes con bajo riesgo de complicaciones o recaídas pueden ser tratados por largos períodos de tiempo así como en otros casos paciente con altos riesgo de complicaciones podrían ser tratados con cursos cortos cuando otras consideraciones como neoplasias u otras comorbilidades están presentes.

Las decisiones respecto a la duración y el tipo de terapia en pacientes con bacteriemias por *S. aureus* dependen de la extensión de la infección. Debido al amplio espectro de condiciones clínicas asociadas al microorganismo, el manejo específico depende de las estructuras comprometidas así como de factores de riesgo específicos para complicaciones.

Tradicionalmente para el manejo adecuado de este tipo de pacientes se les ha dividido en pacientes con bacteriemias complicadas o no complicadas entendiendo las primeras como los casos en donde se encuentra endocarditis o compromiso metastásico como tromboflebitis u osteomielitis, pacientes con bacteriemias prolongadas (hemocultivos positivos 3 – 5 días después de iniciada una terapia efectiva), pacientes con dispositivos protésicos articulares o cardíacos y aquellos quienes no logran defervescencia en las primeras 72 horas de terapia;(34) de esta manera y con base en criterios que se mencionarán a continuación se establece el tiempo o duración del tratamiento antimicrobiano. Este tiempo depende del origen de la bacteriemia siendo de 2 a

3 semanas en pacientes con neumonías nosocomiales asociadas a ventilador mecánico y en casos más excepcionales, de 2 semanas cuando el foco inicial es en piel y partes blandas y no hay complicaciones supurativas mencionadas previamente.(46)

Quizá los casos en donde más evidencia hay con respecto al tiempo de tratamiento son los casos asociados a catéteres centrales en donde se establecen los siguientes criterios de tratamiento:

1. El catéter debe ser retirado para mejorar así la posibilidad de erradicación microbiológica y mejoría clínica.(46)
2. En casos de bacteriemias no complicadas con catéter retirado el tiempo mínimo de tratamiento son en promedio 3 semanas; esto ha sido claramente demostrado por estudios como el de Fowler donde evidenció menor tasa de éxito terapéutico con tratamientos menores de 14 días comparado con más de 14 días.(52)
3. Hay casos en donde se podrían considerar esquemas de tratamiento cortos entre 10 – 14 días sin embargo pocos pacientes cumplen los criterios establecidos para esto: bacteriemia no complicada, catéter retirado, no ser diabético ni tener inmunodepresión asociada a enfermedad o medicamentos.(46)
4. En casos de bacteriemias complicadas el tiempo de tratamiento mínimo son 4 semanas y hasta 8 semanas en casos de osteomielitis.(46)

En cuanto al agente antimicrobiano específico hay pocos datos prospectivos que indiquen cual es la mejor alternativa; sin embargo la estrategia terapéutica dependerá de su patrón de sensibilidad.

En caso de tener bacteriemias no complicadas por *S. aureus* meticilino sensible, el agente recomendado son las penicilinas semisintéticas anti estafilocócicas tipo oxacilina, nafcilina o una cefalosporina de primera generación considerando opcional la inclusión del aminoglucósido en el esquema. En casos de endocarditis hay quienes recomiendan de rutina el aminoglucósido tal y como se establece en las guías de la asociación americana de corazón(53); sin embargo en la actualidad esto es discutido debido a la ausencia de datos que apoyen incrementos reales en la tasa de cura y el efecto deletéreo de la función renal aun en casos de esquemas cortos de aminoglucósido.(54) En casos de pacientes alérgicos se recomienda cefalosporinas de primera generación, vancomicina y daptomicina.(55) Es importante recalcar que debido al amplio uso de vancomicina para el tratamiento de estos pacientes se genera la falsa creencia de ser mejor que el tratamiento específico con betalactámicos. Como ejemplo de esto un estudio

observacional prospectivo de 505 pacientes con bacteriemia por *S. aureus* meticilino sensibles evidenció la superioridad de nafcilina contra vancomicina respecto a la presencia de bacteriemia persistente y evitar recaídas. La falla bacteriológica ocurrió en 13 de 70 pacientes el brazo de vancomicina y ninguno en el brazo de nafcilina y en los análisis multivariados finales el tratamiento con vancomicina predispuso a los pacientes a recaídas ( $p=0.0048$ ); así mismo la terapia con vancomicina se ha asociado a mayor mortalidad comparado con regímenes betalactámicos; en un estudio retrospectivo se observó que la mortalidad fue 39% vs 11% en el brazo de vancomicina comparado con betalactámicos  $p=0.0005$  y permaneció igualmente alta si se inició vancomicina y luego se cambió a betalactámicos.(57)

Con respecto al tratamiento de bacteriemias por *S. aureus* meticilino resistentes no complicadas sigue siendo vancomicina el medicamento de elección teniendo presente que para lograr adecuados desenlaces microbiológicos y éxito terapéutico se debe procurar una dosis por peso adecuada y un adecuado perfil farmacocinético/farmacodinámico expresado por un AUC/MIC(área bajo la curva/concentración inhibitoria mínima) mayor o igual a 400 y que se logra cuando se obtienen niveles séricos en valle de vancomicina entre 15 – 20 $\mu$ g/ml. Daptomicina es el medicamento alterno para la sociedad Americana de Infectología donde en sus guías de manejo de *S. aureus* meticilino resistente recomiendan usar cualquiera de las dos con nivel de recomendación AII y AI para vancomicina y daptomicina respectivamente.(34) No existen datos consistentes para terapia combinada con aminoglucósidos y/o rifampicina.

En caso de bacteriemias complicadas se recomienda regímenes similares con la consideración de utilizar dosis mayores de daptomicina, en promedio 8 - 10mg/kg/día.(34) En la actualidad existen ya datos sobre cepas con susceptibilidad disminuida a daptomicina tanto en pacientes con exposiciones previas a vancomicina o que previamente no han recibido.

Un aspecto importante a tener en cuenta a la hora de decidir el antibiótico ideal es considerar los datos actuales de lo que se conoce como MIC creep de vancomicina (incremento gradual de las MIC de *S. aureus* a vancomicina); se ha visto que los aislamientos con MIC mayores de 1.0 y que se acercan al punto de corte de sensibilidad determinado por CLSI: 2.0 traduce clínicamente en bacteriemia persistente, falla terapéutica y aún incremento de mortalidad;(57) y determina estrategias de seguimiento estricto en pacientes que no mejoran o empeoran inicialmente con vancomicina. En este escenario también se debe considerar a las clonas heteroresistentes que son cepas de *S. aureus* que a bajas concentraciones de vancomicina se comportan como susceptibles y a mayores concentraciones como resistentes. (58)

El tratamiento de bacteriemias persistentes consiste en: optimización del tratamiento con vancomicina, la erradicación de todos los focos posibles, la re-investigación de las concentraciones mínimas a vancomicina tratando de identificar cepas heteroresistentes o vancomicina resistentes y si es posible la determinación de las concentraciones inhibitorias para daptomicina. En el caso de tener aislamientos susceptibles a daptomicina y a vancomicina pero con MIC >1.5 se recomienda cambiar el tratamiento a daptomicina asumiendo que se ha iniciado vancomicina.(59) A pesar de los escasos datos la combinación de gentamicina (5mg/kg/día o 1mg/kg cada 8 horas) o rifampicina (300mg cada 8 horas) se podrían utilizar.

En caso de tener aislamientos no susceptibles a daptomicina y vancomicina, las opciones de tratamiento serían las siguientes: linezolid con o sin rifampicina como terapias de salvamento (60), trimetropim/sulfametoxazol debido a la susceptibilidad, sin embargo hay pocos datos clínicos que lo apoyen. Un estudio mostró que fue moderadamente efectivo comparado con vancomicina en el tratamiento de endocarditis.(61) Así mismo alternativas más novedosas como es el caso de telavancina para tratamiento de *S. aureus* resistentes incluyendo los no susceptibles a daptomicina,(62) y ceftaroline donde en modelos animales de endocarditis fue comparable con vancomicina contra MRSA y superior a vancomicina y linezolid en heterovisa.(63) Otra opción descrita ha sido la combinación de daptomicina con penicilinas anti estafilocócicas.(64)

## **BACTERIEMIAS POR *STAPHYLOCOCCUS AUREUS* EN UN HOSPITAL DE TERCER NIVEL: PREVALENCIA, FACTORES DE RIESGO Y PERFIL DE SENSIBILIDAD ANTIMICROBIANA**

### **2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

El Hospital General de México es un hospital de tercer nivel que cuenta desde 1995 con 1008 camas censables, cuenta con más de 40 especialidades médicas y quirúrgicas y 8 Unidades de Terapia Intensiva, brindando atención a la población residente del Distrito Federal y convirtiéndose en centro de referencia de hospitales periféricos del Estado de México.

Durante los últimos años ha habido un incremento dramático en las tasas de prevalencia y de los patrones de resistencia del *Staphylococcus aureus* en las diferentes unidades de Hospital General de México, y esto ha llevado a incrementos en las tasas de morbilidad asociadas al gran espectro clínico

de este tipo de infecciones. A pesar de los conocimientos actuales en este tema quedan ciertos paradigmas sin resolver sumado a nuevos conceptos sobre resistencia y efectividad de los antibióticos considerados estándar de oro y que en dificulta el manejo adecuado de este tipo de pacientes

### **3. JUSTIFICACION**

El Hospital General de México es una institución de tercer nivel que atiende población sin seguridad social y con patologías graves sin control médico: Esto condiciona hospitalizaciones frecuentes y prolongadas, con complicaciones incluyendo las infecciosas, que se han incrementado a medida que pasan los años. La bacteriemia por *S. aureus* emerge como uno de los principales problemas infecciosos en nuestros pacientes determinado altas tasas de morbilidad y mortalidad sumado al incremento en las tasas de resistencia a antimicrobianos.

Conocer las características clínicas y epidemiológicas de la bacteriemia por *S. aureus* en el Hospital General de México nos permitirá tener un panorama general de nuestra situación y sumado al conocimiento de susceptibilidades a antimicrobianos se podrán establecer protocolos adecuados para el correcto manejo de esta entidad clínica redundando en la reducción de las tasas de morbimortalidad

### **4. OBJETIVOS**

#### **4.1 OBJETIVO GENERAL**

Conocer la prevalencia, perfil de sensibilidad y características clínicas del *Staphylococcus aureus* como causa de bacteriemias en el Hospital general de México.

#### **4.2 OBJETIVOS ESPECIFICOS**

- Conocer los factores de riesgo y características clínicas más importantes.

- Determinar las áreas hospitalarias con mayores tasas de prevalencia de la infección y el grupo de pacientes con mayor riesgo de complicaciones asociadas a las mismas.
- Establecer relación entre el contexto clínico y el número de hemocultivos con respecto a la mortalidad.
- Describir el perfil de sensibilidad antimicrobiana y porcentaje de cepas *Stafilococcus aureus* meticilino resistente y de éstos mencionar las cepas con concentraciones inhibitorias mínimas cercanas a 2.0µg/ml.

## 5. MATERIALES Y METODOLOGIA DEL ESTUDIO

Se buscaron los resultados microbiológicos de pacientes con aislamientos positivos en sangre para *S. aureus* durante el periodo de tiempo comprendido entre 1 de diciembre 2011 y 31 de mayo del 2012 en los archivos del laboratorio microbiológico del Hospital General de México; posteriormente se cotejaron los aislamientos con los expedientes clínicos del archivo central para determinar el contexto clínico del aislamiento e identificar las variables de estudio (ver anexo 1 y 2). El seguimiento se hizo a 30 días a partir de la fecha del cultivo inicial o hasta la recuperación o muerte de los pacientes.

La identificación microbiológica se hizo por medio del sistema automatizado MICROSCAN WALK AWAY 96 PLUS (modelo 31018396 / serie 3969109). La determinación de sensibilidades y resistencia a antimicrobianos se determinó por paneles de concentración a través del mismo sistema automatizado y siguiendo los lineamientos del CLSI para los puntos de corte de sensibilidad. Específicamente se consideró sensible a meticilina cuando la CIM fue menos de 0.25 y resistente con CIM mayor a 0.5. La resistencia a vancomicina fue determinado por CIM mayor a 16.

### 5.2 TIPO DE DISEÑO DEL ESTUDIO

Estudio descriptivo observacional retrolectivo.

### **5.3 POBLACION DE ESTUDIO**

Pacientes hospitalizados en áreas médicas, quirúrgicas o de terapia intensiva del Hospital General de México durante el período comprendido entre (diciembre 2011 – mayo 2012) a quienes se realizó al menos un hemocultivo y que fuese positivo para *S. aureus*.

