

UNIVERSIDAD DE COSTA RICA
SISTEMA DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

**CARACTERIZACIÓN DE LA BACTEREMIA POR STAPHYLOCOCCOS AUREUS EN PACIENTES
HOSPITALIZADOS DEL HOSPITAL SAN JUAN DE DIOS ENTRE ENERO 2015 A DICIEMBRE
2017.**

Tesis sometida a la consideración de la comisión del programa de estudios de posgrado en
Especialidades médicas para optar al grado y título de Especialista en Medicina Interna.

ERICK MÉNDEZ RAMÍREZ

Ciudad Universitaria Rodrigo Facio, Costa Rica

2018

Dedicatoria

Dedico este trabajo a mi madre y esposa que me han apoyado de forma incondicional.
También a todos los profesores que han transmitido sus conocimientos y experiencias durante
estos años

Agradecimientos

Dr. Manuel Ramirez Cardoce

Dr. José Castro Cortes

Hoja de aprobación

“esta tesis fue aceptada por la comisión de Estudios de Posgrado de Medicina Interna de la Universidad de Costa Rica, como requisito parcial para optar al grado y título de Especialista en Medicina Interna”.



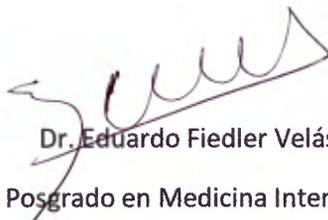
Dr. Carlos Araya Fonseca

Director del Programa de Posgrado en Medicina Interna



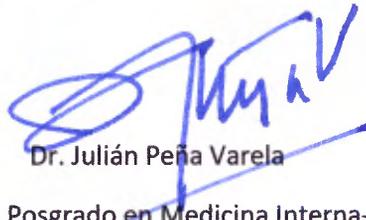
Dr. Daniel Murillo Castro

Coordinador local del Posgrado en Medicina Interna- Hospital San Juan de Dios



Dr. Eduardo Fiedler Velásquez

Coordinador local del Posgrado en Medicina Interna- Hospital Calderón Guardia



Dr. Julián Peña Varela

Coordinador local del Posgrado en Medicina Interna- Hospital México



Dr. Víctor Alonso Madriz Morales

lector



Hospital San Juan de Dios

DIRECCIÓN GENERAL

COMITÉ ÉTICO CIENTÍFICO

03 de abril del 2018
HSJD-061-CEC-2018

Doctora
Ana Teresa León Sáenz
Presidencia Ejecutiva
Patronato Nacional de la Infancia

Estimada doctora:

Asunto: Notificación de aprobación del Protocolo de investigación CEC-HSJD-43-2017: “Caracterización de la bacteremia por *Staphylococcus aureus* en pacientes hospitalizados del Hospital San Juan de Dios entre 2015 a 2017”.

En concordancia con la Ley N° 9234 Ley Reguladora de la Investigación Biomédica del 25 de abril de 2014 (Artículo 48, inciso u), el Reglamento (Artículo 29) a dicha ley y sus reformas mediante el “Decreto N° 39533-S” de fecha 04 de marzo de 2016, en que se indica que el Comité Ético Científico del Hospital San Juan de Dios (CEC-HSJD), cuando apruebe una investigación biomédica en la cual participan menores de edad, es requisito que éstas sean notificadas al Patronato Nacional de la Infancia (PANI), sirva este oficio como notificación que se aprobó el siguiente estudio:

Título del estudio: “Caracterización de la bacteremia por *Staphylococcus aureus* en pacientes hospitalizados del Hospital San Juan de Dios entre 2015 a 2017”.

Nombre de investigador principal: Dr. Erick Méndez Ramírez

Correo electrónico: davidmen12@hotmail.com

Teléfono: 88587810 / **Sitio del estudio:** Hospital San Juan de Dios

Número de niños participantes en el estudio: no se indica.

Riesgo del estudio: Mínimo:

a) El único riesgo potencial es la pérdida de la confidencialidad de la información.

Quedo a las órdenes ante cualquier duda,

Atentamente,
COMITÉ ÉTICO CIENTÍFICO

Dr. Ronald Gutiérrez Cerdas
Presidente

Dr. Mario Sibaja Campos. Director General a.i. Hospital San Juan de Dios
CONIS
Archivo

Tabla de contenidos

Dedicatoria	ii
Agradecimientos	iii
Hoja de aprobación	iv
Tabla de contenidos	v
Resumen	vii
Abstract	viii
Lista de cuadros	ix
Lista de figuras	xi
Lista de abreviaturas	xiii
Introducción	1
Objetivos	2
Objetivo general	2
Objetivos específicos	2
Marco teórico	3
Introducción	3
Microbiología	3
Patogénesis	4
Patogénesis del HA—MRSA (hospital-acquired MRSA)	6
Patogénesis de la infección CA-MRSA (community-acquired MRSA)	7
El papel de PVL frente a otros determinantes de virulencia	7
Bacteremia por <i>Staphylococcus aureus</i>	8
Definición	8
Epidemiología	9
Mortalidad	10
Predictores de mortalidad en bacteremia por <i>Staphylococcus aureus</i>	10
Interacciones huésped-patógeno	11
Factores del patógeno	12
Manifestaciones clínicas	13
Tratamiento de la bacteremia por <i>Staphylococcus aureus</i>	14
Bacteremia por <i>S. aureus</i> meticilino-sensible (MSSA)	15

Tratamiento de la bacteremia por MRSA	16
Complicaciones de la bacteremia por S. aureus	18
Materiales y Métodos	19
Metodología General	19
Criterios de inclusión.....	19
Criterios de Exclusión	19
Análisis estadístico	20
Definiciones.....	20
Tipo de bacteremia	20
Origen de la bacteremia	20
Perfil de resistencia	20
Bacteremia complicada	21
Terapia antibiótica definitiva.....	21
Antibiótico adecuado	21
Duración suficiente de la terapia antibiótica	21
Duración insuficiente	21
Manejo clínico de las bacteremias	21
Resultados.....	22
Discusión	48
Conclusiones	54
Recomendaciones	55

Resumen

Introducción

Staphylococcus aureus es un importante patógeno humano que causa una amplia gama de infecciones clínicas; es una de las principales causas de bacteremia, endocarditis infecciosa, así como de infecciones osteoarticulares, cutáneas y de tejidos blandos, pleuro-pulmonares.

La bacteriemia es quizás la manifestación mejor descrita de la infección por *S. aureus*. Varios estudios han documentado la prevalencia, el pronóstico y el resultado de la bacteriemia por *S. aureus* (SAB) en las regiones industrializadas del mundo. Sin embargo, muchas preguntas básicas sobre la epidemiología del SAB, en particular en las regiones no industrializadas del mundo, permanecen sin respuesta.

Materiales y métodos

Se trata de un estudio observacional, descriptivo, de tipo retrospectivo realizado en el Hospital San Juan de Dios entre los años de 2015 al 2017. El objetivo del estudio es describir las características clínicas y de laboratorio en pacientes a los que se le documentó una bacteremia por *S. aureus* en el periodo en cuestión.

Resultados y Conclusiones.

La mayoría de los pacientes son masculinos, con mayor incidencia en pacientes mayores de 60 años. La estancia hospitalaria promedio fue de 43 días.

La bacteremia por *S. aureus* adquirida en el hospital fue la más frecuente. El 43,9% de los pacientes se presentan con sepsis severa o shock séptico al momento del diagnóstico. La infección de piel y tejidos blandos es la infección asociada más común. Se documentó que los factores de riesgo más importantes para desarrollar una bacteremia por *S. aureus* es la cirugía y hospitalización previa. Las comorbilidades más frecuente asociadas son la diabetes mellitus, hipertensión arterial, enfermedad renal crónica. La invasión más frecuente fue el catéter venoso central. Solo el 78% de los pacientes con bacteremia por *S. aureus* recibió un tratamiento antibiótico adecuado Solo el 52.5% de todos los casos tuvo un manejo óptimo de la bacteremia.

Abstract

Introduction

Staphylococcus aureus is an important human pathogen that causes a wide range of clinical infections; It is one of the main causes of bacteremia, endocarditis, infectious, as well as musculoskeletal, skin infections and soft, pleuro-pulmonary tissues.

Bacteremia is perhaps best described by *S. aureus* infection manifestation. Several studies have documented the prevalence, prognosis and outcome of bacteremia by *S. aureus* (SAB) in the industrialized regions of the world. However, many basic questions about the epidemiology of the SAB, particularly in non-industrialized regions of the world, remain unanswered.

Materials and methods

It's an observational, descriptive, study retrospective type made in the Hospital San Juan de Dios between the years from 2015 to 2017. The study objective is to describe, laboratory and clinical characteristics in patients who were documented a bacteremia by *S. aureus* in the period in question

Results and conclusions.

the majority of patients are male, with higher incidence in patients older than 60 years. The average hospital stay was 43 days.

Bacteraemia by *S. aureus* acquired in the hospital was the most frequent. 43.9% of patients present with severe sepsis or septic shock at the time of diagnosis. Skin and soft tissue infection is the most common associated infection. Document risk factors more important in developing a *S. aureus* bacteremia is prior hospitalization and surgery. Comorbidities most frequent associates are diabetes mellitus, hypertension, renal disease chronic. The invasion most frequent was the central venous catheter.

Lista de cuadros

I Cuadro 1. Características demográficas de los pacientes con diagnóstico de bacteriemia por <i>S. aureus</i> en el Hospital San Juan de Dios entre enero de 2015 a diciembre de 2017	22
II Cuadro 2. Características clínicas de los pacientes con diagnóstico de bacteriemia por <i>S. aureus</i> en el Hospital San Juan de Dios entre enero de 2015 a diciembre de 2017	25
III Cuadro 3. Comorbilidades y factores de riesgo de los pacientes con diagnóstico de bacteriemia por <i>S. aureus</i> en el Hospital San Juan de Dios entre enero de 2015 a diciembre de 2017	27
IV Cuadro 4. Características del tratamiento antibiótico de los pacientes con diagnóstico de bacteriemia por <i>S. aureus</i> en el Hospital San Juan de Dios entre enero de 2015 a diciembre de 2017	28
V Cuadro 5. Complicaciones de la bacteriemia por <i>S. aureus</i> en los pacientes con este diagnóstico, atendidos en el Hospital San Juan de Dios entre enero de 2015 a diciembre de 2017	31
VI Cuadro 6. Características del desenlace de la bacteriemia por <i>S. aureus</i> en los pacientes con este diagnóstico, atendidos en el Hospital San Juan de Dios entre enero de 2015 a diciembre de 2017	32
VII Cuadro 7. Características demográficas de los pacientes con diagnóstico de bacteriemia por <i>S. aureus</i> en el Hospital San Juan de Dios entre enero de 2015 a diciembre de 2017	34
VIII Cuadro 8. Características clínicas de los pacientes con diagnóstico de bacteriemia por <i>S. aureus</i> en el Hospital San Juan de Dios entre enero de 2015 a diciembre de 2017	35
IX Cuadro 9. Comorbilidades y factores de riesgo de los pacientes con diagnóstico de bacteriemia por <i>S. aureus</i> en el Hospital San Juan de Dios entre enero de 2015 a diciembre de 2017	40
X Cuadro 10. Complicaciones de la bacteriemia por <i>S. aureus</i> en los pacientes con este diagnóstico, atendidos en el Hospital San Juan de Dios entre enero de 2015 a diciembre de 2017	42
XI Cuadro 11. Manejo clínico de las bacteremias por <i>S. aureus</i> en el Hospital San Juan de Dios entre enero de 2015 a diciembre de 2017	43

XII Cuadro 12. Análisis multivariado de los factores que predisponen a la presencia de MRSA en los pacientes con diagnóstico de bacteriemia por <i>S. aureus</i> , atendidos en el Hospital San Juan de Dios entre enero de 2015 a diciembre de 2017	46
XIII Cuadro 13. Análisis multivariado de los factores que se asocian a las siembras hematológicas en los pacientes con diagnóstico de bacteriemia por <i>S. aureus</i> , atendidos en el Hospital San Juan de Dios entre enero de 2015 a diciembre de 2017	46
XIV Cuadro 14. Análisis multivariado de los factores se asocia a mortalidad a 30 días en los pacientes con diagnóstico de bacteriemia por <i>S. aureus</i> , atendidos en el Hospital San Juan de Dios entre enero de 2015 a diciembre de 2017	46

Lista de figuras

I Gráfico 1. Distribución de los pacientes con diagnóstico de bacteriemia por <i>S. aureus</i> en el Hospital San Juan de Dios entre enero de 2015 a diciembre de 2017, según grupo de edad.	23
II Gráfico 2. Distribución de los pacientes con diagnóstico de bacteriemia por <i>S. aureus</i> en el Hospital San Juan de Dios entre enero de 2015 a diciembre de 2017, de la provincia de San José, según cantón de procedencia.....	24
III Gráfico 3. Distribución de los pacientes con diagnóstico de bacteriemia por <i>S. aureus</i> en el Hospital San Juan de Dios entre enero de 2015 a diciembre de 2017, según tipo de infección.....	26
IV Gráfico 4. Distribución de los pacientes con diagnóstico de bacteriemia por <i>S. aureus</i> en el Hospital San Juan de Dios entre enero de 2015 a diciembre de 2017, según esquema antibiótico utilizado en el tratamiento de la bacteriemia.	30
V Gráfico 5. Sobrevida a 30 días de los pacientes con diagnóstico de bacteriemia por <i>S. aureus</i> en el Hospital San Juan de Dios entre enero de 2015 a diciembre de 2017, según esquema antibiótico utilizado en el tratamiento de la bacteriemia.	32
VI Gráfico 6. Distribución de los pacientes con diagnóstico de bacteriemia por <i>S. aureus</i> en el Hospital San Juan de Dios entre enero de 2015 a diciembre de 2017, según resistencia a la meticilina.	33
VII Gráfico 7. Distribución de los pacientes con diagnóstico de bacteriemia por <i>S. aureus</i> en el Hospital San Juan de Dios entre enero de 2015 a diciembre de 2017, según tipo de infección y tipo de <i>S. aureus</i>	37

VIII Gráfico 8. Distribución de los pacientes con diagnóstico de bacteriemia por <i>S. aureus</i> en el Hospital San Juan de Dios entre enero de 2015 a diciembre de 2017, según servicio de ingreso al Hospital y tipo de <i>S. aureus</i>	38
IX Gráfico 9. Distribución de los valores de proteína C reactiva en los pacientes con diagnóstico de bacteriemia por <i>S. aureus</i> en el Hospital San Juan de Dios entre enero de 2015 a diciembre de 2017, según tipo de <i>S. aureus</i>	39
X Gráfico 10. Distribución de los valores de procalcitonina en los pacientes con diagnóstico de bacteriemia por <i>S. aureus</i> en el Hospital San Juan de Dios entre enero de 2015 a diciembre de 2017, según tipo de <i>S. aureus</i>	39
XI Gráfico 11. Sobrevida a 30 días de los pacientes con diagnóstico de bacteriemia por <i>S. aureus</i> en el Hospital San Juan de Dios entre enero de 2015 a diciembre de 2017, según aislamiento microbiológico.....	43
XII Gráfico 12. Distribución de los pacientes con diagnóstico de bacteriemia por <i>S. aureus</i> en el Hospital San Juan de Dios entre enero de 2015 a diciembre de 2017, según tipo de tratamiento y mortalidad.....	44
XIII Gráfico 13. Distribución de los pacientes con diagnóstico de bacteriemia por <i>S. aureus</i> en el Hospital San Juan de Dios entre enero de 2015 a diciembre de 2017, según tipo de tratamiento y duración del tratamiento.	45
XIV Gráfico 14. Distribución de las MIC de vancomicina en los pacientes con diagnóstico de bacteriemia por <i>S. aureus</i> en el Hospital San Juan de Dios entre enero de 2015 a diciembre de 2017, según tipo de <i>S. aureus</i>	45

Lista de abreviaturas

- *HSJD*: Hospital San Juan de Dios
- *S. aureus*: Staphylococcus aureus
- *SAB*: Staphylococcus aureus bacteremia
- *VCS*: pequeñas variantes de colonias
- *MSSA*: *S. aureus* sensible a Meticilina
- *MRSA*: *S. aureus* resistente a Meticilina
- *SA-AC*: *S. aureus* adquirido en la Comunidad
- *SA-AH*: *S. aureus* adquirido en el Hospital
- *PBP2a*: Proteínas de unión a la Penicilina 2a
- *SCCmec*: Cassette Estafilocócico del Cromosoma *mecA*
- *SCCmecIV*: Cassette Estafilocócico del Cromosoma *mecA* tipo IV
- *MIC*: Concentración Mínima Inhibitoria
- *VSSA*: *S. aureus* sensible a Vancomicina
- *hVISA*: Staphylococcus aureus heteroresistente
- *PCR*: proteína C reactiva
- *PCT*: procalcitonina
- *UCI*: unidad cuidados intensivos
- *VRSA*: *S. aureus* resistente a Vancomicina
- *VISA*: *S. aureus* con resistencia intermedia a Vancomicina
- *Resistencia MLSB*: resistencia a Macrólidos, Lincosamidas y Estreptograminas b
- *LPV*: Leucocidina de Panton Valentine
- *CVC*: catéter venoso central
- *PCR*: Proteína C Reactiva
- *PCT*: Procalcitonina
- *ERC*: Enfermedad Renal Crónica
- *ECO TT*: Ecocardiograma Transtorácico
- *ECO TE*: Ecocardiograma Transesofágico

Introducción

El género *Staphylococcus* está formado por cocos Gram positivos, con un diámetro de 0.5 a 1.5 μm , agrupados como células únicas, en pares, tétradas, cadenas cortas o formando racimos de uvas. Ogston introdujo el nombre de *Staphylococcus*, del griego *staphyle* que significa racimo de uvas, para describir a los cocos responsables de inflamación y supuración. Son bacterias no móviles, no esporuladas, no poseen cápsula, aunque existen algunas cepas que desarrollan una cápsula de limo, son anaerobias facultativas. La mayoría de los estafilococos producen catalasa (enzima capaz de desdoblar el peróxido de hidrógeno en agua y oxígeno libre); característica que se utiliza para diferenciar el género *Staphylococcus* de los géneros *Streptococcus* y *Enterococcus* que son catalasa negativos.

Staphylococcus aureus es un importante patógeno humano que causa una amplia gama de infecciones clínicas; es una de las principales causas de bacteremia, endocarditis infecciosa, así como de infecciones osteoarticulares, cutáneas y de tejidos blandos, pleuro-pulmonares.

Las dos últimas décadas han sido testigos de cambios en la epidemiología de las infecciones por *S. aureus*: en primer lugar, un número creciente de infecciones asociadas a la atención de la salud, particularmente en la endocarditis infecciosa y las infecciones de los dispositivos protésicos, y una epidemia de infecciones cutáneas y de tejidos blandos con ciertos factores de virulencia y resistencia a los antibióticos β -lactámicos.

La bacteriemia es quizás la manifestación mejor descrita de la infección por *S. aureus*. Varios estudios han documentado la prevalencia, el pronóstico y el resultado de la bacteriemia por *S. aureus* (SAB) en las regiones industrializadas del mundo. Sin embargo, muchas preguntas básicas sobre la epidemiología del SAB, en particular en las regiones no industrializadas del mundo, permanecen sin respuesta.

Objetivos

Objetivo general

Describir las características clínicas y de laboratorio de la bacteremia por *Staphylococcus aureus* en pacientes del hospital San Juan de Dios entre enero de 2015 a diciembre de 2017.

Objetivos específicos

- Determinar en la población estudiada las diferencias sociodemográficas de los pacientes con bacteremia por *Staphylococcus aureus*.
- Identificar las características clínicas y factores de riesgo de los pacientes con bacteremia por *Staphylococcus aureus*.
- Establecer las complicaciones clínicas y la mortalidad asociada a la bacteremia por *Staphylococcus aureus*.

Marco teórico

Introducción

Staphylococcus aureus es un importante patógeno humano que causa una amplia gama de infecciones clínicas; es una de las principales causas de bacteremia, endocarditis infecciosa, así como de infecciones osteoarticulares, cutáneas y de tejidos blandos, pleuro-pulmonares.

Las dos últimas décadas han sido testigos de cambios en la epidemiología de las infecciones por *S. aureus*: en primer lugar, un número creciente de infecciones asociadas a la atención de la salud, particularmente en la endocarditis infecciosa y las infecciones de los dispositivos protésicos, y una epidemia de infecciones cutáneas y de tejidos blandos con ciertos factores de virulencia y resistencia a los antibióticos β -lactámicos.(1)

La bacteriemia es quizás la manifestación mejor descrita de la infección por *S. aureus*. Varios estudios han documentado la prevalencia, el pronóstico y el resultado de la bacteriemia por *S. aureus* (SAB) en las regiones industrializadas del mundo. Sin embargo, muchas preguntas básicas sobre la epidemiología del SAB, en particular en las regiones no industrializadas del mundo, permanecen sin respuesta.

Microbiología

El género *Staphylococcus* está formado por cocos Gram positivos, con un diámetro de 0.5 a 1.5 μ m, agrupados como células únicas, en pares, tétradas, cadenas cortas o formando racimos de uvas. Ogston introdujo el nombre de *Staphylococcus*, del griego *staphyle* que significa racimo de uvas, para describir a los cocos responsables de inflamación y supuración. Son bacterias no móviles, no esporuladas, no poseen cápsula, aunque existen algunas cepas que desarrollan una cápsula de limo, son anaerobias facultativas. La mayoría de los estafilococos producen catalasa (enzima capaz de desdoblar el peróxido de hidrógeno en agua y oxígeno libre); característica que se utiliza para diferenciar el género *Staphylococcus* de los géneros *Streptococcus* y *Enterococcus* que son catalasa negativos.

En los medios de cultivo tradicionales la mayoría de las especies crecen después de incubarse durante 18-24 horas, formando colonias de 0.5-1.5 mm de diámetro. Las colonias de *S. aureus* se observan lisas, elevadas, brillantes y de bordes enteros, presentan consistencia cremosa y pigmentación que va del amarillo a dorado debido a la producción de carotenoides, la mayoría de las cepas producen β -hemólisis o hemólisis total alrededor de las colonias cuando se cultivan en agar sangre.

S. aureus se diferencia de las demás especies por producir coagulasa que se manifiesta por su capacidad para coagular el plasma, es resistente al calor, a la desecación y puede crecer en medios con grandes cantidades de NaCl (7.5%).

S. aureus crece bien en medios de cultivos no selectivos, como el agar sangre, agar chocolate, cerebro corazón infusión agar (BHI, por sus siglas en inglés) y medios líquidos para hemocultivo donde se recupera fácilmente.

El medio recomendable y usado por la mayoría de los laboratorios es el agar sal manitol o medio de Chapman por su elevado contenido de sal que inhibe el crecimiento de la mayoría de las bacterias Gram negativas. Este medio permite realizar la identificación presuntiva de *S. aureus* por la pigmentación amarilla característica de *S. aureus*. Debido a que esta bacteria fermenta el manitol se genera un cambio de color en el medio que vira de rojo pálido a amarillo. (2)

S. aureus también puede identificarse a través de técnicas moleculares como la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) y PCR en tiempo real, utilizando genes específicos de especie. El diagnóstico molecular juega un papel importante que se ha incrementado tanto para la detección del agente etiológico, como para determinar la resistencia a los antimicrobianos, resultados que se obtienen en pocas horas por estas técnicas comparadas con las técnicas tradicionales. Los métodos están dirigidos a detectar moléculas específicas, tales como la proteína unida a la penicilina 2A (PBP2A), en los estafilococos resistentes a la meticilina, detectando genes específicos con sondas o PCR.

Patogénesis.

S. aureus es a la vez un comensal y un organismo patógeno. Las narinas anteriores son el principal nicho ecológico de *S. aureus*; aproximadamente el 20% de los individuos son persistentemente colonizados nasalmente con *S. aureus*, y el 30% se colonizan intermitentemente, sin embargo, muchos otros sitios pueden ser colonizados, incluyendo las axilas, la ingle y el tracto gastrointestinal.

La colonización proporciona un reservorio en el cual las bacterias pueden ser introducidas cuando las defensas del huésped se rompen, ya sea por afeitado, aspiración, inserción de un catéter permanente, o cirugía. La colonización claramente aumenta el riesgo de infección posterior. Aquellos con infecciones por *S. aureus* son generalmente infectados con su cepa colonizadora.

En un estudio de bacteriemia, los aislamientos de sangre fueron idénticos a los aislados nasales en 82% de los pacientes(3).

Al establecer una infección, *S. aureus* tiene numerosas proteínas de superficie, denominadas "*microbial surface components recognizing adhesive matrix molecules*" (MSCRAMMs), que median la adherencia a los tejidos del huésped, los MSCRAMMs se unen a moléculas tales como colágeno, fibronectina y fibrinógeno. MSCRAMM parecen desempeñar un papel clave en el inicio de infecciones endovasculares, infecciones óseas y articulares y las infecciones de dispositivos protésicos.

Una vez que *S. aureus* se adhiere a tejidos o materiales protésicos del huésped, Es capaz de crecer y persistir de varias maneras. *S. aureus* puede formar biofilms en el huésped y las superficies protésicas, persisten evadiendo las defensas del huésped y antimicrobianos. La habilidad para formar y residir en biofilms es una razón por la cual las infecciones de dispositivos protésicos son tan difíciles de erradicar si no se retira el dispositivo.

In vitro, *S. aureus* también puede invadir y sobrevivir dentro de células epiteliales, incluyendo células endoteliales, que teóricamente puede también permitir que escape de las defensas del anfitrión, especialmente en la endocarditis.

S. aureus también es capaz de formar pequeñas variantes de colonia (VCS), lo que puede generar infección persistente y recurrente. In vitro, los SCVs son capaces de "ocultarse" en las células huésped sin causar daños significativos en la célula huésped y están relativamente protegidos de los antibióticos y las defensas del huésped, más tarde pueden volver al fenotipo más virulento de tipo salvaje, resultando en una infección recurrente(4).

S. aureus tiene muchas otras características que le ayudan a evadir el sistema inmune del huésped durante una infección; su principal defensa es la producción de una microcápsula anti-fagocítica, la cápsula zwitteriónica puede inducir la formación de abscesos. El MSCRAMM La proteína A se une a la porción Fc de la inmunoglobulina y como resultado, puede prevenir la opsonización.

S. aureus también puede secretar la proteína inhibidora de la quimiotaxis de los estafilococos o la proteína extracelular de adherencia, que interfieren con la extravasación de neutrófilos y quimiotaxis al sitio de infección. Además, *S. aureus* produce leucocidinas que causan la destrucción de leucocitos por la formación de poros en la membrana celular.

La regulación de la expresión de los factores de virulencia estafilocócica desempeña un papel central en la patogénesis. Para reducir el metabolismo indebido, la expresión ocurre de manera coordinada sólo cuando sea requerido por la bacteria. La expresión de MSCRAMMs generalmente ocurre durante el crecimiento logarítmico (replicación), mientras que las proteínas secretadas, tales como las toxinas, se producen durante la fase estacionaria. Durante la infección, la expresión de las proteínas MSCRAMM facilitan la colonización inicial del tejido, mientras que la posterior elaboración de toxinas facilita la propagación.

El gen regulador accesorio (*agr*) desempeña un papel crítico en la regulación de la virulencia del estafilococo.

Patogénesis del HA—MRSA (hospital-acquired MRSA)

La resistencia a la metilina es conferida por el gen *mecA*, que codifica una proteína de unión a penicilina (PBP2A) con disminución de la afinidad por los antibióticos β -lactámicos. *MecA* forma parte de un elemento genético móvil llamado el "cromosoma de casete estafilocócico (SCC) *mec*." SCC*mec* está flanqueado por los genes (*ccrA* / *ccrB* o *ccrC*) que permiten la transmisión horizontal Intra-e interspecies de SCC*mec*(5).

Enright Et al. demostró que los clones de MRSA evolucionaron de 5 diferentes grupos de genotipos relacionados o complejos clonales, derivado de un genotipo ancestral distinto. Los primeros MRSA aislados evolucionaron del tipo de secuencia (ST) 8-MSSA, que, después de una mutación puntual, evolucionaron en ST250-MSSA. Esta MSSA fue probablemente la que tuvo el primer receptor de SCC*mec*.

Las infecciones por HA-MRSA históricamente han sido causadas por clones diseminados internacionalmente, incluyendo 5 clones mayores (el Ibérico, brasileño, húngaro, neoyorquino / japonés y pediátrico).

Posteriormente, estos clones multi-drogo-resistentes fueron difundidos a nivel mundial y representaron la mayoría de HA-MRSA en varias regiones. Por ejemplo, el clon brasileño se extendió a Portugal, Argentina, Uruguay, Chile y la República Checa.

Patogénesis de la infección CA-MRSA (community-acquired MRSA)

Hasta los años noventa, el MRSA raramente causaba infecciones en individuos sin la exposición a la atención médica (una excepción eran los usuarios de drogas inyectables). Un brote de CA-MRSA Entre 1989 y 1991 produjo infección entre los australianos en el oeste de Australia sin contacto con la atención médica. A finales de los años noventa, varios casos de infección por MRSA también ocurrió entre individuos en los Estados Unidos sin factores de riesgo establecidos para MRSA.

La infección por CA-MRSA causa infecciones o complicaciones en situaciones en las que *S. aureus* o MRSA es un patógeno inusual, estos han incluido casos de fascitis necrotizante causada por el tipo de PFGE USA300, así como casos de piomiositis, purpura fulminans con síndrome de choque tóxico y el síndrome de Waterhouse-Friderichsen(5).