### **5.4 CRITERIOS DE INCLUSION**

- Pacientes con al menos un hemocultivo positivo para *Stafilococcus aureus*
- Expedientes disponibles para su revisión
- Información completa para análisis de variables

### **5.5 CRITERIOS DE EXCLUSION**

Pacientes que no cumplieron los criterios definidos para bacteriemia.

### **5.6 CRITERIOS DE ELIMINACION**

- Solicitud expresa previa por parte de paciente o responsable de no participar en algún estudio retrospectivo.

### **5.7 VARIABLES INDEPENDIENTES DEL ESTUDIO Y DEFINICION OPERACIONAL**

- Cuadro clínico: se define como evidencia de signos de respuesta inflamatoria sistémica determinados de manera universal (temperatura mayor a 38 o menor de 36, frecuencia cardiaca mayor de 90 latidos por minuto, frecuencia respiratoria mayor de 20 por minuto o PCO<sub>2</sub> menor de 32 mm Hg, leucocitos mayores de 12.000 o menor de 4000, bandas mayores al 10%.
- Bacteriemia se definió por la presencia de al menos un hemocultivo positivo asociado a signos de respuesta inflamatoria sistémica y/o

desenlaces adversos teniendo presente el primer episodio de bacteriemia y no episodios recurrentes o subsecuentes.

- Contaminación fue definido como aislamiento positivo para *S.aureus* en sangre sin representación clínica ni desenlaces inadecuados en el tiempo de seguimiento (30 días).
- El origen de la bacteriemia fue definido como nosocomial cuando los hemocultivos fueron positivos en pacientes con más de 48 horas de hospitalización; como de la comunidad cuando los hemocultivos fueron positivos en las primeras 48 horas de estancia hospitalaria sin haber tenido contacto en los últimos 30 días con los servicios de salud que condicionara una infección asociada a servicios de salud; bacteriemia asociada a cuidados de salud se definió cuando los hemocultivos fueron positivos en pacientes que tuvieron contacto con los servicios de salud en el mes previo al ingreso hospitalario (ejemplo: tratamiento sustitutivo de la función renal).
- Comorbilidades se definió como cualquier enfermedad o tratamiento que predispone a los pacientes a infección por el germen en estudio o que modifica la severidad de la misma: diabetes, VIH, hepatopatía crónica, insuficiencia renal crónica con o sin requerimiento dialítico, neoplasias solidas o hematológicas y/o trasplante, enfermedad cardio pulmonar crónica (EPOC, insuficiencia cardiaca, enfermedad coronaria e hipertensión arterial)
- La fuente de la bacteriemia fue determinada de la siguiente manera:
- Infecciones asociadas a catéter venoso central: aislamiento de *S. aureus* en punta de catéter insertado por más de 72 horas con igual patrón de sensibilidad que el aislamiento en hemocultivo periférico y sin otra causa de infección objetiva; teniendo presente que en nuestro Hospital no contamos con cultivos cuantitativos el enfoque se hizo a través de cultivos semicuantitativos por técnica de Maki. En el caso de infecciones asociados a catéter de diálisis debido a las dificultades para el retiro y estudio del mismo el diagnostico radicó en cuadro clínico en pacientes con el factor de riesgo asociado a hemocultivos periféricos positivos para el germen de estudio y/o hemocultivo central positivo para el mismo germen; en caso de retiro de catéter y resultado negativo el diagnostico se consideró igualmente con base en los parámetros inicialmente descritos ya que no se cuenta con la tecnología para estudios de vórtex ni cultivos cuantitativos.

En caso de infecciones asociadas a catéter de diálisis peritoneal se tuvo en cuenta la presencia o no de cuadro clínico sugestivo: peritonitis

asociada al catéter o infección de catéter asociado al hemocultivo positivo

- Neumonía: cuadro clínico compatible con confirmación radiológica y aislamiento en sangre y/o muestras pulmonares representativas.
- Piel y partes blandas: cuadro clínico con o sin aislamiento único del germen en estudio.
- Se definió endocarditis por criterios de Dukes modificados.
- En caso de no haber un foco conocido se denominó criptogénico.
- Estado de inmunodepresión diferente se definió como estados patológicos que modifican la enfermedad infecciosa diferentes a las variables previamente descritas: enfermedades inmunológicas tipo LES (Lupus eritematoso sistémico) y artritis reumatoide, tratamiento con esteroides equivalentes a prednisona mayor de 20 mg día por más de 3 semanas u otro medicamento inmunodepresor (azatioprina, micofenolato de mofetilo) o antineoplásicos.
- Bacteriemia polimicrobiana se consideró como aislamiento de 2 o más gérmenes (incluido *S. aureus*) en el tiempo que se determinó el cuadro clínico.
- Las complicaciones asociadas a bacteriemia se definieron como tradicionalmente se ha descrito: bacteriemia persistente, tromboflebitis, complicaciones metastásicas (endocarditis, bazo, hígado, osteomielitis).
- Infección en el sitio de catéter se definió como cambios inflamatorios: eritema, rubor y calor y/o secreción purulenta.
- Edad y género.

## **5.8 VARIABLES DEPENDIENTES DEL ESTUDIO**

- Estado de choque y mortalidad.

## 5.9 ANALISIS ESTADISTICOS

Para el análisis estadístico se elaboro una hoja de recolección de datos para los resultados de sensibilidad a antibióticos y para registro de las variables obtenidas de los expedientes clínicos (ver anexos).

Se utilizo estadística descriptiva para presentar las tendencias de las variables y pruebas paramétricas y no paramétricas para los análisis comparativos. Se utilizo paquete informático SPSS versión 15.0.

## 6. RESULTADOS

En el periodo de estudio comprendido entre 01 de diciembre 2011 y 31 de mayo 2012 se identificaron 576 hemocultivos con desarrollo microbiológico, de los cuales 176 correspondieron a *S. aureus*, representando una prevalencia de: 30.5%. Se debe tener en cuenta que este número incluyó todos los hemocultivos positivos para el germen en estudio y que se repiten en los mismos pacientes, razón por la cual al final para el análisis de susceptibilidades se escogieron los hemocultivos iniciales y que fueron 76.

De estos 76 pacientes con hemocultivos positivos se eliminaron 33 por no cumplir con los criterios de inclusión; finalmente para la evaluación de las variables y desenlaces se obtuvieron 43 pacientes con las características desglosadas en la tabla 1 (ver tabla 1 y figuras 1 – 5).

La edad promedio fue de 39.4 años; presentándose en los extremos: edades tan cortas como meses hasta los 80 años. Hubo ligera predominancia en el sexo masculino (53%). El origen de la infección se relacionó de forma más frecuente con el uso de catéteres de diálisis de larga permanencia (41.9%), seguido de los catéteres venosos centrales (16.3%) y catéter peritoneal (14%); neumonía e infección de piel y partes blandas con 9.3% respectivamente. Se reportó un caso de infección asociada a catéter venoso periférico.

La fuente de la bacteriemia fue en mayor porcentaje asociada a cuidados de salud 27 casos (62.1%) y nosocomial propiamente dicha en 14 casos (32.6%); la representación clínica de episodios comunitarios fue baja 2 (4,7%). En cuanto a las comorbilidades asociadas, se evidenció que la diabetes estuvo presente en el 34.9% de los pacientes. Solo en el 9.3% de los pacientes se logró identificar una neoplasia hematológica o solida de base y no se reportó ningún caso asociado a trasplante. En el grupo de condiciones cardiopulmonares de base hubo 29 casos correspondiente al 67.4%.

En esta población la hepatopatía crónica de cualquier etiología correspondió solo al 9.3% de los casos. La insuficiencia renal crónica se identificó en 26 de

los pacientes (60.5%) de los cuales el 82% estaba en fase avanzada en tratamiento sustitutivo de la función renal por hemodiálisis o diálisis peritoneal.

**TABLA 1: CARACTERISTICAS CLINICAS Y DEMOGRAFICAS DE PACIENTES CON BACTERIEMIAS POR *S. AUREUS* (N: 43)**

<b><u>VARIABLES DE ESTUDIO</u></b>	
Edad	39.4(2,8 SD, rango 0 – 80 años)
Sexo	
Hombre	23(53.5%)
Mujeres	20(46.5%)
Cuadro clínico	33(76.7%)
Estados de inmunodepresión diferente	4(9.3%)
Complicaciones asociada bacteriemia	7(16.3%)
Infección en sitio quirúrgico	8(18.6%)
Infección polimicrobiana	3(7%)
<b><u>ORIGEN DE BACTERIEMIA</u></b>	
Catéter de hemodiálisis	18(41.9%)
Catéter venoso central	7(16.3%)
Catéter de diálisis peritoneal	6(14%)
Neumonía	4(9.3%)
Infección de piel y partes blandas	4(9.3%)
Catéter venoso periférico	1(2.3%)
Criptogénica	3(7%)
<b><u>FUENTE DE LA BACTERIEMIA</u></b>	
Asociada a cuidados de salud	27(62.3%)
Nosocomial	14(32.6%)
Comunitaria	2(4.7%)
<b><u>COMORBILIDADES</u></b>	
Diabetes	15(34.9%)
Neoplasias	4(9.3%)
Enfermedad cardiopulmonar	29(67.4%)
Hepatopatía crónica	4(9.3%)
Enfermedad renal crónica	26 (60.5%)
VIH SIDA	1(2.3%)
<b><u>DESCENLACES</u></b>	
Estado de choque	13(30.2%)
Mortalidad	14(31.3%)

Se identificó un solo caso asociado a VIH/SIDA pero que tuvo complicaciones asociadas a su bacteriemia: endocarditis derecha, bacteriemia persistente y émbolos sépticos pulmonares (datos no mostrados).

La mortalidad general fue del 31.3% correspondiente en número total de pacientes a 14. En cuanto a los casos de choque asociado a la infección se encontraron 13 pacientes (30.2%); de los que 12 fallecieron (92.3%) en comparación con los pacientes hemodinámicamente estables en quienes la mortalidad fue solo del 6.7% (2 pacientes) (ver figuras 6 y 7).

Otros estados de inmunodepresión fueron identificados con poca frecuencia: 9.3% de la población estudiada y se constituyeron en pacientes con enfermedades inmunológicas de base: lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide y/o uso de prednisona de manera crónica.

Las complicaciones asociadas a la bacteriemia fueron pobremente detectadas con 7 casos que correspondieron al 16.3% y que en su totalidad fueron endocarditis infecciosa. Por otro lado la infección del catéter o del sitio de inserción del catéter venoso o peritoneal se encontró en 8 pacientes (18,6%) de los que tenían cuadro clínico y bacteriemia por *S. aureus*.

Los aislamientos polimicrobianos fueron 3 (7%) siendo los gérmenes más frecuentes *E. coli* y *A. baumannii*.

Los servicios hospitalarios con más casos de bacteriemias por *S. aureus* correspondieron a especialidades médico clínicas; en primer lugar el servicio de nefrología con el 18.6% de los casos, seguido por las 3 unidades de medicina interna que en total sumaron el 34.9% de los casos y en tercer lugar el servicio de cardiología con el 9,3% de los casos.

Se realizaron análisis estadísticos por medio de prueba T para determinar relaciones entre mortalidad y número promedio de hemocultivos y prueba no paramétrica para evaluar la relación entre la presencia de cuadro clínico y mortalidad, sin encontrar diferencia significativa en los desenlaces  $p=0.825$  y  $p=0.067$  respectivamente. Sin embargo cuando se clasifican los pacientes en grupos diferentes dependiendo de la presencia o no de cuadro clínico y el tener 1 o más de 2 hemocultivos positivos y se relacionó con los eventos de mortalidad se encontró una asociación importante en los pacientes que no tuvieron cuadro clínico pero si mas de 2 hemocultivos positivos (ver tabla 2 ).