Las cepas que causan estas infecciones virulentas llevan SCCmec-IV, el más pequeño de los SCC que confieren resistencia a la meticilina y son generalmente susceptibles a varios no β -lactámicos, en contraste con las cepas HA-MRSA las cuales son multirresistentes. Aunque SCCmec-IV ha aparecido en diferentes orígenes genéticos, los tipos PFGE USA300 (ST8) y USA400 (ST1) - ambos agr tipo III, representan la gran mayoría de infecciones por CA-MRSA en individuos sin los factores de riesgo habituales para el MRSA (exposición a centros de salud). USA300 es ahora la cepa predominante. De interés, algunos de estos aislados USA300 que causan infecciones son PVL (Panton-Valentine leucocidina) positivos pero susceptibles a la meticilina.

El papel de PVL frente a otros determinantes de virulencia.

La leucocidina Panton-Valentine (PVL) es una toxina compuesta de dos componentes, LukS-PV y LukF-PV; Estos dos componentes se secretan antes de ensamblarse en un heptámero formador de poros en las membranas de los neutrófilos, lo que lleva a la lisis de neutrófilos. PVL también puede inducir la apoptosis de los neutrófilos mediante un proceso mitocondrial a concentraciones más bajas, mientras que, a mayores concentraciones induce necrosis(5). La toxina se ha relacionado con la enfermedad MRSA de aparición comunitaria. PVL se encuentra poco en MSSA y HA-MRSA.

En un estudio de 593 aislamientos de *S. aureus* en Francia, PVL estaba ausente en HA-MRSA, pero se asoció con todas las cepas de CA-MRSA. Usualmente está presente en USA-300 y USA-400 y a menudo se aloja en otras cepas que contienen SCCmec-IV(6).

Lina et al. determinó la presencia de lukS-PV y lukFPV en 172 cepas de *S. aureus* recogidos de pacientes con una variedad de síndromes clínicos. PVL se asoció significativamente con la neumonía adquirida en la comunidad (85% de las cepas), en comparación con la neumonía de origen nosocomial (0%). PVL también se asoció significativamente con cepas que causan infecciones invasivas de la piel como la forunculosis (93%) y abscesos cutáneos (50%). La PVL no se observó en cepas asociadas con endocarditis infecciosa, infecciones del tracto urinario, síndrome de shock tóxico o mediastinitis(7).

Además de la evidencia epidemiológica que sugiere que PVL puede ser un factor de virulencia en CA-MRSA, hay una razón científica para esta asociación. Las leuco-toxinas estafilocócicas incluida la PVL secretan toxinas mediadas por las proteínas S y F, dependiendo de la combinación de estas se forma una toxina con diferentes propiedades leucocitolíticas, eritrocitolíticas y dermonecróticas. PVL consta de LukS-PV y LukF-PV y 4 unidades las cuales forman poros en las membranas de los leucocitos lo cual genera lisis celular.

Bacteremia por *Staphylococcus aureus*

Definición.

Se define como el aislamiento de bacterias de una o más muestras de hemocultivo venoso periférico. recogidos de un paciente con síntomas relevantes asociados y signos de infección sistémica. Dada la gravedad de la enfermedad asociada con BSA, particularmente el riesgo de complicaciones metastásicas, el aislamiento de *S aureus* del hemocultivo siempre debe ser considerado clínicamente significativo. Los estudios prospectivos han identificado predictores iniciales de enfermedad complicada, recurrencia de la enfermedad o muerte por SAB. Se ha establecido que la bacteriemia persistente (hemocultivos positivos ≥ 3 días después de comenzar la terapia antimicrobiana efectiva) es el factor de predicción más fuerte de la enfermedad complicada.(8).

La opinión experta ha sido durante mucho tiempo que el manejo óptimo de BSA requiere una terapia antimicrobiana adecuada y, cuando sea posible, la eliminación o el drenaje de focos potenciales de infección. Se ha demostrado que no retirar un catéter intravenoso infectado es el factor de riesgo independiente más fuerte para la recaída de BSA. La intervención quirúrgica temprana en la endocarditis por *S. aureus*, en particular la eliminación temprana de las válvulas cardíacas protésicas infectadas, mejora los resultados y no eliminar las articulaciones protésicas infectadas por *S. aureus* está fuertemente asociada con el fracaso del tratamiento.

Algunos pacientes (10-40%) no tienen un foco identificable de infección en la presentación o después investigaciones iniciales.

BSA es un factor de riesgo importante para la endocarditis, particularmente en aquellos con válvulas anormales o protésicas. Los estudios publicados antes del advenimiento de la ecocardiografía sugirieron que alrededor del 60% de los pacientes con SAB tenían endocarditis, y la terapia antimicrobiana a largo plazo (4-6 semanas) se administró a la mayoría de los pacientes con SAB en esa época, es por esto que la ecocardiografía se recomienda en todos los pacientes con BSA, siendo la ecocardiografía transesofágica superior a la ecocardiografía transtorácica.(9)

Epidemiología.

La bacteriemia por *Staphylococcus aureus* (SAB) es una infección común e importante; La incidencia exacta de BSA es difícil de saber ya que los estudios prospectivos de vigilancia basados en la población se realizan con poca frecuencia. En los países escandinavos, donde los datos de la vigilancia a nivel nacional del BSA se recogen rutinariamente, la incidencia anual es de aproximadamente 26 / 100.000 habitantes. Se observó una incidencia similar de 19,7 / 100.000 en un estudio canadiense en 2008.

Mientras que en los países con mayor carga de *S. aureus* resistente a la meticilina (MRSA), las tasas de incidencia son generalmente más altas, entre 35 y 39 / 100.000 habitantes.

En comparación, los índices aún más altos, aproximadamente 50 / 100.000 habitantes, se deducen de los datos de vigilancia de los Estados Unidos. Estas grandes discrepancias geográficas probablemente reflejan diferencias en los sistemas de atención de la salud, las prácticas de control de infecciones y la completa recolección de los datos de vigilancia(10).

La incidencia de infección por *S. aureus* (SAB) puede estar aumentando, al menos en algunas regiones, probablemente debido a un mayor número de procedimientos invasivos y / o situaciones de riesgo, incluyendo la presencia de dispositivos endovasculares(11).

Si bien las tasas globales de SAB pueden haberse estabilizado en los últimos 20 años, la contribución de *S. aureus* resistente a meticilina (MRSA) ha fluctuado. Por ejemplo, en Quebec, Canadá, la incidencia de bacteriemia por MRSA aumentó de 0 por 100.000 años-persona a 7,4 por 100.000 años-persona entre 1991 y 2005, a pesar de las tasas estables de bacterias de *S. aureus* susceptibles a la meticilina (MSSA) durante el mismo período (1).

Mortalidad.

Una vez establecida, la bacteremia por *S. aureus* no es una afección benigna, lo que resulta en morbilidad y mortalidad significativas, especialmente en pacientes en unidades de cuidados intensivos. Múltiples factores influyen en la mortalidad; estos factores incluyen factores del huésped, interacciones patógeno-huésped y factores específicos del patógeno

Se observaron tasas de mortalidad de SAB entre 75% y 83% en la era pre-antibiótica. La introducción de antibióticos en los años cuarenta y cincuenta resultó en mejores resultados; Posteriormente, con una mayor comprensión de la gestión del SAB, los resultados mejorados han continuado documentándose a lo largo del siglo XX, con tasas de mortalidad global que han disminuido de 36% y 35% en 1981 a 1985 a 21% y 27% en 1996 a 2004 para los episodios SAB en el hospital y en la comunidad, respectivamente(10).

Los datos prospectivos recientes sugieren que las tasas de mortalidad pueden haberse estabilizado, con una tasa de mortalidad de 30 días por todas las causas del 20% y una tasa de mortalidad relacionada con la infección estimada en aproximadamente 13%(12). A pesar de estas mejoras, la mortalidad por todas las causas de SAB en 30 días da como resultado aproximadamente de 2 a 10 muertes anuales por cada 100.000 habitantes.

Predictores de mortalidad en bacteremia por *Staphylococcus aureus*

Edad: La edad es el más fuerte predictor de mortalidad a 30 días. En uno de los estudios poblaciones más grandes en el cual se valoró la mortalidad a 30 días asociada a bacteremia por MRSA se observó que la mortalidad aumento del 6% en adultos jóvenes a 57% en adultos mayores de 85 años. Esto representa un aumento de aproximadamente 1.3 veces la mortalidad por bacteremia por *Staphylococcus aureus*(13).

Etnia: En los estados unidos la población afrodescendiente tiene tasas más altas de bacteremia por *Staphylococcus aureus* y bacteremia por MRSA que los pacientes caucásicos.

Presencia de comorbilidades: la presencia de una o más comorbilidades se ha asociado con aumento de la mortalidad en SAB. Estas comorbilidades incluyen la presencia de alcoholismo, inmunosupresión, cirrosis, falla cardiaca congestiva, malignidad, enfermedad renal crónica; también se ha demostrado que los pacientes encamados y personas institucionalizadas tienen mayores tasas de mortalidad.

Interacciones huésped-patógeno

Diagnostico principal y fuente de infección: la tasa de mortalidad de BSA varía dependiendo del sitio primario de infección, teniendo altas tasas de mortalidad en pacientes con neumonía bacteremica y endocarditis infecciosa y tasas más bajas en pacientes con infecciones asociado a catéter venoso central o periférico. Para SAB secundario a infecciones de dispositivos médicos, el tipo de dispositivo se correlaciona con los resultados, con tasas de mortalidad más altas asociadas a una línea central (20.5%) que con una línea periférica (16.9%), un catéter de hemodiálisis (6.8%) o implantes ortopédicos (8.3%)(13).

Se puede estratificar la mortalidad por BSA en tres grupos basado en el lugar de infección, siendo de bajo riesgo (mortalidad 5%) catéter intravenoso, tracto urinario, oídos, nariz; riesgo intermedio (mortalidad 13%) huesos y articulaciones y foco no conocido y alto riesgo (mortalidad 30%) endovascular, tracto respiratorio inferior, intraabdominal y sistema nervioso central.

Escenario de la bacteremia: se ha dividido tradicionalmente en dos categorías, asociados a cuidados de la salud (nosocomial) y adquirida en la comunidad, cuando los hemocultivos son positivos y son adquiridos después de 48 horas o dentro de las primeras 48 horas de admisión al hospital respectivamente.

Con los cambios en la complejidad de la atención medica moderna, las infecciones de aparición en la comunidad ahora se dividen en episodios con contacto en la atención médica y aquellos sin contacto a atención médica.

Bacteremia persistente: la definición varía entre los estudios, de 3 hasta 7 días después de una terapia antibiótica adecuada. La bacteremia persistente es una manifestación común de BSA y ocurre entre el 6-38% de los episodios, con una mediana de tiempo hasta el aclaramiento de 7-9 días. Los factores de riesgo incluyen la fuente de infección (endocarditis infecciosa, osteomielitis vertebral), fenotipos del patógeno (heteroresistencia a vancomicina), la presencia o persistencia de material protésico. MRSA se ha asociado con una mayor probabilidad de persistencia que MSSA, esto refleja la actividad sub-optima de vancomicina comparada con β -lactamicos.

La persistencia de la bacteremia se considera como una bacteremia complicada y la probabilidad de metástasis aumenta a un 45% después de 10 días de SAB. Esas infecciones complicadas generan peores resultados incluso en ausencia de metástasis generando tasas más altas de mortalidad.

Shock/sepsis y severidad de la enfermedad: La presencia de sepsis o shock, aunque las definiciones varían ligeramente entre los estudios, está fuertemente asociada con peores resultados con tasas de mortalidad que varían entre 38% y 86%. El uso de (APACHE) para BSA ha recibido algunas críticas ya que esta puntuación se desarrolló y validó para su uso en unidades de cuidados intensivos (UCI). Sin embargo, el puntaje APACHE (APACHE II o APACHE III), basado en los peores parámetros dentro de las primeras 48 h del hemocultivo positivo, se ha establecido consistentemente como un predictor independiente de mortalidad, con un aumento incremental de las tasas de mortalidad a medida que aumentan los puntajes.

Factores del patógeno

Resistencia a la meticilina: La resistencia a la mayoría de los antibióticos β -lactámicos, incluidas las penicilinas semisintéticas, como la meticilina y la flucloxacilina, se debe a la expresión de la proteína de unión a la penicilina PBP2a de baja afinidad. PBP2a está codificado por el gen *mecA* y se encuentra en un elemento genético móvil integrado denominado elemento estafilococo del cromosoma de casete (SCCmec). MRSA ha aumentado en los últimos 20 años sin que implique una disminución en SAMS; numerosos estudios han examinado el impacto de la meticilino resistencia en la mortalidad de SAB.

Cosgrove et al. examinó datos de 31 estudios independientes (1980 a 2000) y mostró que las tasas de mortalidad fueron significativamente más altas para bacteremias por MRSA que para bacteremias por MSSA.

MIC de vancomicina: la IDSA en sus guías de bacteremia por MRSA continúan recomendando la vancomicina como tratamiento de elección para aislamientos susceptibles de MRSA, con puntos de corte aceptables para la vancomicina establecidos por el Instituto de Estándares Clínicos y de Laboratorio. Estos puntos de corte se redujeron en 2006 desde una MIC de 4 $\mu\text{g/ml}$ a una MIC de 2 $\mu\text{g/ml}$ luego de los informes de una mayor mortalidad asociada con infecciones por *S. aureus* intermedio de vancomicina (VISA). Sin embargo, aún quedan preguntas con respecto a si estos puntos de corte deberían reducirse aún más, lo que limita el papel de la vancomicina en el tratamiento de la bacteremia por MRSA esto dado por informes de fracaso de tratamiento y aumento de mortalidad con aislamientos con MIC altos pero susceptibles.

Manifestaciones clínicas.

Aunque hay muchos focos o manifestaciones clínicas primarias de la bacteremia por *S. aureus*, existen patrones consistentes entre cohortes. Los focos clínicos primarios comunes o las fuentes de infección son, infecciones vasculares relacionadas con catéteres, infecciones pleuro-pulmonares, infecciones osteoarticulares y endocarditis infecciosa. Estos focos clínicos primarios representan un subconjunto de las manifestaciones clínicas generales de las infecciones por *S. aureus*. Sin embargo, un foco de infección no se encuentra en 25% de los casos.

Es probable que la proporción de casos de SAB con estos focos clínicos primarios individuales cambie. Por ejemplo, las reducciones en las infecciones relacionadas con catéteres siguiendo las prácticas mejoradas de control de infecciones y la implementación de paquetes de línea central han dado como resultado que el SAB relacionado con el catéter contribuye a una fracción menor de todos los casos de SAB. De manera similar, las tasas de SAB asociados a infecciones de piel y tejidos blandos son más altas en las comunidades con un gran número de infecciones cutáneas. Los ejemplos incluyen un aumento en la incidencia de bacteremias adquiridas en la comunidad (CA-MRSA) USA 300 y aparición generalizada de infecciones de piel y tejidos blandos secundario a MRSA USA 300(1).

La bacteremia por *S. aureus* puede definirse como complicada o no complicada; estas designaciones tienen implicaciones significativas en cuanto a la extensión y el tipo de evaluación diagnóstica, la duración del tratamiento con antibióticos y el pronóstico general.

La bacteremia complicada se define como aquella que resulta en mortalidad atribuible, afección del sistema nervioso central, fenómenos embólicos, sitios metastásicos de infección o recurrencia de la infección en 12 semanas. Los predictores de SAB complicada fueron la adquisición en la comunidad, hemocultivos positivos a las 48-96 horas, la fiebre persistente a las 72 horas y los hallazgos cutáneos que sugieren una infección sistémica aguda (petequias, vasculitis, equimosis o pústulas)(14).

La principal fuente de infección también predice la mortalidad a 30 días, con tasas de mortalidad más altas para bacteremia sin foco (22 a 48%), endocarditis infecciosa (25 a 60%) e infecciones pulmonares (39 a 67%) y tasas más bajas de bacteremia relacionada con catéter (7 a 21%), infecciones de piel y tejidos blandos (15 a 17%) e infecciones urinarias (10%).

Tratamiento de la bacteremia por *Staphylococcus aureus*.

Antecedentes históricos.

En la década del 50 con la introducción de la penicilina y sulfonamidas los estreptococos fueron desplazados por los estafilococos como agentes principales de infección intrahospitalaria. Así, en 1941, las infecciones estafilocócicas eran erradicadas con penicilina, pero poco después de su introducción se reportó el aislamiento de una cepa resistente por producción de β -lactamasas. Dos décadas más tarde 60% de las cepas intrahospitalarias eran ya resistentes a la penicilina. En 1959 apareció la meticilina, una penicilina semisintética, como antimicrobiano de elección para estas cepas, y en 1961 Jevons, en Londres hizo el primer reporte de SAMR como importante causa de infección nosocomial en Europa. Durante el quinquenio 1975-1980 se extendió a E.U.A. provocando graves infecciones intrahospitalarias.(15)

*Mecanismos de resistencia de *Staphylococcus aureus* a antibióticos β -lactámicos*

Hiperproducción de β -lactamasas o resistencia borderline.

Su mecanismo es una hiperproducción de penicilinas estafilocócica normal, mediada por plásmidos. Estas cepas producen altas cantidades de enzima, lo que hace que oxacilina y meticilina, que fueron desarrolladas para resistir la acción hidrolítica de la penicilinas, sean lenta, aunque apreciablemente degradadas, presentando una resistencia límite a oxacilina con MIC de 1-2 μ g/ml. Esta resistencia se encuentra avalada por la ausencia de PBP 2a en su pared celular.

Modificación de la PBPs

Descrito por Tomasz y col, corresponde a una modificación mínima (*modified S. aureus MODSA*), de las PBPs 1-2 y 4 de peso molecular normal, pero con baja afinidad por antibióticos β -lactámicos.

Resistencia intrínseca a meticilina

Este tipo de resistencia se debe a la incorporación en el ADN bacteriano de un gen, el *mecA*. Este gen es un trozo de ADN cromosomal adicional de 30-50 Kb, que posee dos elementos regulatorios (*mecR1* y *mecI*) que controlan la transcripción del gen *mecA*.

Posee varias características:

- Es el responsable de la inducción de la síntesis de una proteína ligadora de penicilina transpeptidasa supernumeraria: PBP 2a, capaz de mantener la integridad de la pared celular durante el crecimiento bacteriano y la división celular cuando las enzimas habituales son inhibidas por los antibióticos β -lactámicos.

- La expresión del gen puede ser constitutivo o inducible. Se ha sugerido que *mecA* y su ADN asociado son elementos móviles, probablemente los plásmidos de β -lactamasas pueden proveer un sitio de inserción temporal para el transposón que contiene el *mec*.
- Esta altamente conservado entre las distintas especies del género *Staphylococcus*.

Los principios fundamentales en el tratamiento de la bacteremia por *S. aureus* incluyen, definir a los pacientes que tengan una infección complicada o no complicada, identificación y remoción de focos infectados y aplicar una terapia antimicrobiana apropiada con respecto al agente, dosis y duración.

Bacteremia por *S. aureus* meticilino-sensible (MSSA)

La selección y el éxito de un régimen antimicrobiano para el tratamiento de la bacteremia por MSSA ha dependido en gran medida de la susceptibilidad a la meticilina. Los antibióticos que se pueden utilizar para el tratamiento de la bacteremia por MSSA incluyen penicilinas semisintéticas resistentes a penicilinasas tales como flucloxacilina (0,25-2 g) administrado por vía intravenosa cada 6 h o por infusión continua); Las cefalosporinas de primera generación, como la cefazolina (2g administrado por vía intravenosa cada 8 h o por infusión continua) y el lipopéptido cíclico daptomicina (6 mg / kg administrado por vía intravenosa una vez cada 24 h) el cual está Indicado para SAB en asociación con infecciones complicadas de piel y tejidos blandos o endocarditis infecciosa de cámaras derechas o sospecha de esta(14)(16).

La vancomicina es un antibiótico glicopéptido que se utiliza ampliamente en el tratamiento de infecciones por estafilococos resistentes a meticilina y enterococos resistentes a ampicilina. Sin embargo, no es el tratamiento más eficaz para infecciones por MSSA infecciones, ni se recomienda para esto. Stryjewski et al. [28] realizaron un estudio prospectivo evaluando los resultados clínicos de 123 pacientes que recibieron hemodiálisis y tenían bacteremia MSSA y fueron tratados con vancomicina o cefazolina. El fracaso del tratamiento se definido como muerte o infección recurrente determinado a las 12 semanas después del resultado del hemocultivo. El fracaso del tratamiento ocurrió con más frecuencia entre los pacientes que recibieron vancomicina que entre los que recibieron cefazolina (31,2% vs. 13,0%).

Por lo cual se concluye que el uso de vancomicina debe reservarse para situaciones especiales tales como alergia a los β -lactámicos y no debe prescribirse más allá de la terapia empírica(17). En 2015 Mc danel et al. En un estudio retrospectivo llevado a cabo desde 2003-2010 en 122 hospitales, demostraron que los β -lactámicos son superiores para el tratamiento definitivo de bacteremia por MSSA(18).

Tratamiento de la bacteremia por MRSA

la tasa de bacteremia por *S. aureus* han aumentado dramáticamente en la última década. Además del aumento de los casos, hay fuerte evidencia que sugiere que los pacientes con bacteremia por MRSA tiene peores resultados que pacientes similares con bacteremias por MSSA.

Estos hallazgos resaltan la importancia del manejo oportuno y agresivo de pacientes con esta infección. El manejo exitoso depende ante todo de determinar el alcance de la infección y luego de tomar decisiones apropiadas sobre la elección y duración del tratamiento.

Muchos expertos y las guías de manejo de bacteremia por SAMR recomiendan que estos pacientes se sometan a un ecocardiograma. Se ha demostrado que la ecocardiografía transesofágica es más sensible que la ecocardiografía transtorácica para identificar complicaciones de la endocarditis como por ejemplo abscesos, perforación valvular. En una cohorte de pacientes con bacteremia por *S. aureus* que se sometieron a ETT y ETE, 26 de 103 (25.2%) pacientes identificados prospectivamente tenían endocarditis definitiva por ETE comparado con solo 7 (6.8%) por ETT(19)

Para adultos con bacteremia por *S. aureus* es necesario distinguir que tipo de bacteremia tiene el paciente siendo no complicada aquellos pacientes con exclusión de endocarditis, sin prótesis implantadas, control de hemocultivos negativos 2-4 días después de la toma inicial, defervescencia dentro de las primeras 72 horas posterior al inicio de tratamiento y que no halla evidencia de sitios metastásicos de infección. El tratamiento en estos casos debe ser al menos de 14 (9). Para bacteremia complicada se recomienda 4-6 semanas de tratamiento.

Opciones de tratamiento para la bacteremia por SAMR

Vancomicina

Ha sido el pilar de la terapia para bacteremia por SAMR los últimos 40 años. Es necesario utilizar Vancomicina como terapia antibiótica empírica en todos los casos de bacteremia por *S. aureus*. Se debe administrar dosis carga de 30mg/kg de peso ideal, seguido de dosis de mantenimiento de 15mg/kg cada 8-12 horas, manteniendo niveles de Vancomicina valle de 15-20ug/ml(20).

Se recomienda el monitoreo de vancomicina para infecciones serias, obesidad, disfunción renal o cambios en los volúmenes de distribución; se deben mantener concentraciones de 15-20ug/ml.

El primer VISA (vancomycin-intermediate S. aureus) fue aislado en 1996, poco tiempo después el primer hVISA (heteroresistant vancomycin-intermediate S. aureus) fue documentado; por lo que en 2006 debido a la preocupación de la eficacia de la vancomicina se redujo la MIC de vancomicina susceptible de 4 a 2.(21).

Casos para sustituir la vancomicina

1. S. aureus susceptibles a vancomicina, pero con MIC altas >1.5mg/l (VSSA). la mortalidad a 30 días es más alta en pacientes tratados con vancomicina con MIC de 2.
2. Fallo con hVISA: muchas subpoblaciones heteroresistentes son identificadas en VSSA. Las infecciones por hVISA están relacionadas con altos inóculos, bacteremia persistente, complicaciones metastásicas y fallo al tratamiento(22).
3. Posibles errores en la obtención de objetivos con vancomicina: La vancomicina genera “muerte” tiempo-dependiente; el parámetro farmacodinámico óptimo asociado con la eficacia de la vancomicina es la relación AUC/MIC. Se encontró que lograr un AUC/MIC ≥ 350 (CIM determinada por caldo de micro dilución) se asoció con una probabilidad 7 veces mayor de éxito clínico en pacientes tratados con vancomicina. Basándose en parte en estos resultados, se identificó una relación AUC / MIC ≥ 400 como el objetivo óptimo para la eficacia clínica.

Daptomicina

Fue aprobada por la FDA para bacteremia y endocarditis infecciosa derecha 6mg/kg cada 24 horas. La daptomicina es un antibiótico lipopéptido cíclico cuya actividad bactericida y administración parenteral una vez al día lo convierten en un atractivo agente terapéutico; se ha demostrado que la daptomicina es no inferior a vancomicina en bacteremia por SAMR(11).

En caso de bacteremia por VISA o falla terapéutica a Vancomicina se pueden utilizar otros agentes como Linezolid, Telavancina y Quinopristin-Dalfopristin; sin embargo, ninguno de ellos es tratamiento de I línea para Bacteremia.

Complicaciones de la bacteremia por *S. aureus*.

Las complicaciones por *S. aureus* como endocarditis infecciosa y osteomielitis vertebral son comunes, pero también son difíciles de identificar al inicio de los resultados de los hemocultivos positivos, generando esto bacteremias persistentes y resultados catastróficos.

La bacteremia complicada es la complicación más frecuente de las bacteremias por *S. aureus* presentándose hasta en un 70% en la hospitalización inicial, seguido de la endocarditis infecciosa (39%).(23)

Hasta un 25% de los pacientes pueden presentar Artritis Séptica, la cual se presenta de forma más frecuente en rodillas y usualmente a las 2-3 semanas del evento bacterémico primario. Si existe alguna articulación comprometida de previo, constituye el sitio más probable de este tipo de Artritis Séptica.

Una complicación de difícil diagnóstico es la Osteomielitis vertebral, que se presenta en el 10% de los casos. Es más frecuente en pacientes mayores de 50 años, con infecciones por SA-AC y de forma característica se presenta de forma tardía. Esto se debe probablemente a la duración mayor de la bacteremia previo al diagnóstico, lo cual permite la siembra hematógena temprana en el hueso trabecular vertebral.(24)

Materiales y Métodos

Metodología General

El estudio es observacional, descriptivo, de tipo retrospectivo. La muestra incluye pacientes mayores de 13 años internados en el Hospital San Juan de Dios en quien se documente bacteremia por *Staphylococcus aureus* durante enero de 2015 a diciembre de 2017 mediante registro del laboratorio de bacteriología, donde se documentan hemocultivos positivos por *Staphylococcus aureus*.

La cantidad de casos reportados inicialmente por el laboratorio de bacteriología era de 380 casos en el periodo mencionado, distribuido de la siguiente forma para el año 2015 129 casos, 2016 138 casos, 2017 113 casos. Una vez con esta información se filtró por el número total de pacientes ya que muchos de los casos se debían a hemocultivos seriados de un mismo paciente durante el mismo episodio de bacteremia por *S. aureus*; quedando de la siguiente manera 2015 123 pacientes, 2016 114 pacientes, 2017 102 pacientes para un total de 339 pacientes. Posterior a esto se revisaron los criterios de inclusión y exclusión definidos quedando un total de 305 pacientes.

Criterios de inclusión

- Pacientes mayores de 13 años hospitalizados en el Hospital San Juan de Dios con hemocultivos positivos por *S. aureus* en el periodo comprendido entre enero 2015 a diciembre de 2017.

Criterios de Exclusión

- Pacientes en los que no se puede tener acceso al expediente
- Información incompleta en el expediente

Análisis estadístico

Se recogió toda la información en una base de datos elaborada para este estudio. Se utilizó el programa Excel para la elaboración de cuadros y gráficos.

Se utilizaron regresiones logísticas multivariadas para definir los factores de riesgo para bacteremias por *S. aureus* tanto MRSA como MSSA, al igual que identificar los factores predisponentes para complicaciones de la bacteremia como lo son las siembras metastásicas.

Se utilizó el estimador de Kaplan-Meier para valorar sobrevida a 30 días, y también se utilizó la regresión de Cox para identificar qué factores se asociaban a mortalidad en los pacientes con bacteremias por *S. aureus*.

Definiciones

Tipo de bacteremia

- Bacteremia por *S. aureus* adquirida en la comunidad (SA-AC): infección documentada en el ámbito comunitario o en un hospital en las primeras 48 horas del paciente estar internado.
- Bacteremia por *S. aureus* adquirida en el hospital (SA-AH): infección documentada en el hospital después de 48 horas de internamiento o posterior a una hospitalización en las primeras 48 horas post-egreso.

Origen de la bacteremia

- Bacteremia primaria: bacteremia en ausencia de foco reconocible
- Bacteremia secundaria: bacteremia que ocurre en presencia de una infección que se atribuye es responsable del evento.