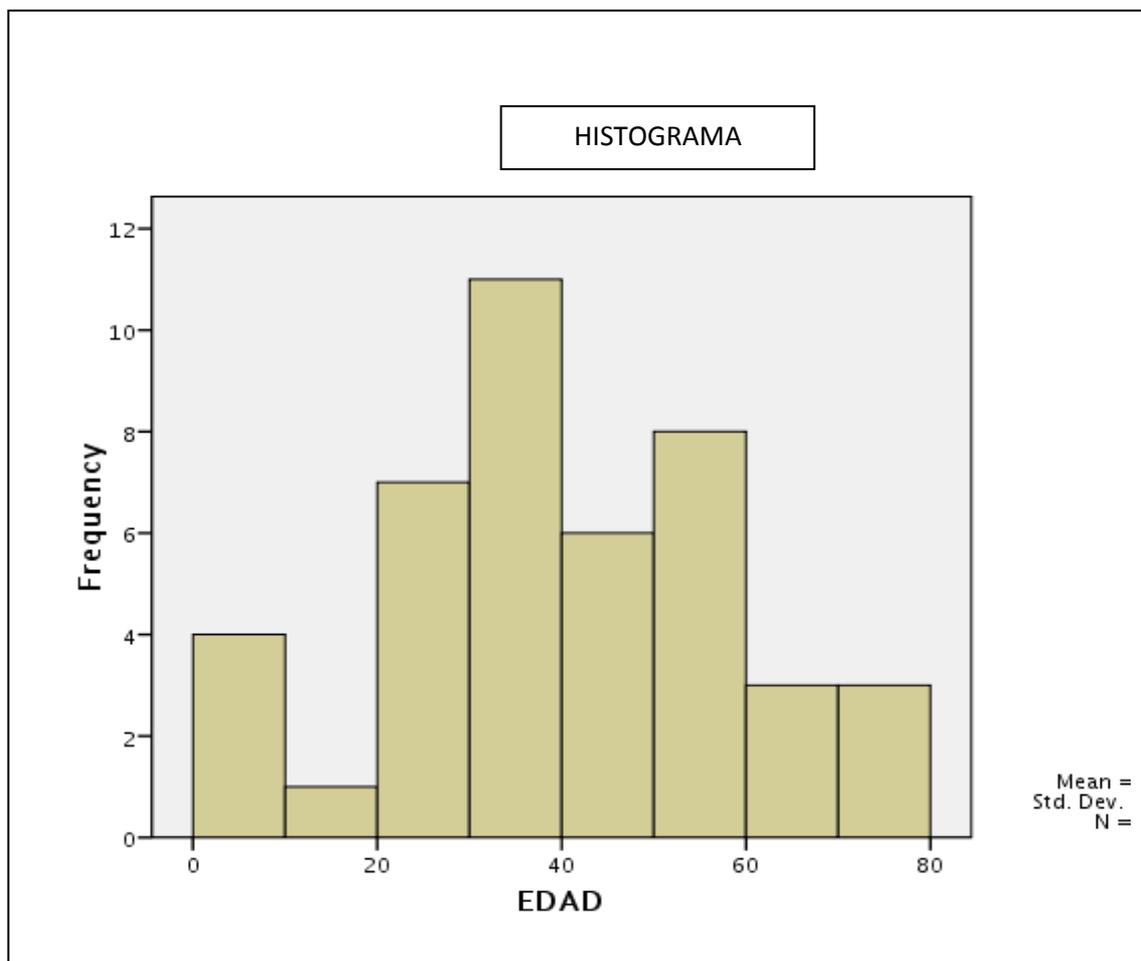
**TABLA: 2 CLASIFICACION POR GRUPOS : NUMERO DE HEMOCULTIVOS/CUADRO CLINICO Y MORTALIDAD ASOCIADA**

GRUPO 0 : /1 hemocultivos positivo sin cuadro clínico	5 pacientes con un caso de mortalidad (20%)
GRUPO 1: 1 hemocultivos positivo con cuadro clínico	13 pacientes con 5 casos de mortalidad (38.5%)
GRUPO 2: >2 hemocultivos positivos sin cuadro clínico	5 pacientes con 4 casos de mortalidad (80%)
GRUPO 3 : > 2 hemocultivos con cuadro clínico :	20 pacientes con 4 casos de mortalidad (20%)

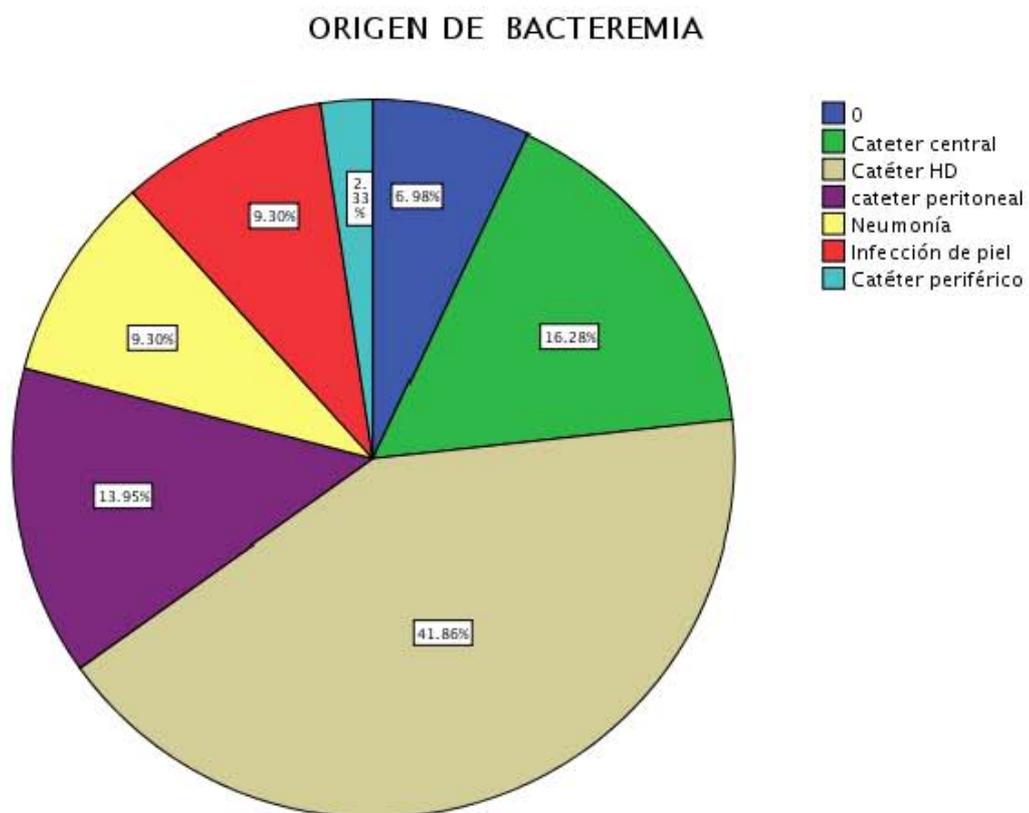
Con respecto a los patrones de sensibilidad y resistencia a antimicrobianos en los 76 aislamientos de *S. aureus* en sangre se encontró (figuras 8 – 14): resistencia a penicilina 96.1% (73 aislamientos), resistencia a meticilina en 53.9%, el 100% de los aislamientos fueron sensibles a vancomicina y daptomicina. La resistencia a clindamicina fue de 60.5% y sensibilidad intermedia de 5.3%; eritromicina fue sensible en 57.9% con intermedios 1.3%. La sensibilidad a trimetropim/sulfametoxazol, rifampicina y tetraciclina fue 96.1%, 94.7% y 92.1% respectivamente. La sensibilidad a linezolid fue de 98.7% y con 1 aislamiento intermedio. Para moxifloxacino la sensibilidad fue de 57.9%, resistente 32.9% e intermedio 9.2%. Para amoxicilina/clavulanato la sensibilidad fue 46.1% y para ceftriaxone fue de 47.4%. De los aislamientos con resistencia a meticilina y que en total fueron 41 el 4.9% tuvo CIM a vancomicina de 0.25 µg/ml, el 36.6% con CIM a vancomicina de 1.0 µg/ml y el 58.5% con CIM a vancomicina de 2.0 µg/ml (ver figura 15).

## 7. GRAFICOS

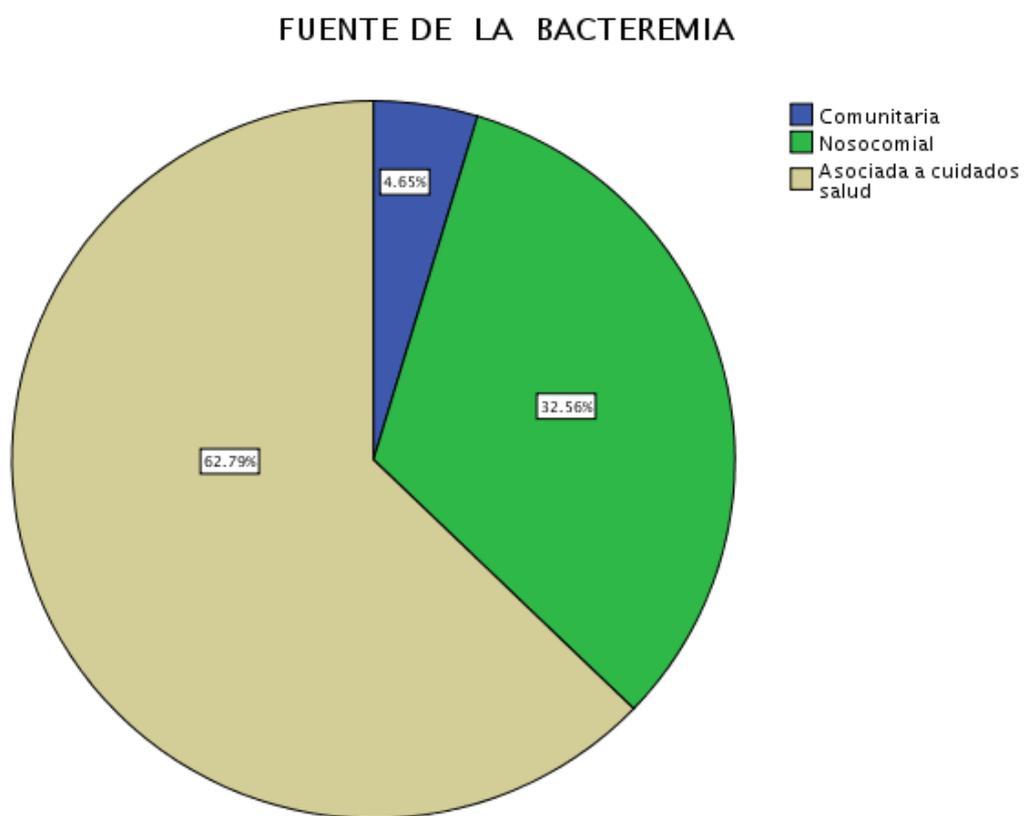
**FIGURA 1: PROMEDIO DE EDAD PACIENTES CONBACTERIEMIA POR S. AUREUS**



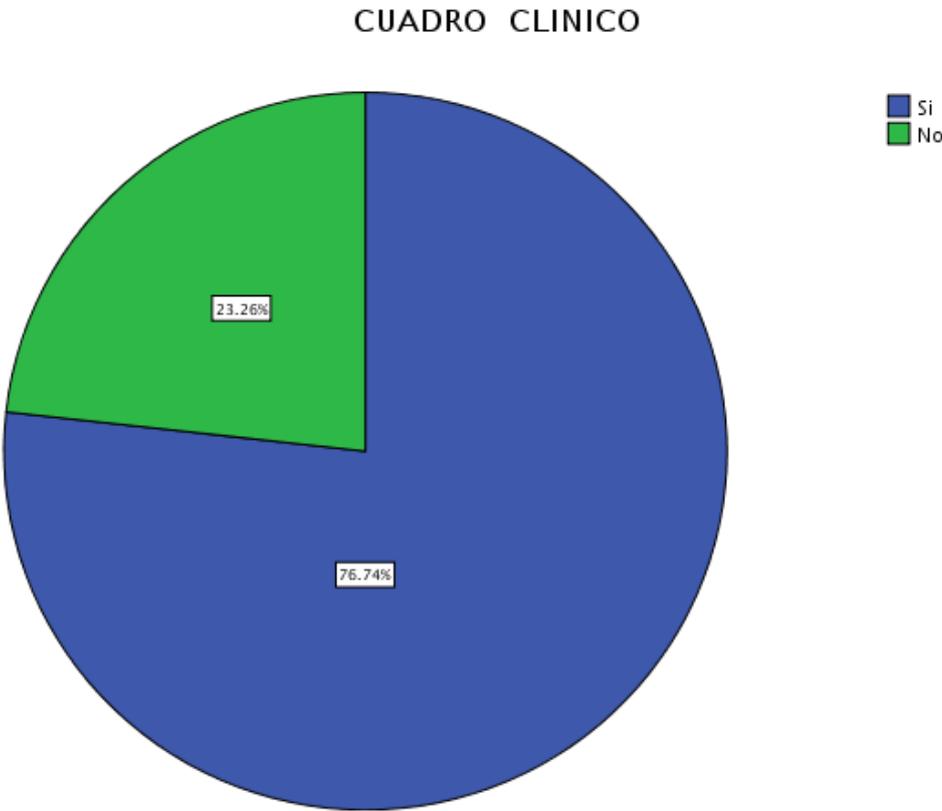
**FIGURA 2: ORIGEN DE LA BACTERIEMIA. (FACTOR CONDICIONANTE)**



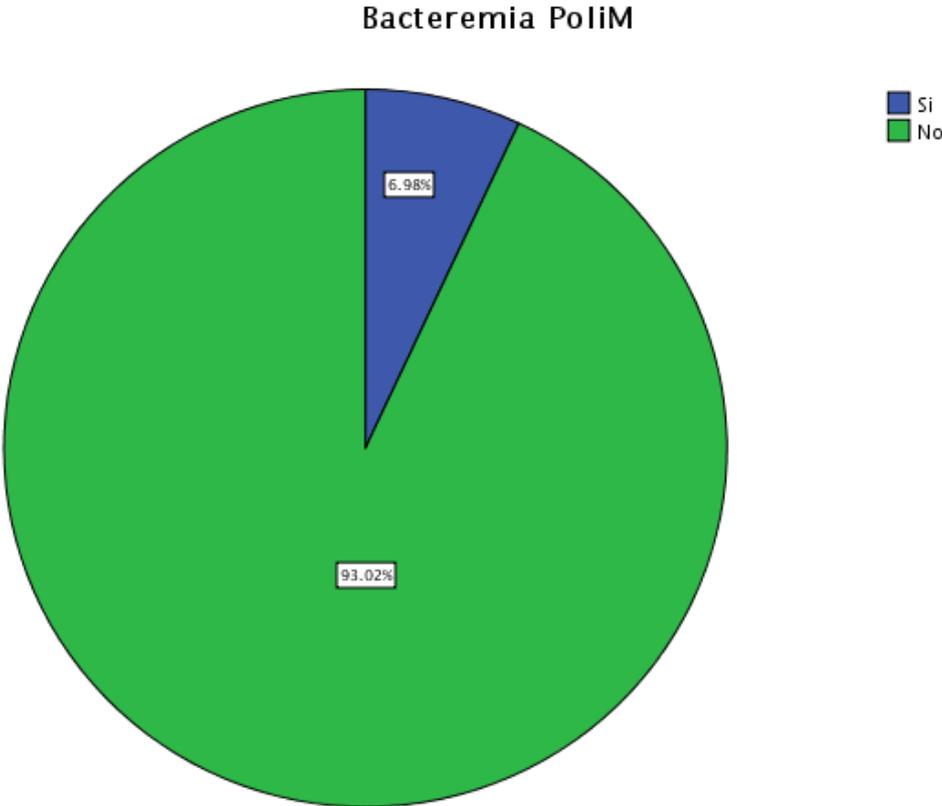
**FIGURA 3: FUENTE DE LA BACTERIEMIA**



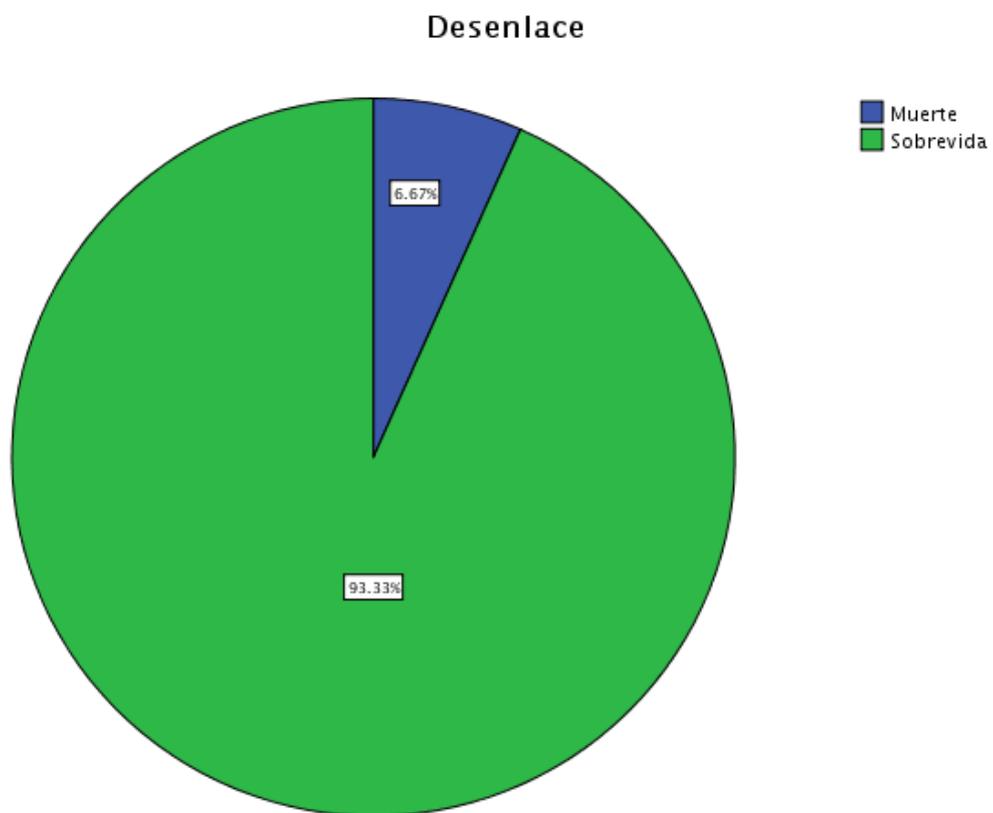
**FIGURA 4: PORCENTAJE DE PACIENTES CON CUADRO CLINICO SUGESTIVO DE BACTERIEMIA**



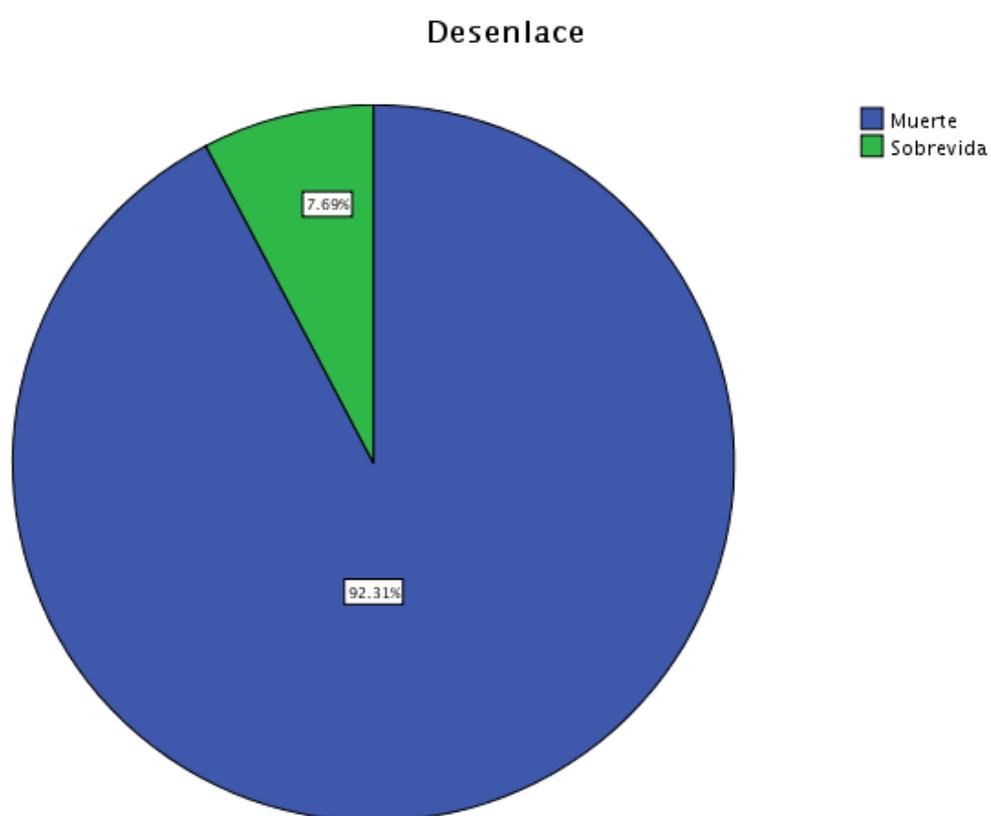
**FIGURA 5: BACTERIEMIA MONOMICROBIANA VS POLIMICROBIANA**



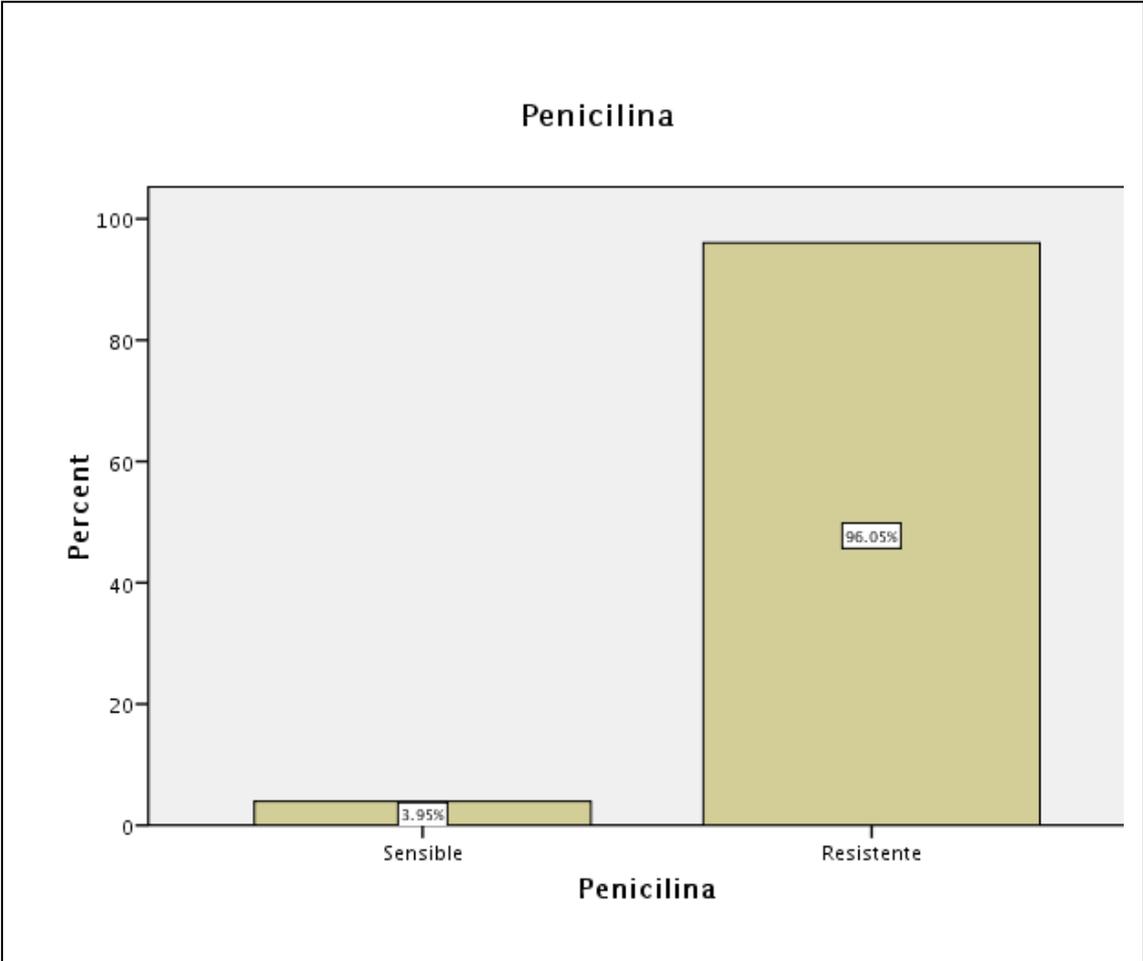
**FIGURA: 6 MORTALIDAD EN PACIENTES CON BACTERIEMIA POR S. AUREUS SIN PRESENCIA DE CHOQUE**