Perfil de resistencia

- *S. aureus* resistente a Meticilina (MRSA): test de cefoxitina positivo en el perfil de sensibilidad antibiótica o a través de la PCR con la identificación genética del gen *mecA*
- *S. aureus* sensible a Meticilina (MSSA): test de cefoxitina negativo en el perfil de sensibilidad antibiótica
- *S. aureus* fenotipo MLSB-inducible: resistencia inducible a clindamicina positivo en el perfil de sensibilidad.
- *S. aureus* sensible a vancomicina: MIC para vancomicina <2

Bacteremia complicada

- Se define como aquella bacteremia con persistencia de fiebre 48-72 horas posterior al inicio de la terapia antibiótica, hemocultivo control a las 48-72 horas positivo, material protésico implantado, presencia de sitios metastásicos de infección.

Terapia antibiótica definitiva

- Terapia antibiótica iniciada o continuada posterior a la obtención del resultado de la tinción Gram del hemocultivo o a la identificación de la PCR para SAMR.

Antibiótico adecuado

- Prescripción de un antibiótico con actividad para *S. aureus* según la resistencia de este (sensible o resistente a la meticilina).

Duración suficiente de la terapia antibiótica

- Para bacteremias no complicadas el tratamiento antibiótico debe ser por un periodo de 14 días; y para bacteremias complicadas el tratamiento debe ser por al menos 4-6 semanas.

Duración insuficiente

- Aquellos esquemas de antibióticos que no cumplen con la definición de terapia antibiótica suficiente.

Manejo clínico de las bacteremias

- *Manejo óptimo*: aquellos pacientes que recibieron un antibiótico adecuado con una duración suficiente de acuerdo con el tipo de bacteremia y hemocultivos control a las 48 horas.
- *Manejo subóptimo*: aquellos pacientes que no recibieron un tratamiento óptimo.

Resultados

CARACTERISTICAS SOCIODEMOGRAFICAS

Un total de 305 pacientes fueron incluidos en el presente estudio, en el cual se documentó que la mayoría de los pacientes eran del sexo masculino (71.8%), siendo la mediana de edad de 56,7 años. [cuadro 1]. Dentro de lo grupos etarios analizados el 23,6% ocurrió en pacientes mayores de 70 años [figura 1].

El 92,8% de los pacientes fue de nacionalidad costarricense.

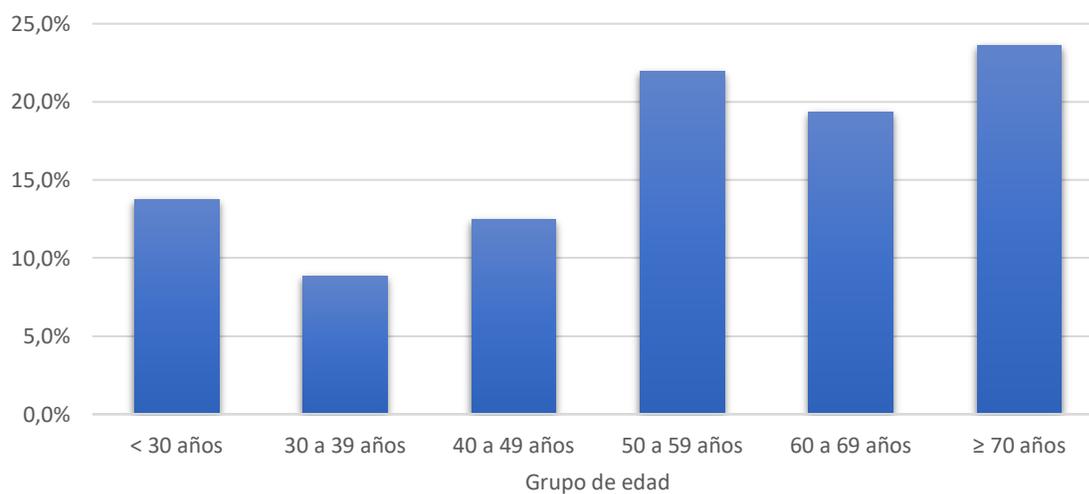
La provincia que reporto la mayor cantidad de pacientes fue la provincia de San José (89.8%) y de esta provincia el cantón de Desamparados tuvo la mayoría de los pacientes [grafico 2]

I Cuadro 1. Características demográficas de los pacientes con diagnóstico de bacteriemia por *S. aureus* en el Hospital San Juan de Dios entre enero de 2015 a diciembre de 2017

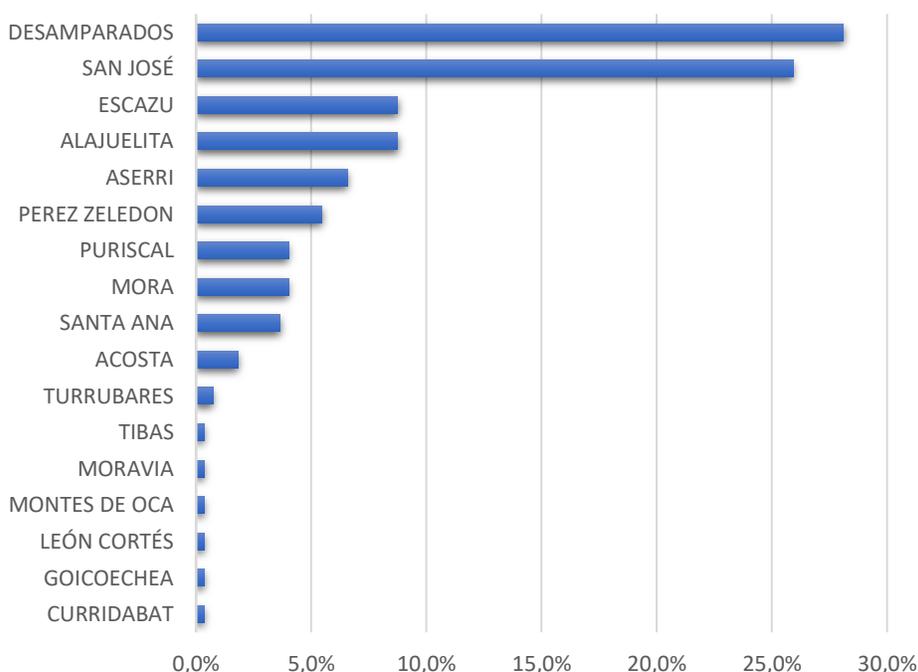
VARIABLE	Total (n=305)	
	n	%
Sexo		
Femenino	86	28,2%
Masculino	219	71,8%
Grupo de edad		
< 30 años	42	13,8%
30 a 39 años	27	8,9%
40 a 49 años	38	12,5%
50 a 59 años	67	22,0%
60 a 69 años	59	19,3%
≥ 70 años	72	23,6%
Mediana de edad en años (IQR)	56,7	(42,8 - 69,4)
Nacionalidad		
Costarricense	283	92,8%
Extranjero	22	7,2%

VARIABLE	Total (n=305)	
	n	%
Procedencia		
San José	274	89,8%
Puntarenas	17	5,6%
Alajuela	5	1,6%
Heredia	5	1,6%
Cartago	4	1,3%

I Gráfico 1. Distribución de los pacientes con diagnóstico de bacteriemia por *S. aureus* en el Hospital San Juan de Dios entre enero de 2015 a diciembre de 2017, según grupo de edad.



II Gráfico 2. Distribución de los pacientes con diagnóstico de bacteriemia por *S. aureus* en el Hospital San Juan de Dios entre enero de 2015 a diciembre de 2017, de la provincia de San José, según cantón de procedencia.



CLASIFICACION DE LA BACTEREMIA

Las bacteremias fueron clasificadas en: bacteriemia por *S. aureus* en la comunidad (SA-AC), bacteriemia por *S. aureus* adquirida en el hospital (SA-AH). Mostrando que el 43,3% de las bacteremias fue catalogada como SA-AC y el 56% como SA-AH.

El servicio del hospital que más registro ingresos por bacteremias por *S. aureus* fue el servicio de medicina interna (49.5%), seguido del servicio de cirugía con un 20% y el servicio de hematología con un 11.5%. se documentó una estancia promedio de 43,6 días para las bacteremias por *S. aureus*.

En cuanto a la asociación con otras infecciones se documentó que un 50,2% de los pacientes no tenían otras infecciones asociadas y el 49.8% tenían otras infecciones siendo la infección de piel y tejidos blandos la más frecuente (29.6%).

En relación con la forma de presentación de la bacteriemia por *S. aureus* 25,1% se presentó como shock séptico, 18,7% sepsis severa, 56.1% sepsis.

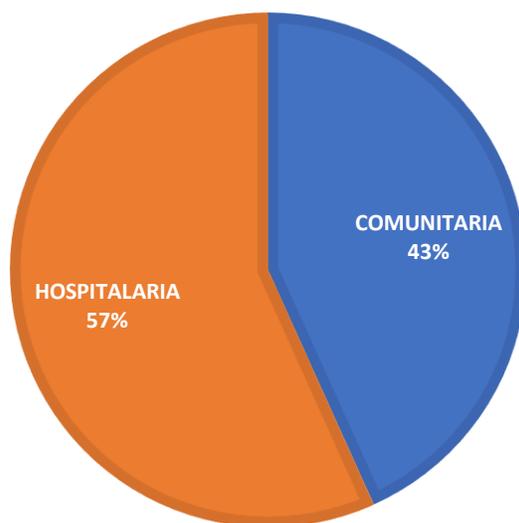
Se evaluaron los biomarcadores PCR y Procalcitonina mostrando que el nivel de estos promedio antes del inicio de la cobertura antibiótica era 21.9mg/dl, 14.9ng/ml respectivamente.

II Cuadro 2. Características clínicas de los pacientes con diagnóstico de bacteriemia por *S. aureus* en el Hospital San Juan de Dios entre enero de 2015 a diciembre de 2017

VARIABLE	Total (n=305)	
	n	%
Tipo de infección		
Comunitaria	132	43,3%
Hospitalaria	173	56,7%
Servicio de ingreso		
Medicina	151	49,5%
Cirugía	61	20,0%
Hemato-Oncología	35	11,5%
Emergencias	30	9,8%
UCI	26	8,5%
Gine-Obstetricia	2	0,7%
Promedio de estancia hospitalaria en días ±DS	43,6	±61,5
Promedio de estancia hasta Dx en días ±DS	14,3	±28,9
Otras infecciones asociadas		
No	153	50,2%
Sí	152	49,8%
Tipo de infección		
Piel y tejidos blandos	45	29,6%
Sangre	27	17,8%
Orina	23	15,1%
Intraabdominal	23	15,1%
Pulmón	21	13,8%
Sistema nervioso central	3	2,0%

VARIABLE	Total (n=305)	
	n	%
Tracto gastrointestinal	3	2,0%
Condición de la sepsis		
SEPSIS	171	56,1%
SEPSIS SEVERA	57	18,7%
SHOCK SÉPTICO	77	25,2%
Promedio de PCR (mg/L) \pm DS	21,9	\pm 12,8
Promedio de PCT (ng/mL) \pm DS	14,9	\pm 25,8

III Gráfico 3. Distribución de los pacientes con diagnóstico de bacteriemia por *S. aureus* en el Hospital San Juan de Dios entre enero de 2015 a diciembre de 2017, según tipo de infección.



COMORBILIDADES Y FACTORES DE RIESGO.

En cuanto a las comorbilidades que presentaban los pacientes con bacteremia por *S. aureus*, un 81% de los pacientes presentaban al menos una comorbilidad. Las comorbilidades más prevalentes fueron la hipertensión arterial (28.9%) y la diabetes mellitus (32.1%), seguidas de la enfermedad renal crónica (17%).

En relación con los factores de riesgo documentados se observó que la hospitalización previa, la inmunosupresión farmacológica y cirugías en los 6 meses previos fueron los factores de riesgo más importantes para bacteremia por *S. aureus*.

En cuanto a la presencia de invasiones al momento del diagnóstico, las invasiones más prevalentes fueron los catéteres venosos centrales (35.1%), sonda Foley (26.6%), procedimientos quirúrgicos durante su hospitalización relacionada a la bacteremia por *S. aureus* (25.9%). Con una duración promedio hasta la bacteremia de 15,7 días para CVC.

III Cuadro 3. Comorbilidades y factores de riesgo de los pacientes con diagnóstico de bacteriemia por *S. aureus* en el Hospital San Juan de Dios entre enero de 2015 a diciembre de 2017

VARIABLE	Total (n=305)	
	n	%
Comorbilidades		
Sin comorbilidades	58	19,0%
Hepatopatía crónica	12	3,9%
Enfermedad renal crónica	52	17,0%
Hipertensión arterial	88	28,9%
Diabetes mellitus	98	32,1%
Neoplasia sólida	38	12,5%
Neoplasia hematológica	16	5,2%
Factores de riesgo		
Hospitalización previa	98	32,1%
Inmunosupresión	84	27,5%
Cirugía previa	116	38,0%
Estancia previa en la UCI	48	15,7%
Promedio de estancia en la UCI \pm DS	12,8	\pm 11,3
Dispositivos		
CVC	107	35,1%
Promedio de días de CVC \pm DS	15,7	\pm 15,7

VARIABLE	Total (n=305)	
	n	%
TET/TRAQ	36	11,8%
Promedio de días de TET/TRAQ \pm DS	11,4	\pm 9,6
VMA	33	10,8%
Promedio de días de VMA \pm DS	11,0	\pm 9,2
Sonda Foley	81	26,6%
Promedio de días de Sonda Foley \pm DS	17,0	\pm 11,7
Procedimiento Quirúrgico	79	25,9%
NPT	10	3,3%
Hemodiálisis	22	7,2%
Diálisis peritoneal	2	0,7%

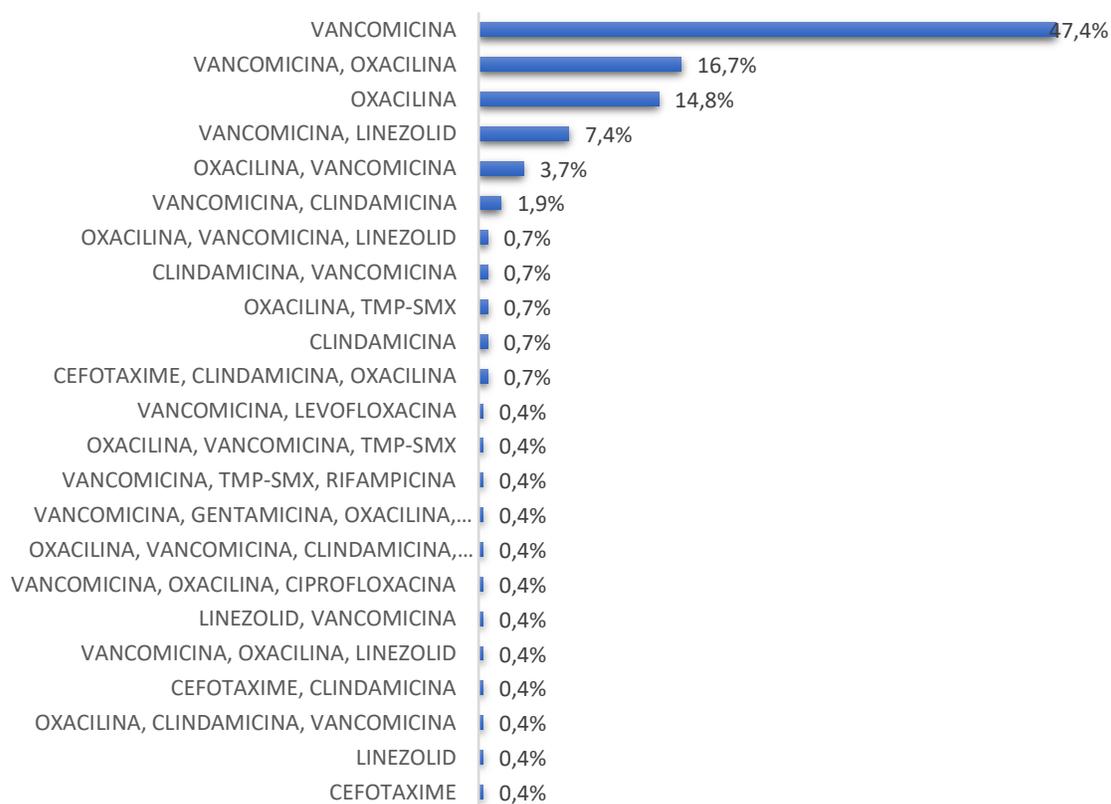
Otros factores de riesgo documentados para bacteremia por *S. aureus* fue el antecedente de uso de antibióticos que se documentó en un 34.1%, siendo las cefalosporinas de tercera generación los antibióticos de más uso previo.