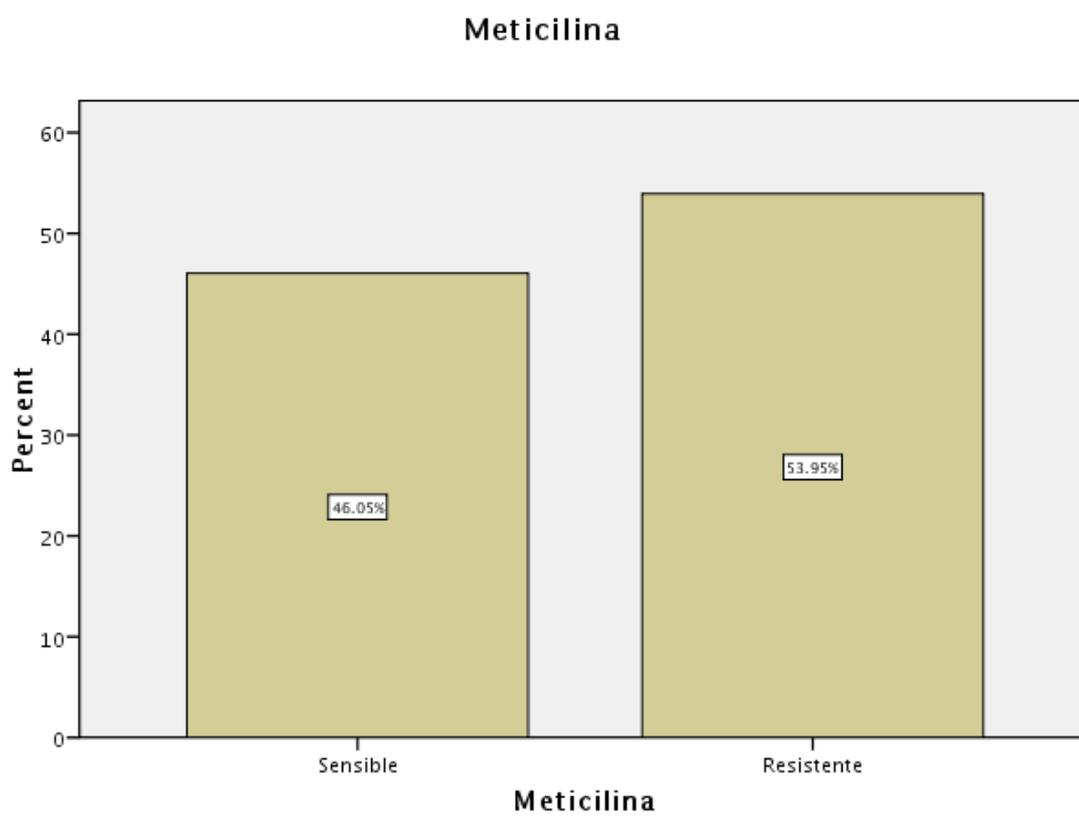
**FIGURA 7: MORTALIDAD EN PACIENTES CON BACTERIEMIA POR S. AUREUS EN ESTADO DE CHOQUE**



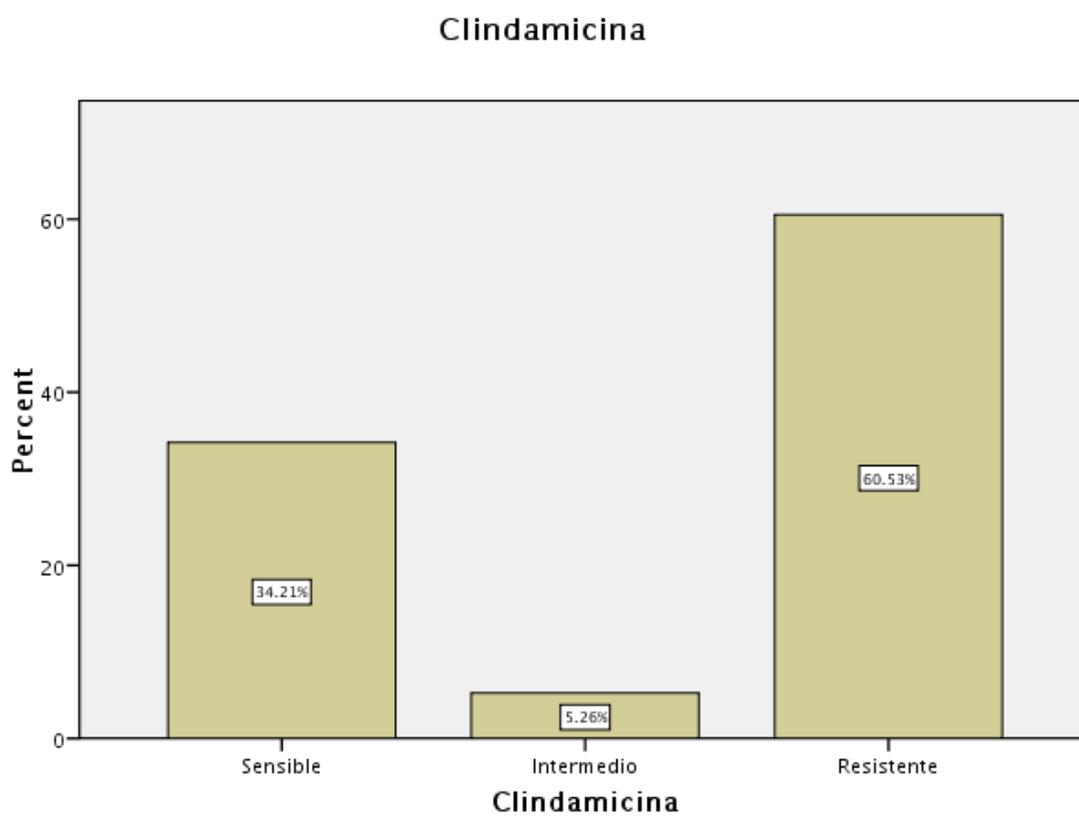
**FIGURA 8: PERFIL DE SENSIBILIDAD A PENICILINA**



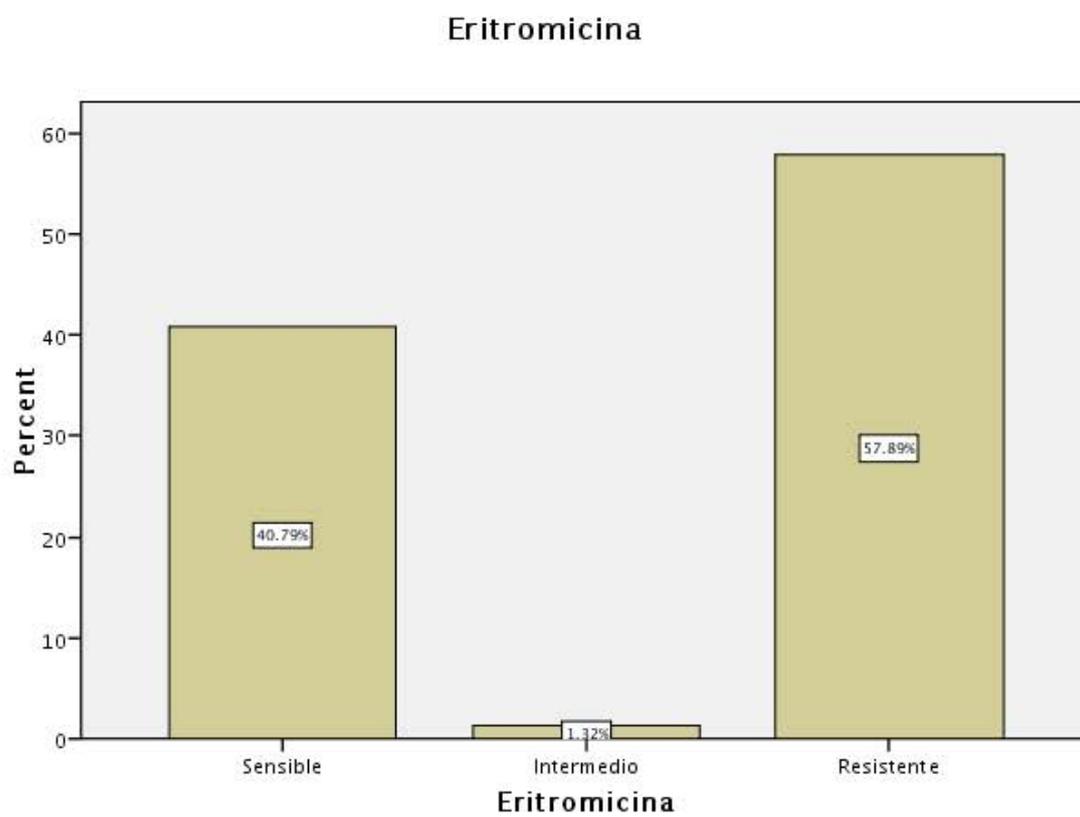
**FIGURA 9: PERFIL DE SENSIBILIDAD A METICILINA**



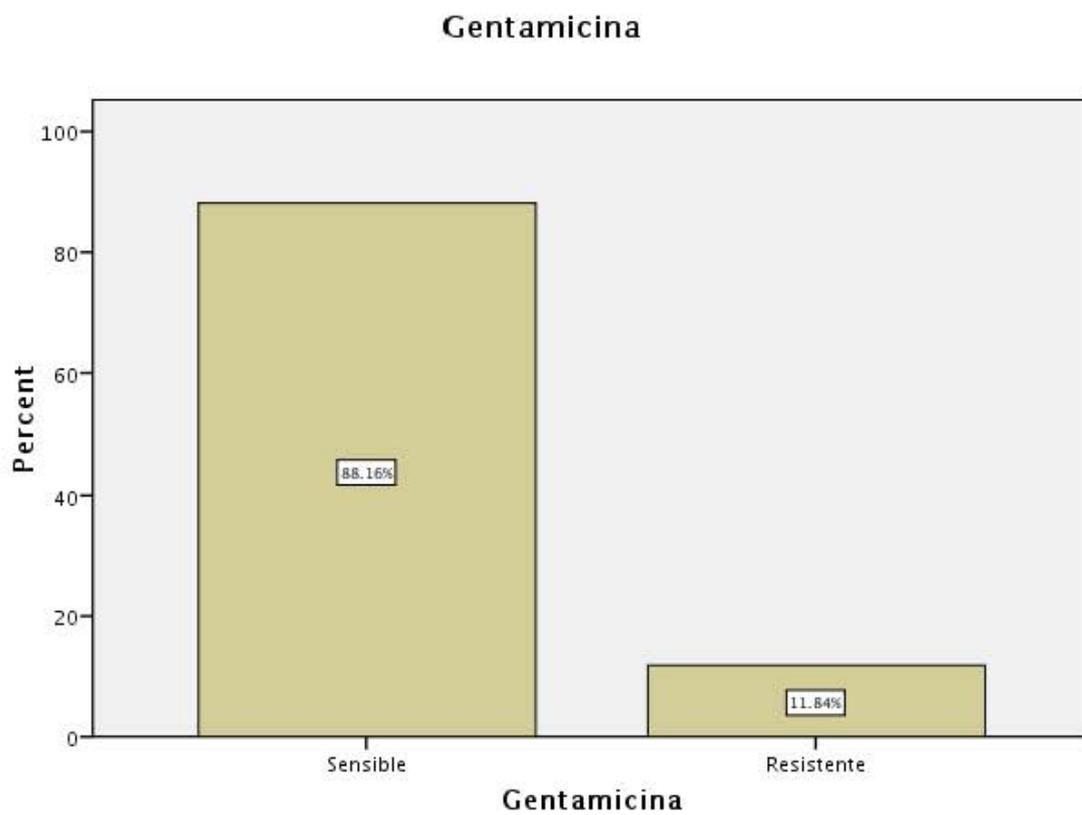
**FIGURA 10: PERFIL DE SENSIBILIDAD A CLINDAMICINA**



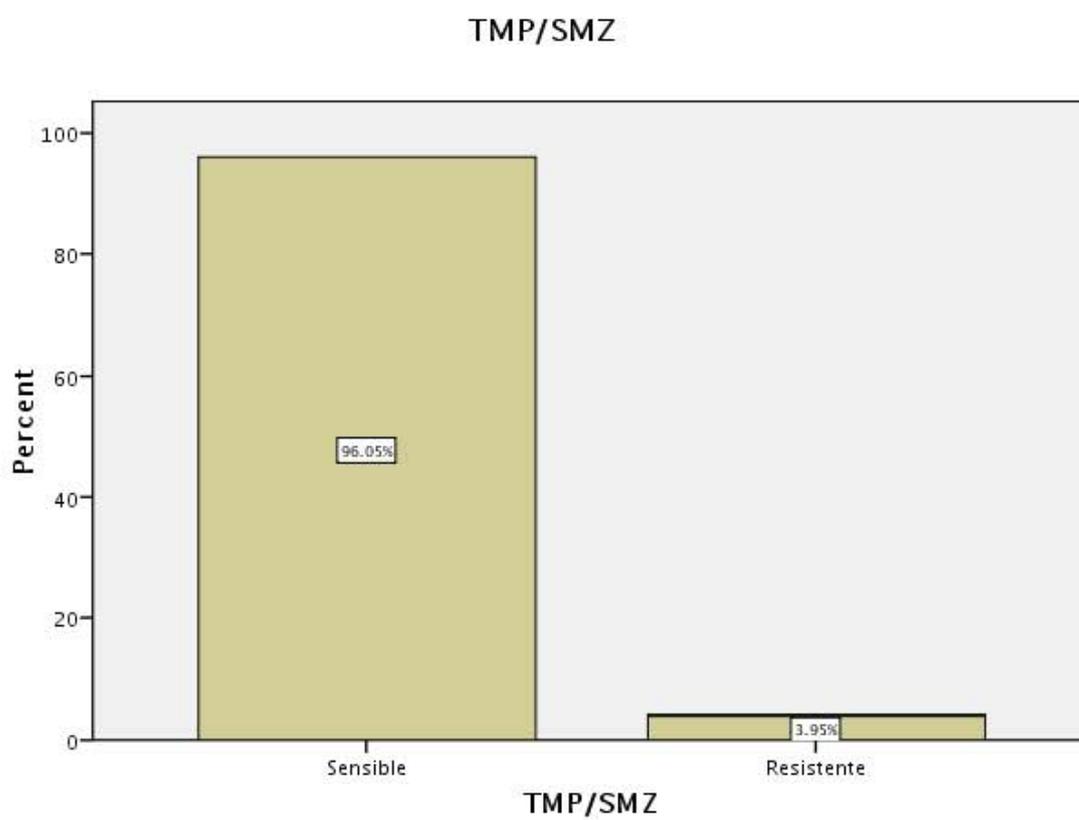
**FIGURA 11: PERFIL DE SENSIBILIDAD A ERITROMICINA**



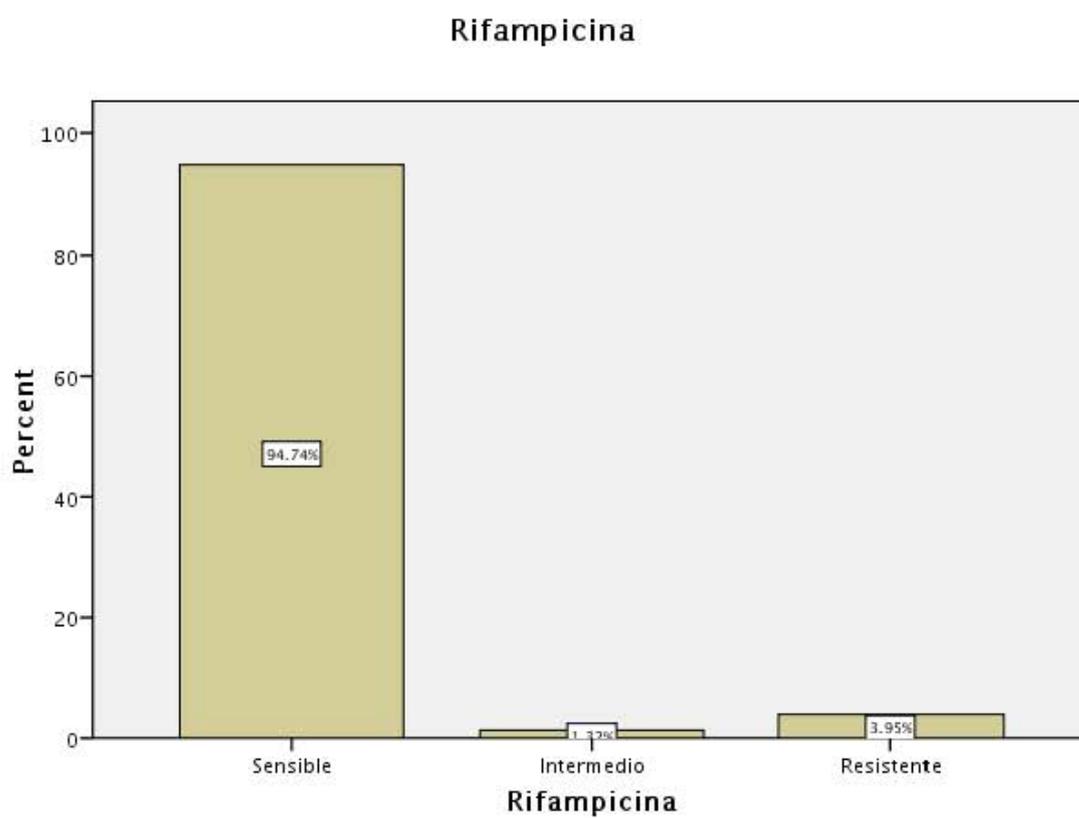
**FIGURA 12: PERFIL DE SENSIBILIDAD A GENTAMICINA**



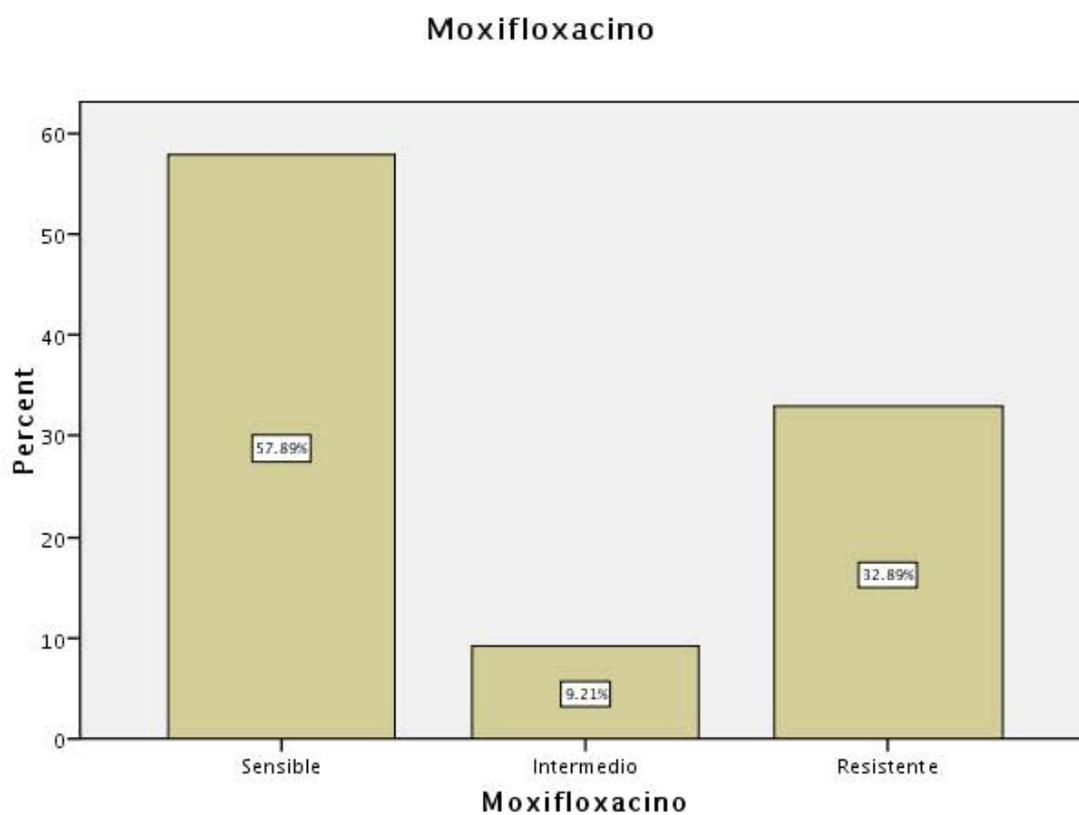
**FIGURA 13: PERFIL DE SENSIBILIDAD A TRIMETROPIM SULFA (TMP/SMZ)**



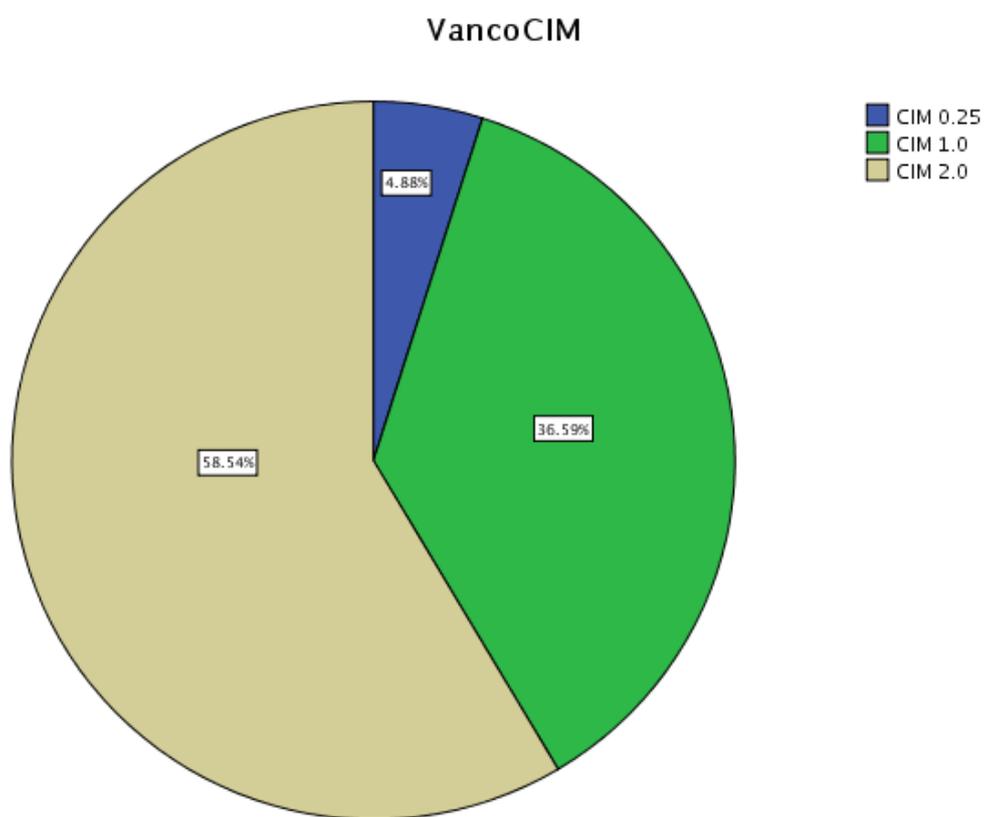
**FIGURA 14: PERFIL DE SENSIBILIDAD A RIFAMPICINA**



**FIGURA 15: PERFI DE SENSIBILIDAD A MOXIFLOXACINO**



**FIGURA 16: CEPAS DE S.AUREUS METICILINO RESISTENTES Y CONCENTRACION INHIBITORIA MINIMA A VANCOMICINA**



## ANEXO 1: HOJA DE RECOLECCION DE DATOS

- Nombre \_\_\_\_\_
- Número de expediente \_\_\_\_\_
- Edad \_\_\_\_\_
- Genero \_\_\_\_\_
- Origen de la bacteriemia (catéter de diálisis, catéter venoso central, catéter peritoneal)
- Fuente de la bacteriemia (nosocomial, asociado a cuidados de salud, comunitaria)
- Servicio hospitalario

CONDICION	SI /NO	CONDICION	SI/NO
Cuadro clínico		Neoplasia	
Diabetes		Enfermedad cardiopulmonar	
Hepatopatía crónica		Trasplante de solido o hematológico	
Insuficiencia renal crónica		Infección por VIH	
Estado de choque		Mortalidad	
Bacteriemia polimicrobiana		Inmunodepresión diferente	
Complicación asociada a bacteriemia		Infección en sitio de inserción	
Hemocultivos mas de 2			
CIM vancomicina < 0.25		CIM vancomicina 1.0 – 2-0	

## ANEXO 2: SENSIBILIDAD ANTIMICROBIANOS

ANTIBIOTICO	SEN %	ANTIBIOTICO	SE N %	ANTIBIOTICO	SEN %
Gentamicina		Meticilina		Penicilina	
Vancomicina		Clindamicina		Eritromicina	
Trimetropim sulfa		Rifampicina		Linezolid	
Moxifloxacino		Amoxicilina/clav		Ceftriaxone	
Daptomicina		Tetraciclina			

## 8. DISCUSION

La bacteriemia por *S. aureus* constituye un problema clínico importante con elevadas tasas de morbilidad y mortalidad. Durante los últimos años, y a pesar de las variaciones geográficas, ha habido un incremento en los casos reportados particularmente asociado al progreso en las terapias e intervenciones médicas y al uso de dispositivos invasivos; esto ha sido descrito en trabajos previos como los publicados en la universidad de Emery. (11)

La prevalencia de *S. aureus* como agente etiológico de bacteriemias en nuestro análisis fue del 30.55% y se traduce en la tercera causa de aislamiento en sangre; estos datos concuerdan con la información suministrada por el sistema de vigilancia de infecciones nosocomiales (NNIS).(8) Los servicios hospitalarios con mayores tasas de prevalencia fueron aquellos que manejaron pacientes con los factores de riesgo identificados previamente para bacteriemia por *S. aureus*: nefrología y medicina interna; y fue notable la mayor prevalencia en la población adulta con respecto a la pediátrica.