IV Cuadro 4. Características del tratamiento antibiótico de los pacientes con diagnóstico de bacteriemia por *S. aureus* en el Hospital San Juan de Dios entre enero de 2015 a diciembre de 2017

VARIABLE	Total (n=305)	
	n	%
Uso de antibióticos previo		
No	201	65,9%
Sí	104	34,1%
Antibióticos utilizados		
Cefalosporinas de 3er gen	66	63,5%
Aminoglicósidos	12	11,5%
Carbapeménicos	28	26,9%

VARIABLE	Total (n=305)	
	n	%
Betalactámicos	5	4,8%
Sulfas	4	3,8%
Metronidazol	17	16,3%
Vancomicina	22	21,2%
Fluoroquinolonas	7	6,7%
Tiempo promedio de uso de los ATB previo (IC95%)	11,2	±9,5
Uso concomitante de ATB		
No	170	55,7%
Sí	135	44,3%
Antibióticos utilizados		
Cefalosporinas de 3er gen	76	24,9%
Aminoglicósidos	7	2,3%
Carbapeménicos	34	11,1%
Metronidazol	8	2,6%
Fluoroquinolonas	6	2,0%
Tiempo promedio de uso de los ATB concomitante (IC95%)	6	±5,5

IV Gráfico 4. Distribución de los pacientes con diagnóstico de bacteriemia por *S. aureus* en el Hospital San Juan de Dios entre enero de 2015 a diciembre de 2017, según esquema antibiótico utilizado en el tratamiento de la bacteriemia.



COMPLICACIONES DE LA BACTEREMIA

En la evaluación de las complicaciones (siembras metastásicas) por bacteremia por *S. aureus* se documentó lo siguiente: el 34% de los pacientes presentaron una siembra metastásica atribuible a la bacteremia por *S. aureus*. 44,3% presentaron siembras metastásicas en dos o más órganos o sistemas; siendo hueso, articulaciones y corazón los tres órganos o sistemas más afectados.

V Cuadro 5. Complicaciones de la bacteriemia por *S. aureus* en los pacientes con este diagnóstico, atendidos en el Hospital San Juan de Dios entre enero de 2015 a diciembre de 2017

VARIABLE	Total (n=305)	
	n	%
Siembras hematógenas		
No	199	65,2%
Sí	106	34,8%
Número de siembras hematógenas		
1	58	54,7%
2	35	33,0%
3 o más	12	11,3%
Sitio de las siembras hematológicas		
Hueso	54	50,9%
Articular	28	26,4%
Corazón	22	20,8%
Piel y tejidos blandos	18	17,0%
Pulmón	16	15,1%
Riñón	12	11,3%
Sistema nervioso central	8	7,5%
Intraabdominal	7	6,6%

Del total de pacientes a los que se les documentó una bacteriemia por *S. aureus* en al menos en un frasco, se documentó que en el 69.8% de los pacientes se les realizó un hemocultivo control al menos 48 horas posterior al inicio del tratamiento antibiótico. Documentando en el 30% de las tomas hemocultivos control positivos.

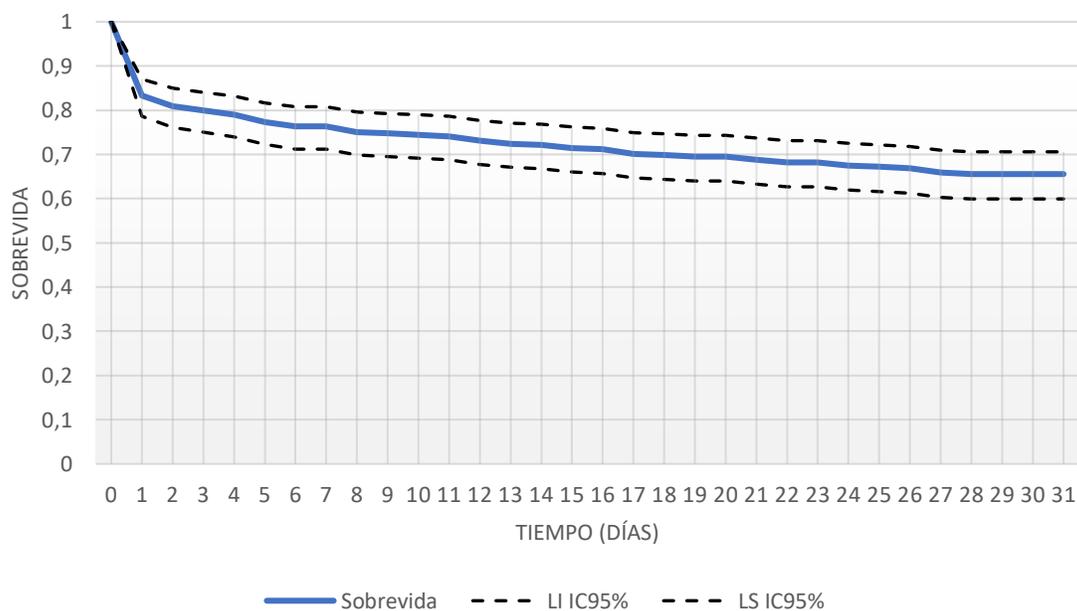
Al momento de enumerar la lista de diagnósticos al egreso solo el 70% de los casos de bacteriemia por *S. aureus* fue reportado

La mortalidad general a 30 días de la bacteriemia por *S. aureus* fue del 34.4%.

VI Cuadro 6. Características del desenlace de la bacteriemia por *S. aureus* en los pacientes con este diagnóstico, atendidos en el Hospital San Juan de Dios entre enero de 2015 a diciembre de 2017

VARIABLE	Total (n=305)	
	n	%
Hemocultivo control		
No	92	30,2%
Sí	213	69,8%
Resultado del hemocultivo control		
No	149	70,0%
Sí	64	30,0%
Registro al egreso del diagnóstico de bacteriemia		
No	58	19,0%
Sí	216	70,8%
Mortalidad a 30 días	105	34,4%

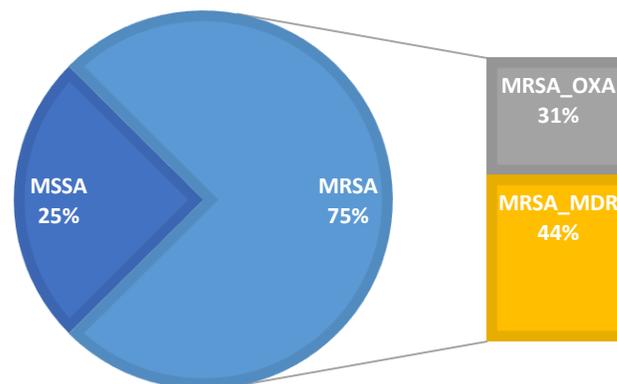
V Gráfico 5. Sobrevida a 30 días de los pacientes con diagnóstico de bacteriemia por *S. aureus* en el Hospital San Juan de Dios entre enero de 2015 a diciembre de 2017, según esquema antibiótico utilizado en el tratamiento de la bacteriemia.



ASPECTOS MICROBIOLÓGICOS

En cuanto al perfil de resistencia antibiótica, se documentó MRSA en un 75% de los casos y 25 sensibles a meticilina MSSA. Igualmente, de los especímenes catalogados como MRSA un 31% presentaban solo resistencia a oxacilina mientras que el 44% presentaban resistencia no solo a oxacilina sino a otros antibióticos no β -lactámicos dentro de este grupo hay que mencionar que se incluye el fenotipo MLSB dado por resistencia inducible a clindamicina en el antibiograma.

VI Gráfico 6. Distribución de los pacientes con diagnóstico de bacteriemia por *S. aureus* en el Hospital San Juan de Dios entre enero de 2015 a diciembre de 2017, según resistencia a la meticilina.



Al analizar las características demográficas entre MRSA y MSSA se observó que la bacteremia por MRSA tiene las siguientes características, mayor prevalencia en el sexo masculino, sin diferencia significativa en la edad.

VII Cuadro 7. Características demográficas de los pacientes con diagnóstico de bacteriemia por *S. aureus* en el Hospital San Juan de Dios entre enero de 2015 a diciembre de 2017

VARIABLE	MSSA (n=76)		MRSA_OXA (n=95)		MRSA_MDR (134)	
	n	%	n	%	n	%
Sexo						
Femenino	26	30,2%	33	38,4%	27	31,4%
Masculino	50	22,8%	62	28,3%	107	48,9%
Grupo de edad						
< 30 años	11	26,2%	15	35,7%	16	38,1%
30 a 39 años	5	18,5%	10	37,0%	12	44,4%
40 a 49 años	9	23,7%	14	36,8%	15	39,5%
50 a 59 años	14	20,9%	22	32,8%	31	46,3%
60 a 69 años	14	23,7%	19	32,2%	26	44,1%
≥ 70 años	23	31,9%	15	20,8%	34	47,2%
Mediana de edad en años (IQR)	57,9	(45,7 - 72,8)	53,7	(38,4 - 65,7)	57,0	(46,4 - 70,4)
Nacionalidad						
Costarricense	69	24,4%	88	31,1%	126	44,5%
Extranjero	7	31,8%	7	31,8%	8	36,4%
Procedencia						
San José	66	24,1%	82	29,9%	126	46,0%
Puntarenas	5	29,4%	8	47,1%	4	23,5%
Alajuela	2	40,0%	2	40,0%	1	20,0%
Heredia	3	60,0%	0	0,0%	2	40,0%
Cartago	0	0,0%	3	75,0%	1	25,0%

CARACTERISTICAS CLINICAS MSSA vs MRSA

El 72% de las bacteremias por MRSA fueron de origen comunitario, mientras que el 78% de las bacteremias por MRSA fueron de origen hospitalario. Un porcentaje no despreciable de las bacteremias por S. aureus de origen hospitalario son MSSA.

En la distribución por salones se observa que los salones de medicina interna, cirugía, UCI, emergencias son los salones con más incidencia de MRSA siendo UCI el servicio con mayor porcentaje de casos 88.5%.

La bacteremia por MRSA-MDR presenta el mayor porcentaje de infecciones asociadas con un 59%, siendo la infección de piel y tejidos blandos, la infección urinaria, infección intraabdominal las infecciones más comúnmente asociadas.

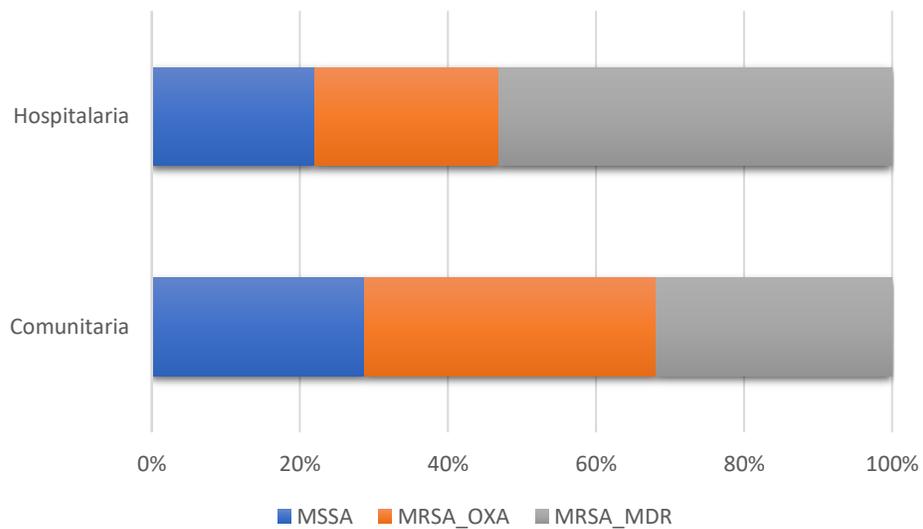
Al analizar los reactantes de fase aguda MRSA y MSSA no se logra documentar una diferencia en los valores de estos en los diferentes tipos de aislamientos microbiológicos.

VIII Cuadro 8. Características clínicas de los pacientes con diagnóstico de bacteriemia por S. aureus en el Hospital San Juan de Dios entre enero de 2015 a diciembre de 2017

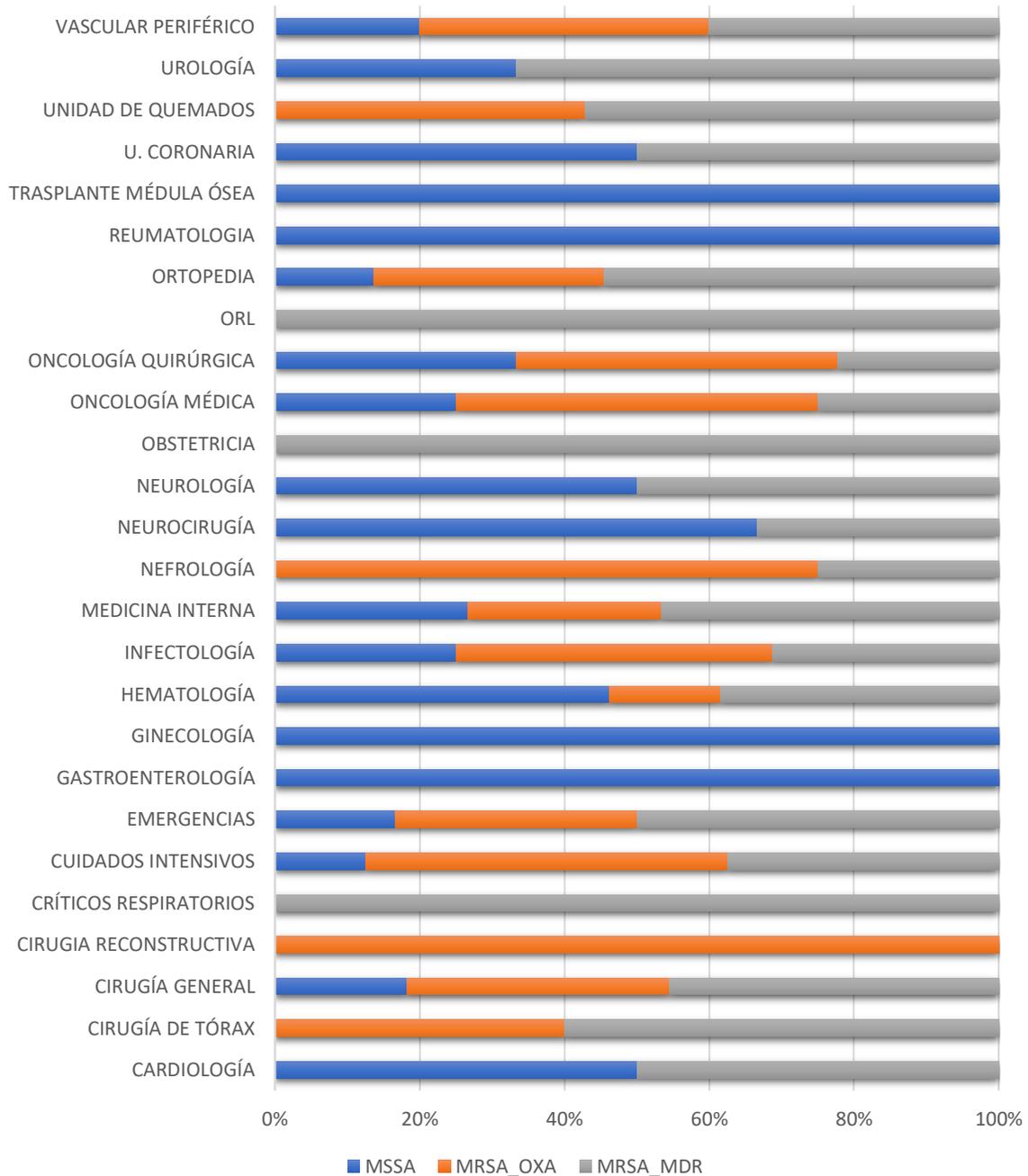
VARIABLE	MSSA (n=76)		MRSA_OXA (n=95)		MRSA_MDR (134)	
	n	%	n	%	n	%
Tipo de infección						
Comunitaria	38	28,8%	52	39,4%	42	31,8%
Hospitalaria	38	22,0%	43	24,9%	92	53,2%
Servicio de ingreso						
Medicina	43	28,5%	42	27,8%	66	43,7%
Cirugía	11	18,0%	19	31,1%	31	50,8%
Hemato-Oncología	13	37,1%	12	34,3%	10	28,6%
Emergencias	5	16,7%	10	33,3%	15	50,0%
UCI	3	11,5%	12	46,2%	11	42,3%
Gine-Obstetricia	1	50,0%	0	0,0%	1	50,0%

Promedio de estancia hospitalaria en días (IC95%)	45,7	(28,0 - 63,4)	34,7	(25,7 - 43,7)	48,6	(38,1 - 59,1)
Promedio de estancia hasta Dx en días (IC95%)	12,5	(2,8 - 22,3)	9,9	(7,0 - 12,8)	18,4	(13,9 - 22,9)
Otras infecciones asociadas						
No	48	63,2%	50	52,6%	55	41,0%
Sí	28	36,8%	45	47,4%	79	59,0%
Tipo de infección						
Sangre	7	25,0%	5	11,1%	15	19,0%
Pulmón	8	28,6%	6	13,3%	7	8,9%
Orina	1	3,6%	5	11,1%	17	21,5%
SNC	1	3,6%	0	0,0%	2	2,5%
PTB	3	10,7%	15	33,3%	27	34,2%
TGI	0	0,0%	0	0,0%	3	3,8%
IAB	1	3,6%	6	13,3%	16	20,3%
Condición de la sepsis						
Sepsis	47	27,5%	49	28,7%	75	43,9%
Sepsis severa	12	21,1%	21	36,8%	24	42,1%
Shock séptico	17	22,1%	25	32,5%	35	45,5%
Promedio de PCR (mg/L) ±DS	23,9	(19,3 - 28,5)	23,8	(19,7 - 27,8)	20,3	(17,8 - 22,7)
Promedio de PCT (ng/mL) ±DS	16,0	(7,1 - 25,0)	15,0	(8,0 - 22,1)	14,0	(7,4 - 20,6)

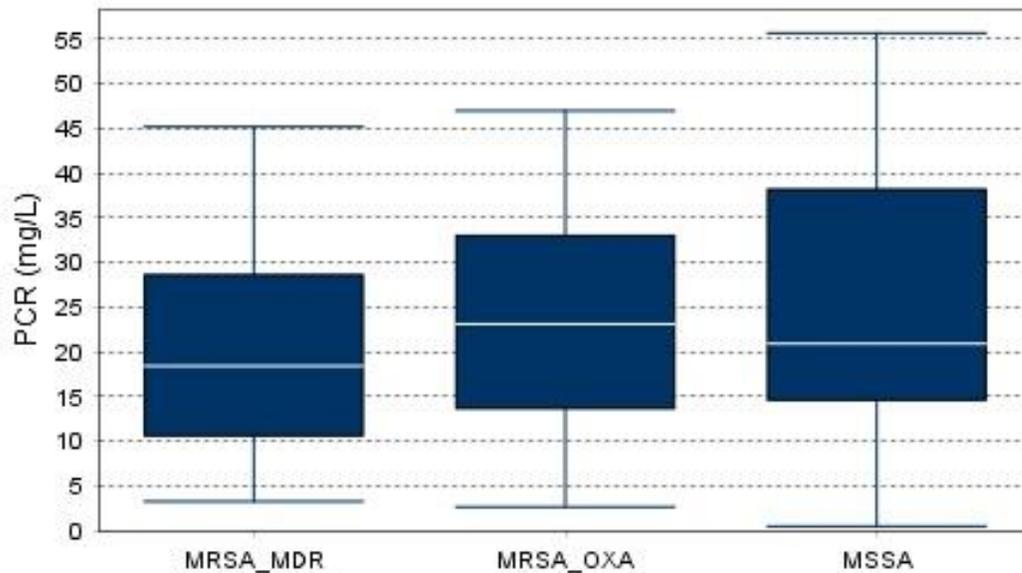
VII Gráfico 7. Distribución de los pacientes con diagnóstico de bacteriemia por *S. aureus* en el Hospital San Juan de Dios entre enero de 2015 a diciembre de 2017, según tipo de infección y tipo de *S. aureus*.



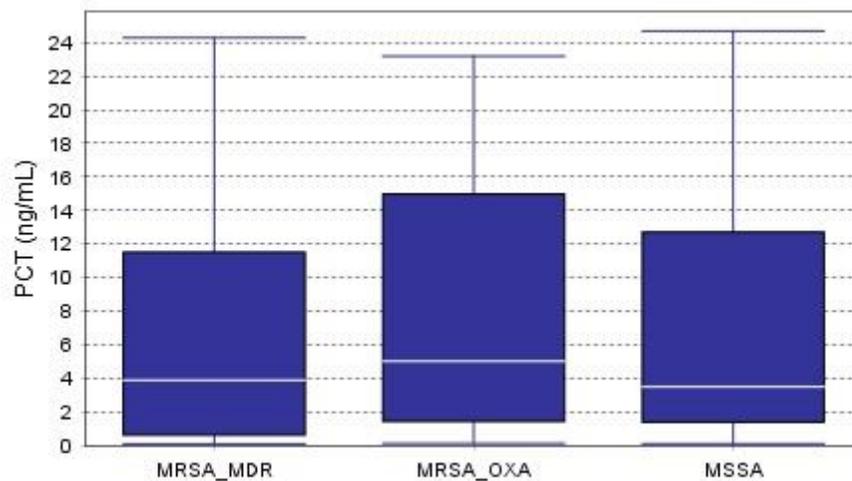
VIII Gráfico 8. Distribución de los pacientes con diagnóstico de bacteriemia por *S. aureus* en el Hospital San Juan de Dios entre enero de 2015 a diciembre de 2017, según servicio de ingreso al Hospital y tipo de *S. aureus*.



IX Gráfico 9. Distribución de los valores de proteína C reactiva en los pacientes con diagnóstico de bacteriemia por *S. aureus* en el Hospital San Juan de Dios entre enero de 2015 a diciembre de 2017, según tipo de *S. aureus*.



X Gráfico 10. Distribución de los valores de procalcitonina en los pacientes con diagnóstico de bacteriemia por *S. aureus* en el Hospital San Juan de Dios entre enero de 2015 a diciembre de 2017, según tipo de *S. aureus*.



COMORBILIDADES Y FACTORES DE RIESGO MSSA vs MRSA

las principales comorbilidades asociadas en la bacteremia por MSSA es la neoplasia hematológica, hepatopatía crónica e hipertensión arterial, mientras que en el caso de las bacteremias por MRSA la diabetes mellitus, la enfermedad renal crónica, la hipertensión arterial son las comorbilidades más prevalentes.

Los pacientes con bacteremias por MRSA tienen más factores de riesgo como lo son hospitalización previa, inmunosupresión, cirugía previa, estancia en UCI al igual que tienen un mayor número de dispositivos (CVC, TET, sonda Foley).

IX Cuadro 9. Comorbilidades y factores de riesgo de los pacientes con diagnóstico de bacteriemia por *S. aureus* en el Hospital San Juan de Dios entre enero de 2015 a diciembre de 2017

VARIABLE	MSSA (n=76)		MRSA_OXA (n=95)		MRSA_MDR (134)	
	n	%	n	%	n	%
Comorbilidades						
Sin comorbilidades	11	19,0%	22	37,9%	25	43,1%
Hepatopatía crónica	5	41,7%	2	16,7%	5	41,7%
Enfermedad renal crónica	14	26,9%	13	25,0%	25	48,1%
Hipertensión arterial	27	30,7%	24	27,3%	37	42,0%
Diabetes mellitus	20	20,4%	31	31,6%	47	48,0%
Neoplasia sólida	6	15,8%	18	47,4%	14	36,8%
Neoplasia hematológica	9	56,3%	2	12,5%	5	31,3%
Factores de riesgo						
Hospitalización previa	20	20,4%	29	29,6%	49	50,0%
Inmunosupresión	32	38,1%	28	33,3%	24	28,6%
Cirugía previa	19	16,4%	30	25,9%	67	57,8%
Estancia previa en la UCI	8	16,7%	15	31,3%	25	52,1%
Promedio de estancia en la UCI (IC95%)	9,3	(1,5 - 17,0)	9,6	(6,0 - 13,2)	15,8	(10,3 - 21,4)
Dispositivos						

CVC	26	24,3%	30	28,0%	51	47,7%
Promedio de días de CVC (IC95%)	13,3	(8,9 - 17,8)	14,3	(10,8 - 17,7)	17,8	(12,1 - 23,6)
TET/TRAQ	6	16,7%	11	30,6%	19	52,8%
Promedio de días de TET/TRAQ (IC95%)	6,0	(1,2 - 10,8)	9,5	(5,1 - 14,0)	14,3	(8,8 - 19,7)
VMA	6	18,2%	10	30,3%	17	51,5%
Promedio de días de VMA (IC95%)	8,8	(0,0 - 20,2)	10,2	(5,0 - 15,4)	12,2	(7,1 - 17,3)
Sonda Foley	16	19,8%	19	23,5%	46	56,8%
Promedio de días de Sonda Foley (IC95%)	13,5	(7,4 - 19,6)	16,6	(9,8 - 23,5)	18,4	(15,1 - 21,6)
Procedimiento Quirúrgico	13	16,5%	22	27,8%	44	55,7%
NPT	1	10,0%	3	30,0%	6	60,0%
Hemodiálisis	4	18,2%	4	18,2%	14	63,6%
Diálisis peritoneal	0	0,0%	2	100,0%	0	0,0%

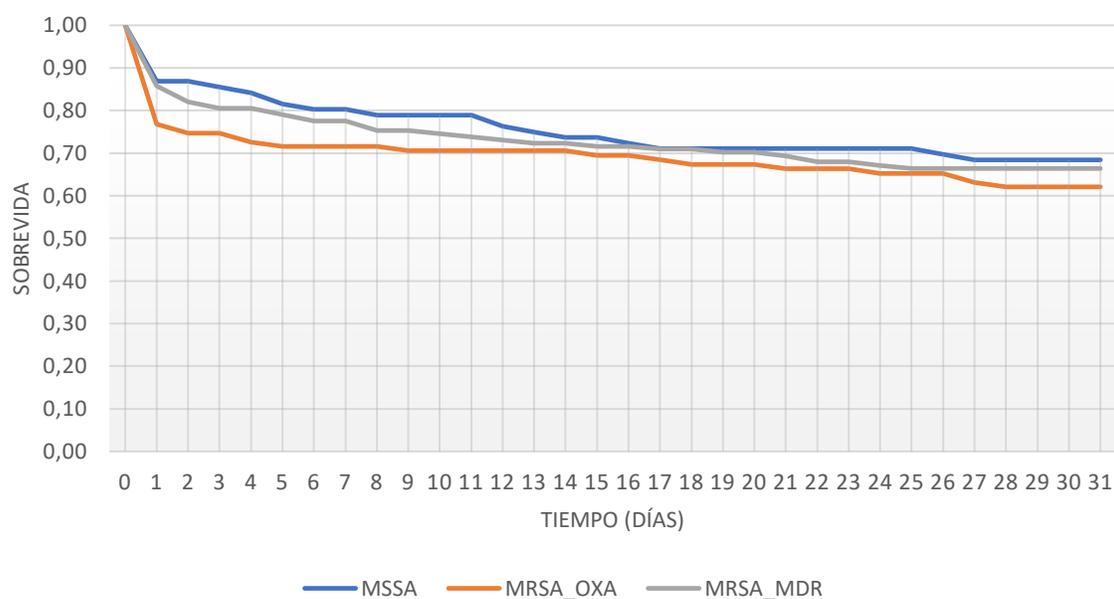
COMPLICACIONES Y MORTALIDAD DE LOS EPISODIOS BACTEREMICOS DEPENDIENDO TIPO DE AISLAMIENTO.

En el análisis de las complicaciones metastásicas de las bacteremias por *S. aureus* dependiendo del tipo de especie aislada no hay una clara tendencia a favor de uno u otro respecto a siembras metastásicas, pero se documenta que en la bacteremia por MSSA los órganos o sistemas mas afectados son oseo, piel y tejidos blandos. En bacteremias por MRSA los sistemas oseo, articular tienen la prevalencia mas alta de siembras metastásicas.