La edad promedio fue 39 años con ligera predominancia del sexo masculino; este promedio de edad estuvo por debajo de lo esperado y reportado en la literatura mundial; lo anterior es debido en gran parte a que en la población estudiada hubo enfermedad renal terminal asociada a condiciones crónicas no controladas que llevaron daño temprano de órgano blanco y otras situaciones no relacionadas como urolitiasis, glomerulopatias primarias y algunas otras causas de etiología no definida.

La gran proporción de pacientes en terapia sustitutiva de la función renal explica que el origen más frecuente de infección sean los catéteres de hemodiálisis, particularmente aquellos que tenían mayor tiempo de inserción. Así mismo, se documentó una cantidad importante de casos asociados a catéteres peritoneales. Como habría de esperarse los catéteres venosos centrales constituyeron la segunda causa relacionada a infección. Si comparamos esto con los datos mundiales vamos a encontrar que de manera sistemática la mayoría de los casos de bacteriemia por *S. aureus* se asocian a pacientes con catéteres venosos centrales en estado crítico con largas estancias hospitalarias (42); sin embargo, es preciso tener en cuenta que en nuestra población predominó el catéter de diálisis como factor relacionado y explicando la predominancia de casos clasificados como asociados a cuidados de Salud sobre los episodios puramente nosocomiales. En nuestra población los casos de bacteriemia comunitarias se asociaron particularmente a infecciones de piel y partes blandas. De forma llamativa en los casos de bacteriemia de población pediátrica, el origen no pudo ser determinado en ninguno de los casos y quizá esto se asoció a la dificultad en la interpretación de los datos registrados en los expedientes clínicos. Se debe aclarar que para la clasificación de la fuente de la bacteriemia se utilizaron criterios clínico –

epidemiológicos y no criterios de sensibilidad a antimicrobianos o moleculares y esto pudo afectar finalmente la identificación correcta de cepas de *S. aureus* en los 3 escenarios propuestos como fuente.

En cuanto a las comorbilidades asociadas, la enfermedad renal crónica fue la patología más importante que condicionó la presentación de la infección al promover el factor de riesgo: **catéter de hemodiálisis**. Entre las causas identificadas de daño renal tenemos a la diabetes y la hipertensión arterial como enfermedades predominantes en nuestra población; sin embargo se observaron pacientes con deterioro renal asociado a glomerulopatías primarias y urolitiasis que como previamente se describió impacta en la edad promedio de presentación. Pocos pacientes tuvieron otras condiciones que determinarían de forma significativa la frecuencia de bacteriemias por *S. aureus* y refuerza la premisa de que a pesar de haber estados de inmunodeficiencia relativa (hepatopatía crónica, enfermedades autoinmunes, neoplasia o trasplante) el principal condicionante en nuestra población es la presencia de los dispositivos invasivos previamente expuestos. En lo que respecta al VIH, contrario a los reportes actuales sobre incremento en la portación de *S. aureus* incluyendo meticilino resistentes comparado con la población general(41), la traducción final a eventos clínicos en nuestra población fue poca a pesar de ser un centro de referencia para el tratamiento de este tipo de pacientes; dos consideraciones pueden ser hechas: la primera es que probablemente se requieran otros factores a parte de la inmunodeficiencia severa para el desarrollo de bacteriemia por *S.aureus* como los previamente descritos y la segunda es que cuando se presentan episodios en esta población generalmente cursan con bacteriemias complicadas con persistencia y endocarditis (ambas condiciones cumplida por nuestro paciente).

En este mismo orden de ideas la identificación de casos de bacteriemia complicada fue pobre en nuestra población comparado con los datos reportados en estudios previos (11, 12, 14). Solo se identificaron casos de endocarditis y esto probablemente se relacionó con la falta de sospecha clínica y adecuados protocolos diagnósticos evidenciados por la baja tasa de estudios ecocardiográficos, hemocultivos de control e imágenes para búsqueda de tromboflebitis séptica.

En cuanto a los casos de bacteriemias polimicrobianas se constató la baja tasa de eventos y que concuerda con las estadísticas nacionales e internacionales. En los pacientes adultos que la presentaron se logró identificar otras condiciones diferentes a la presencia de dispositivos invasivos como es el caso de los pacientes con infecciones intraabdominales con bacteriemia concomitante por *E. coli* probablemente debido a translocación bacteriana. Inexplicablemente la población pediátrica tuvo más episodios de bacteriemia polimicrobiana. En general los aislamientos concomitantes más frecuentes fueron: *E. coli* y *A. baumannii*.

A pesar de que el 76% de los pacientes tuvo algún parámetro clínico o de laboratorio que alertara la sospecha de bacteriemia, hubo un porcentaje no despreciable de casos en donde no hubo ningún indicio de infección y esto afectó de manera adversa los desenlaces de mortalidad en este grupo de pacientes como se describirá más adelante. Es importante señalar que la ausencia de signos inflamatorios alrededor del sitio de inserción del catéter o la salida de material purulento no descarta la presencia de bacteriemia; en nuestra población solo el 18.6% de los pacientes con bacteriemia tuvieron datos clínicos sugerentes de infección local y deja de manifiesto la baja sensibilidad y especificidad de este criterio para definir la presencia o no de bacteriemia por *S. aureus*.(32)

La mortalidad global fue del 32.3% y está acorde a los datos de estudios previos (20). Esta variable se correspondió de forma significativa con los pacientes con estado de choque 92.3% en comparación con la mortalidad en pacientes hemodinamicamente estables 6.7%. De esta manera el hallazgo más relevante desde el punto de vista clínico y pronóstico, se encontró cuando se relacionaron los pacientes dependiendo de la presencia o no de cuadro clínico y el tener 1 o más de 2 hemocultivos positivos para *S. aureus* con los desenlaces de mortalidad. Los pacientes con más de 2 hemocultivos positivos y cuadro clínico compatible tuvieron menor mortalidad comparada con los pacientes que tuvieron 1 solo hemocultivo con cuadro clínico compatible y así mismo menor mortalidad pero con mayor impacto comparado con el grupo de pacientes con más de 2 hemocultivos sin cuadro clínico compatible. Esta diferencia es debida a que los pacientes con un cuadro clínico obvio de bacteriemia y hemocultivos positivos fueron diagnosticados y tratados; sin embargo los pacientes que no presentaron cuadros clínicos compatibles con bacteriemias se enfocaron diferente considerando particularmente: neumonías de la comunidad y emergencias dialíticas y dirigiendo la labor diagnóstica y terapéutica hacia estas entidades, que en muchos casos fueron consideraciones simultáneas; esto impacta de forma importante la mortalidad ya que no se reconoció la bacteriemia hasta fases avanzadas de la infección. Los pacientes sin cuadro clínico y un hemocultivo positivo finalmente fueron los casos reales de colonización o contaminación.

Finalmente con respecto a la sensibilidad y resistencia antimicrobiana, encontramos que la resistencia a penicilina fue de 96%, valor esperado y reportado en otros estudios. La resistencia a metilicina fue del 53.9%, dato que está por debajo de los reportes mundiales en donde la resistencias a metilicina oscila entre el 65 – 85% dependiendo de la población estudiada. Nuestra población, como previamente se había mencionado, fueron mayoritariamente pacientes externos con contactos frecuentes con los servicios de salud y esto probablemente determina la menor tasa de resistencia a la metilicina comparado con los estudios que incluyeron pacientes graves internados en

donde quizá la posibilidad de infecciones por *S. aureus* propiamente nosocomiales es mayor. Estos pacientes tienen la posibilidad de colonizarse con cepas de *S. aureus* meticilino sensibles y meticilino resistentes de ambos escenarios clínicos. Es importante resaltar que el análisis del antibiograma para determinar la fuente de la bacteriemia no es una herramienta fidedigna y en nuestra institución no se realizan estudios moleculares para determinar resistencias.

No hubo aislamientos resistentes a vancomicina y esto determina su uso como tratamiento de elección en pacientes con infecciones severas por *S. aureus* meticilino resistente tal y como se recomienda en las guías de manejo nacionales e internacionales; sin embargo, es prudente mencionar y considerar que el 58.5% de las cepas de *S. aureus* meticilino resistentes tuvieron CIM a vancomicina de 2.0 µg/ml. En estas circunstancias y teniendo presente los datos recientes de fallas terapéuticas de pacientes con aislamientos con CIM a vancomicina que se acercan a 2.0 a pesar de ser catalogadas como susceptibles por los cortes actuales de susceptibilidad de CLSI y EUCAST, se recomienda el uso cuidadoso de vancomicina como tratamiento inicial con adecuado seguimiento clínico y cambio a otro tipo de fármacos en caso de no mejoría o empeoramiento o, en el mejor de los casos, iniciar antibióticos alternos a vancomicina como daptomicina que en nuestra muestra tuvo igualmente sensibilidad del 100%. Otras opciones terapéuticas teniendo en cuenta la sensibilidad de nuestros aislamientos y la severidad y tipo de infección son: rifampicina, tetraciclinas, linezolid y trimetropim/sulfametoxazol, con sensibilidades por arriba del 95%. Las sensibilidades a otros antimicrobianos fueron cercanos o superiores al 50% y son menos aconsejables para regímenes iniciales empíricos. Confirmando los datos microbiológicos y de resistencias de estudios previos se evidencia la tasa cruzada resistencia entre clindamicina y eritromicina como resultado de mutaciones en los mismo blancos ribosomales.

Nuestro análisis tuvo las limitaciones propias de estudios retrospectivos donde la evaluación fue parcialmente objetiva y dependió de la información consignada en los expedientes clínicos. A parte de esto, a pesar de que nuestra institución es de tercer nivel no cuenta con todos los recursos microbiológicos y moleculares para el estudio correcto de este tipo de patologías. Nuestros hallazgos deben ser interpretados con precaución debido a que la muestra total para el análisis final fue poca y nuestros resultados corresponden a nuestra realidad y puede no ser la misma en otras instituciones.

## 9. CONCLUSION

Los resultados del presente trabajo permiten identificar la prevalencia del *S. aureus* como generador de bacteriemia en nuestra institución y cómo llega esto a impactar la morbimortalidad de los pacientes afectados. Al conocer las características clínicas y epidemiológicas en estos pacientes sumado a los patrones de susceptibilidad y resistencia del agente infeccioso, se pueden establecer protocolos de diagnóstico y tratamiento adecuados que llevarán al manejo óptimo de esta condición clínica y sus complicaciones.

Este trabajo brinda información importante respecto a factores condicionantes que en un momento dado podrían incrementar la posibilidad tanto de presentación como de desenlaces adversos en pacientes con bacteriemias por *S. aureus*, resaltando que no todos los pacientes tienen cuadros floridos de presentación clínica y el inadecuado enfoque de esta población puede llevar a incrementos en la mortalidad general. Así mismo puede servir como guía para la elección empírica correcta del agente antimicrobiano dependiendo del escenario clínico y la gravedad del paciente teniendo presente que las sensibilidades se mantienen altas para antibióticos tradicionales para manejo de infecciones por *S. aureus* como trimetropim/sulfametoxazol, rifampicina, tetraciclina y gentamicina y también para otros más novedosos como linezolid y daptomicina. En cuanto a vancomicina como tratamiento de elección de MRSA se debe tener en cuenta que nuestros aislamientos a pesar de ser sensibles en su totalidad tienen CIM que se acercan a 2.0 µg/ml en un porcentaje no despreciable y que en la situación clínica adecuada implicaría el uso precavido de este antibiótico o la utilización de otro como daptomicina.

## 10. BIBLIOGRAFIA

1. Sieradzki K, Robert RB Serur D, et al. Heterogeneous vancomycin – resistant *Staphylococcus epidermidis* strain causing recurrent peritonitis in a dialysis patient during vancomycin therapy. J Clin Microbiol. 1999;37 : 39- 44
2. Desmons GR, Kyle D. Morrigan et al. Genetic Classification and distinguishing of *Staphylococcus* species based on different partial gap. J Clin Microbiol.2008; 46: 1019-1025
3. Joseph Karl, caldver dr, carton jr et al. Disseminated intravascular coagulation associates *S.aureus*. Journal infection disease 1991;164:101-107
4. Morrigan J, kruser m, Anderson et al. *S. aureus* leukocidin. A new virulence factor in cutaneous infection. Dermatology 1992; 185: 175- 80
5. Madara U. Springston F et al .The current spectrum of *S. aureus* infections in Baltimore. Medicine.. 1994; 73:186 -208
6. Johns A Ferguson. et al, Bacterial interference its effect on nursery acquired infection with *S. aureus*. Am J Dis child 1963; 105:663- 73
7. Jese L. Corgan D. Outbreak due to methicilin resistant *S. aureus*. Infect Control 1987;8: 15- 23
- 8.Barneree SN, Emori G, culver DH et al, Secular trends in nosocomial primary bloodstream infections in the United States, 1980 – 1989. Am J Med 1991; 91: 85 – 93
9. Edmand MS, Wallace SE Mc clash DK, et al. Nosocomial bloodstream infections in United States hospitals: a three – year analysis. Clin Infect Dis. 1999; 29 : 239 – 44.
10. Piercing J, Falagas D. EARSS annual Report, 2005. Ongoing surveillance of *S. pneumonia*, *S. aureus*, *E. coli*, *E. Faecium*, *Faecalis*, *K. pneumonia*, *P. aeruginosa*. ISBN -10; 90 – 69.
11. Steinberg JP, Clark CC, Hackman. Nosocomial and community – acquired *S. aureus* bacteriemias from 1980 – 1993 : impact of intravascular devices and methicilin resistance. Clin Infect Dis 1996; 23: 255 – 9.
- 12.Graham DR, Keldermans MM, Klemm KW, et al. Infectious complications among patients receiving home intravenous therapy with peripheral, central catheters. Am J Med 1991; 91 : 955 – 100.
13. Kyle J. Popovich, Robert A. Are community – associated Methicillin – Resistance *S. aureus* Strains Replacing Traditional Nosocomial MRSA Strains. Clin Infect Dis 2008; 46 : 787 – 94

14. Watinakunakorn C, Burkeit T. Infective endocarditis at a large community teaching hospital, 1980 – 1998. (Baltimore) 1993; 72: 90 – 102
15. Zinderman CE. Community – acquired methicillin – resistant *S. aureus* among military recruits. Emerg Infect Dis. 2004 ; 10 : 941 – 4
16. Klevens RM , Edwards JR , Tenover FC , Mc Donald LC et al ; National Nosocomial Infection Surveillance System. Changes in the epidemiology of methicillin – resistant *S. aureus* in intensive care units in US hospitals, 1992 - 2003. Clin Infect Dis 2006; 42 : 389 . 91
17. Mejía C, Zurita J, Guzmán – Blanco M . Epidemiología y vigilancia de *S. aureus* resistente a meticilina en América Latina. Rev Clin Infect 2010; 27 (supl 2) : 51- 58.
18. Guzman – Blanco M Mejia C, Isturiz R, et al. Epidemiology of methicillin – resistant MRSA in Latin America .Int J Antimicrob Agents 2009; 34 : 304 – 8.
19. Rubin RJ, Hanington CA, Poon A, Dietrich K Greene JA. The economic impact of *S. aureus* infection in New York City hospitals. Emerg Infect Dis 1999; 5 : 9 – 17.
20. Whitby M, Mc Laws M. Risk of death from methicillin – resistant *S. aureus* bacteriemia : a metaanalysis. Med J Australia 2001: 175 : 264 – 7
21. Chang FV , Peycock Jr. *S. aureus* bacteriemia : recurrence and the impact of antibiotic treatment in a prospective multicenter study. Medicine (Baltimore). 2003; 82 : 333 – 9.
22. Bustos – Martínez JA , Hamdan – Partida A, Gutiérrez- Cárdenas M. *S. aureus* : la reemergencia de un patógeno en la comunidad. Rev Biomed 2006; 17 : 287 – 305.
23. Janeway D, Smith et al. Performance Standars for Antimicrobial susceptibility testing. ; CLSI. January 2012. Vol 31 No 1
24. CDC. Four Pediatrics deaths from community. acquired methicillin – resistant *S. aureus* \_ Minnesota and North Dakota . 1997 – 1999. MMWR 1999; 48: 707 – 14
25. Katayama Y, Ito Hiramatsu K. A new class of genetic elements, *Staphylococcus* cassette chromosome Mec, encodes methicillin resistance in *S. aureus*. Antimicrob Agents Chemoter 2000; 44 : 1549 – 55.
26. Aires de Sousa M, de Lencastre H. Evolution of sporadic isolation of MRSA in hospital and their similarities to isolation of community acquired MRSA. J Clin Microbiol 2003, 41: 3806 – 19.

27. Baba , T, Takeuchi, F, Kurada M, et al. Genome and virulence determinants of high virulence community – acquired MRSA. Lancet 2001; 359: 1819- 27.
28. Pearman JW, Grubb WB. Emerging strains of multiresistant methicillin – resistant *S. aureus* threat success of screening policy. Newsletter 1993; 11: 1 – 8.
29. Tenover FC, Biddle JW, Lancaster MV. Increasing resistance to vancomycin and other glycopeptides in *S. aureus*. Emerg Infect Dis 2001; 7 : 327 – 32.
30. Zurita J, Mejía, Guzmán – Blanco M. Diagnostico y pruebas de susceptibilidad de *S. aureus* resistente a meticilina en América Latina. Rev Clin Infect Dis 2010; 27(supl 2) : 70 – 80.
31. Havill N. Recent Advances in MRSA surveillance Detection. Infect Dis Spec edit 2009; 12: 61 – 5
32. Lautens Chlager S, Herzog C, Zimmerli W. Course and outcome of bacteriemia due *S. aureus* : evaluation of different clinical cast definitions. Clin Infect Dis 1993 ; 16 : 567 – 73.
33. Fowler VG, Justice A, Moore C. Risk factors for hematogenous complications of intravascular catheter – associated *S. aureus* bacteriemia . clin Infect Dis 2005; 40(5) : 696 – 703
34. Clinical Practice Guidelines by the Infection diseases society of America for the treatment of Methicillin resistant *S. aureus*. January 2011.
35. Nolan CM. Beaty HN .*S aureus* bacteriemia. Current clinical patterns. Am J Med 1976; 60(4) : 495 – 504
36. Lamas CC, Eykyn SJ. Bicuspid aortic valve – a silent danger : analysis of 50 cases of infective endocarditis. Clin Infect Dis 2000; 30 : 336 – 41.
37. Fang G, Keys TF, Gentry LO, et al. Prosthetic valve endocarditis resulting from nosocomial bacteriemia. Ann Intern Med 1993; 119 : 560 – 7.
38. Chamis AL, Peterson GE, Cabell CH, et al. Infection of permanent pacemakers and defibrillators following *S. aureus* bacteriemia. Circulation 2000; 02(18) :530.
39. Ringberg H, Thoren a, Lilja B. Metastasic complications of *S. aureus* septicemia. To seek is to find. Infection 2000 ; 28: 132 -6.
40. Mc Clelland RS, Fowler VG , Sanders LL, et al. *S. aureus* bacteriemia among eldery vs youngers adult patients; comparison of clinical features and mortality. Arch Intern Med 1999; 159 : 1244 – 7.

41. Fichtenbaum CJ, Dunagan WC, Powderly WG. Bacteriemia in hospitalized patients infected with the human immunodeficiency virus : a case control study of risk factors and outcome. *J. Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol.* 1995; 851.
42. Marr KA , Kong LK. Fowler VG et al. Incidence and outcome of *S. aureus* bacteriemia in hemodialysis patients. *Kidney Int .* 1998; 54(5) : 1684 – 9.
43. Gottlieb GS, Kowler VG, Kong LK et al. *S. aureus* bacteriemia in the surgical patient : a prospective analysis of 73 post operative patients who developed *S. aureus* bacteriemia at a tertiary care facility. *J. am coll surg* 2000; 190 : 50 – 7.
44. Nolan CM, Beaty HN. *S. aureus* bacteriemia –current clinical patterns . *Am J Med* 1976; 60 : 495 – 500.
45. Chambers HF, Korzeniowski OM, Sand MA. *S. aureus* endocarditis : clinical manifestations in addicts and non addicts. *Medicine (Baltimore)* 1983; 62(3) : 170 – 7
46. Leonard A. Mermel, Michael Alon. Clinical practice Guidelines for the diagnosis and management of Intravascular Catheter – related Infection: 2009 up to date by the Infectious diseases society of America.
47. Friedland IR , Plessis J, Clites. A cardiac complications in children with *S. aureus* bacteriemia. *J Pediatr* 1995; 127(5) : 764-8
48. Bayer AS, Lam K, Ginzton L et al. *S. aureus* bacteriemia : clinical , serologic and echocardiographic findings in patients with and without endocarditis. *Arch Intern Med* 1987; 147 : 457 – 462
49. Achim J Kaash , Vance G. Fowler Jr. Use of simple criteria set for guiding echocardiography in nosocomial *S. aureus* bacteriemia . *Clin Infect Dis* 2011 ; 53(8): 1- 3.
50. Gilbert Habib, Luifi Badano et al. Recommendations for the practice of echocardiography in infective endocarditis. *European Journal of Echocardiography* 2010; 11: 202- 29.
51. Athar Haroon , Alimuddin Zumla. Role of fluorine 18 fluorodeoxy glucose positron emission tomography – computed in focal and generalized infectious and inflammatory disorders. *Clin Infect Dis .* 2012; 54(9) : 1333-41.
52. Fowler V, Boucher H, Filler s, et al. An appropriateness of two – week therapy for catheter – related *S. aureus* bacteriemia. Conference on antimicrobial Agents and Chemotherapy. San Francisco, CA 2006.

53. Hidayat LK, HSV DI, Quist R, et al. High –dose vancomycin therapy for methicillin resistant *S.aureus* infections. Arch Intern Med. 2006; 166: 2138-2144.
54. Cosgious SE, Vigliani GA, Campion M , et al . Initial low- dose gentamicin for *S. aureus* bacteriemia and endocarditis is nephrotoxic. Clin Infect Dis . 2009 ; 48 : 713 – 21.
- 55.Fowler VG Jr, boucher HW, corey GR, et al. Daptomycin versus standar therapy for bacteriemia an endocarditis caused by *S. aureus*. N. Engl J Med. 2006; 355: 653 – 665.
56. Lodise TPJr, Mc Kinnon PS, Levine DP, et al. Impact of empirical – therapy selection on outcomes of intravenous drug users with infective endocarditis caused by methicillin – susceptible *S. aureus*. Antimicro Agents Chemoter. 2007 ; 51 : 3731 – 3733.
57. Chang FY, Peacok JE Jr, Musher DM. *S. aureus* bacteriemia : recurrence and the impact of antibiotic treatment in a prospective multicenter study. Medicine . 2003; 82: 333- 339.
58. Ryback MJ, Leonard SN, Rossi KL et al. Characterization of vancomycin – heteroresistant *S. aureus* from the metropolitan area of Detroit, Michigan over a 22 years period. J. Clin Microbiol. 2008; 46 : 2950 – 54.
59. More CI, Osaki – Kiyon P, Hague et al. Daptomycin versus vancomycin for bloodstream infections due to SARM with a high vancomycin inhibitory concentration : a case – control study. Clin Infect Dis. 2012; 54 : 51 – 58.
60. Jang HC, Kim SH, Kim KH et al. Salvage treatment for persistent methicillin . resistant *S. aureus* bacteriemia : efficacy of linezolid with or without carbapenem. Clin Infect Dis. 2009 ; 49 : 395 – 401.
61. Markowitz N, Quinn EL, Saravolast LD. Tmp sulfa compared with vancomycin for the treatment of *S. aureus* infection. Ann Int Med . 1992; 117 : 390 – 398.
62. Macros LA, CAmins BC. Succesful treatment of vancomycin . intermediate *S. aureus* pacemakers lead infective endocarditis with televancina. Anti Agent Chemoter. 2010; 54 : 5376 – 78.
63. Jacqueline c, Caifofon J et al. In vivo efficacy of ceftaroline , a new broad . spectrum cephalosporin compared with linezolid and vancomycin against methicillin – resistant and vancomycin – intermediate *S. aureus* in a rabbit endocarditis model. Anti Agents Chemoter 2007; 51: 3397 – 3400.

64. Dhand a, Bayer AB, Pogliano et al. Use of antistaphylococcal B-lactams to increase daptomycin activity in eradicating persistent bacteriemia due to SARM. Clin Infec Dis, 2011; 53: 158 - 153