X Cuadro 10. Complicaciones de la bacteriemia por *S. aureus* en los pacientes con este diagnóstico, atendidos en el Hospital San Juan de Dios entre enero de 2015 a diciembre de 2017

VARIABLE	MSSA (n=76)		MRSA_OXA (n=95)		MRSA_MDR (134)	
	n	%	n	%	n	%
Siembras hematógenas						
No	52	68,4%	57	60,0%	90	67,2%
Sí	24	31,6%	38	40,0%	44	32,8%
Número de siembras hematógenas						
1	13	54,2%	19	50,0%	26	59,1%
2	10	41,7%	14	36,8%	11	25,0%
3 o más	1	4,2%	5	13,2%	6	13,6%
Sitio de las siembras hematológicas						
Hueso	8	33,3%	20	52,6%	26	59,1%
Articular	4	16,7%	16	42,1%	8	18,2%
Corazón	7	29,2%	7	18,4%	8	18,2%
Piel y tejidos blandos	7	29,2%	6	15,8%	5	11,4%
Pulmón	2	8,3%	8	21,1%	6	13,6%
Riñón	3	12,5%	3	7,9%	6	13,6%
Sistema nervioso central	4	16,7%	0	0,0%	4	9,1%
Intraabdominal	1	4,2%	3	7,9%	3	6,8%
Mortalidad a 30 días	24	31,6%	36	37,9%	45	33,6%

XI Gráfico 11. Sobrevida a 30 días de los pacientes con diagnóstico de bacteriemia por *S. aureus* en el Hospital San Juan de Dios entre enero de 2015 a diciembre de 2017, según aislamiento microbiológico



MANEJO CLINICO DE LAS BACTEREMIAS

En relación con el tratamiento de la bacteremia y de acuerdo con las definiciones mencionadas, el 11,5% de los pacientes no se les dio tratamiento, 88,5% no tuvo un tratamiento adecuado.

Al analizar el manejo óptimo del tratamiento de la bacteremia por *S. aureus* solo el 52,5% recibió un tratamiento médico óptimo

XI Cuadro 11. Manejo clínico de las bacteremias por *S. aureus* en el Hospital San Juan de Dios entre enero de 2015 a diciembre de 2017

Tratamiento de la bacteriemia

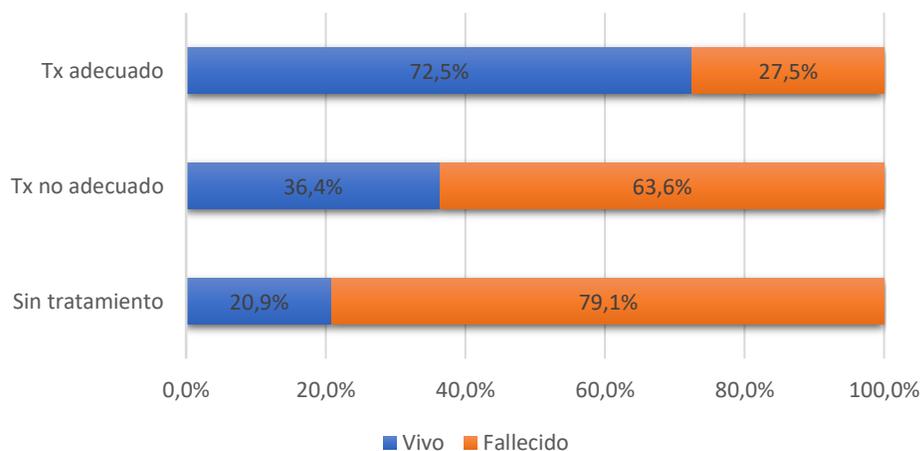
Sin tratamiento	43	14,1%
Tratamiento no adecuado	22	7.2%
Tratamiento adecuado	240	78.7%

Manejo óptimo de la bacteriemia

No	145	47,5%
Sí	160	52,5%
Tiempo promedio de tratamiento (IC95%)	18,2	±13,7

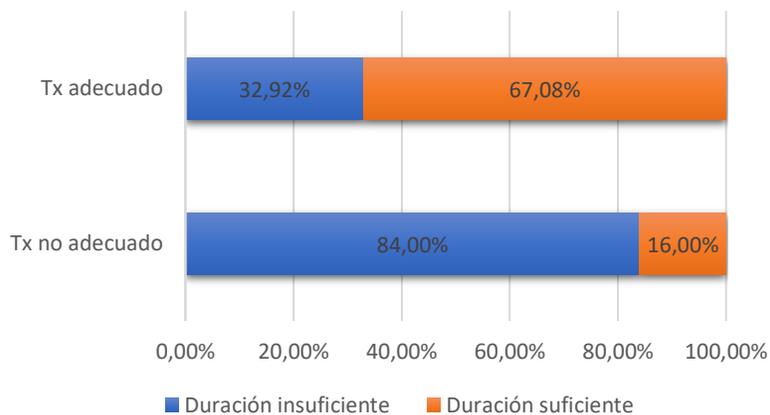
Una vez se analizó el manejo clínico de la bacteremia dado por tratamiento adecuado y duración suficiente de acuerdo con el resultado del hemocultivo control, se encontró una clara relación entre el tratamiento adecuado y la muerte de los pacientes habiendo una relación directamente proporcional entre el dar tratamiento adecuado y el riesgo de fallecer.

XII Gráfico 12. Distribución de los pacientes con diagnóstico de bacteriemia por *S. aureus* en el Hospital San Juan de Dios entre enero de 2015 a diciembre de 2017, según tipo de tratamiento y mortalidad.



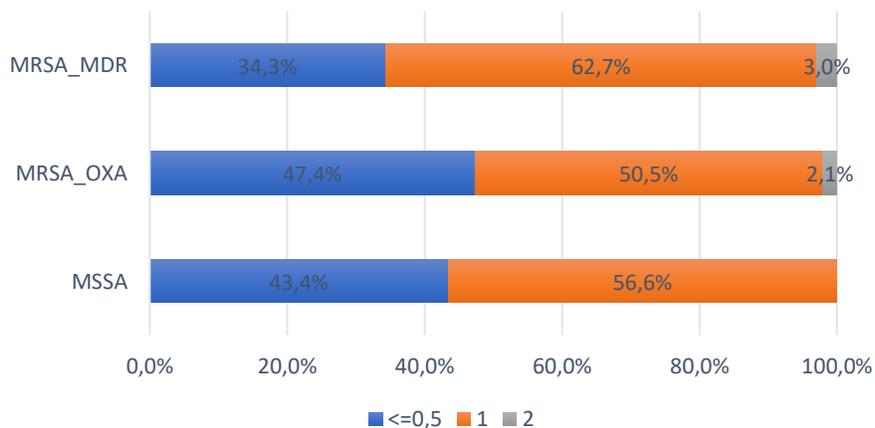
Otro dato importante es que solo el 67% de los pacientes que tuvieron un tratamiento adecuado recibieron la cobertura antibiótica en días suficientes

XIII Gráfico 13. Distribución de los pacientes con diagnóstico de bacteriemia por *S. aureus* en el Hospital San Juan de Dios entre enero de 2015 a diciembre de 2017, según tipo de tratamiento y duración del tratamiento.



La vancomicina merece una mención especial ya que es el antibiótico más prescrito para tratar la bacteriemia por *S. aureus*. Se observó que el 100% de los aislamientos microbiológicos eran sensibles a vancomicina, y se observó que en el grupo de MRSA-MDR un 3% de los aislamientos tenían MIC de 2 y un 2.1% en el grupo MRSA-OXA.

XIV Gráfico 14. Distribución de las MIC de vancomicina en los pacientes con diagnóstico de bacteriemia por *S. aureus* en el Hospital San Juan de Dios entre enero de 2015 a diciembre de 2017, según tipo de *S. aureus*.



XII Cuadro 12. Análisis multivariado de los factores que predisponen a la presencia de MRSA en los pacientes con diagnóstico de bacteriemia por *S. aureus*, atendidos en el Hospital San Juan de Dios entre enero de 2015 a diciembre de 2017

Variable	Odds Ratio	IC95%		p-value
Neoplasia sólida	5,69	1,97	16,46	0,001
Inmunosupresión	0,24	0,13	0,47	< 0.001
Uso de antibióticos previo	4,41	2,13	9,16	< 0.001
Uso concomitante de ATB	2,36	1,29	4,31	0,005

XIII Cuadro 13. Análisis multivariado de los factores que se asocian a las siembras hematológicas en los pacientes con diagnóstico de bacteriemia por *S. aureus*, atendidos en el Hospital San Juan de Dios entre enero de 2015 a diciembre de 2017

Variable	Odds Ratio	IC95%		p-value
Neoplasia hematológica	0,08	0,01	0,68	0,020
Hospitalización previa	2,81	1,64	4.81	< 0.001
CVC	0,31	0,18	0,55	< 0.001
Manejo óptimo de la bacteriemia	1,77	1,06	2,95	0,029

XIV Cuadro 14. Análisis multivariado de los factores se asocia a mortalidad a 30 días en los pacientes con diagnóstico de bacteriemia por *S. aureus*, atendidos en el Hospital San Juan de Dios entre enero de 2015 a diciembre de 2017

Variable	Hazard Ratio	IC95%		p-value
Grupo de edad				
30 a 39 años	1,78	0,57	5,55	0,320
40 a 49 años	1,56	0,55	4,38	0,403
50 a 59 años	2,78	1,13	6,85	0,027
60 a 69 años	2,58	1,02	6,52	0,045
≥ 70 años	3,91	1,63	9,39	0,002
Condición de la sepsis				
SEPSIS SEVERA	2,95	1,69	5,16	< 0.001

SHOCK SÉPTICO	5,41	3,34	8,76	< 0.001
Manejo óptimo de la bacteriemia	0,25	0,15	0,42	< 0,001
Presencia de MRSA	1,64	1,01	2,66	0,045

Discusión

CARACTERISTICAS SOCIODEMOGRAFICAS

La bacteremia por *S. aureus* siempre se ha descrito más prevalente en la población masculina independiente del tipo de bacteremia; nuestro estudio demuestra un 71,8% de los casos de bacteremia por *S. aureus* se dio en hombres lo cual concuerda con la literatura internacional(25). Desde el punto de vista de grupo etario podemos observar como en pacientes mayores de 60 años la incidencia de bacteremias por *S. aureus* aumenta considerablemente, esto relacionado a que estos grupos etarios tanto 60-69 años como >70 años tienen mayores comorbilidades respecto a grupos etarios más jóvenes.

El 89,8% de los pacientes son del cantón de San José lo cual es coherente al ser San José la principal área de atracción del hospital San Juan de Dios.

El servicio donde mas se documentó episodios de bacteremia por *S. aureus* fue el servicio de medicina interna con un 49,5%, dentro de las explicaciones de este comportamiento es que los pacientes ingresados al servicio de medicina interna típicamente tienen mas comorbilidades, estancias hospitalarias mas largas, mayor número de invasiones como por ejemplo CVC, sonda Foley, etc.; situaciones que se han documentado en la literatura constituyen factores de riesgo para la bacteremia por *S. aureus*.

Llama la atención la estancia hospitalaria en donde se observa que el promedio de días de los pacientes en que se documentó una bacteremia por *S. aureus* fue de 43.6 días, y el promedio de días hasta el diagnostico fue de 14 días, lo cual se explica que la estancia hospitalaria está condicionada por varios factores los cuales corresponden a bacteremias por *S. aureus* de origen hospitalario los cuales según nuestros resultados son mas frecuentes y guardan relación con el promedio de días hasta el diagnostico, otro factor importante que genera estancias hospitalarias mas prolongadas es la cobertura antibiótica tanto en bacteremias no complicadas (14 días de tratamiento antibiótico), como bacteremias complicadas (4-6 semanas de tratamiento).

FACTORES DE RIESGO.

Se documenta que el 49.8% de los pacientes tenían otras infecciones asociadas, siendo la infección de piel y tejidos blandos las más prevalente con una 29,6% del total; la frecuencia de infección de piel y tejidos blandos asociado a *S. aureus* tanto SAMS y en la última década SAMR adquirido en la comunidad es una de las causas más frecuentes y tal vez la causa más frecuente de infección del sitio quirúrgico(1), lo cual explica que la infección de piel y tejidos blandos es un factor de riesgo importante para el desarrollo de bacteremia por *S. aureus*.

Ampliando el párrafo anterior observamos que la cirugía previa (30 días previo al evento) se dio en un 38% de los casos siendo junto con la hospitalización previa los factores de riesgo más importantes lo cual concuerda con la literatura internacional(25).

Dentro del análisis de las comorbilidades como factor de riesgo queda firmemente demostrado al igual que lo reporta la literatura internacional que la diabetes mellitus, la hipertensión arterial, la enfermedad renal crónica y la inmunosupresión son las comorbilidades más prevalentes en las bacteremias por *S. aureus*. Patologías que a su vez condicionan a los pacientes a mayor riesgo de hospitalizaciones por otras causas, mayor exposición a cuidados de salud como lo es por ejemplo la inmunosupresión farmacológica o la enfermedad renal crónica que amerita hemodialisis(26)

El CVC fue el dispositivo que más se asoció a bacteremias por *S. aureus* en un 35.1% lo cual es acorde a los datos obtenidos en otros estudios similares al nuestro en donde se documenta que el único dispositivo que genera un verdadero factor de riesgo es el CVC(25).

En relación a los días sabemos que CVC colocados por mas de 3 días constituye un factor de riesgo sin embargo llama la atención que en nuestro estudio el promedio de días de colocación CVC fue de 15,7 días lo cual puede corresponder a que no solo la colocación del dispositivo, sino los días y cuidados del mismo son factores a tener en cuenta(27)

Los otros dispositivos como por ejemplo la sonda Foley, TET, sonda nasogástrica, mas que constituir un factor riesgo, se pueden atribuir a la mayor cantidad de pacientes con procesos nosocomiales.

Algunos estudios han demostrado otro factor de riesgo como lo es la exposición previa al uso de antibióticos (30 días previos), documentando que aproximadamente 25-35% de los pacientes con bacteremia por *S. aureus* han estado expuestos a antibióticos previamente principalmente pacientes con SAMR(28); en nuestro estudio se documentó que un 34.1% de los pacientes estuvo expuesto a antibióticos, siendo las cefalosporinas de tercera generación el antibiótico más frecuente utilizado.

COMPLICACIONES DE LA BACTEREMIA POR S. AUREUS.

Unos de los factores de riesgo demostrados que predicen complicaciones (siembras hematógenas) es la positividad de los hemocultivos 48 horas posterior al inicio del tratamiento eficaz es por estos que las guías internacionales de manejo de la bacteremia por *S. aureus* recomiendan se le realice a todos los pacientes hemocultivos 48-72 horas de iniciado el tratamiento(9). De la totalidad de los pacientes a los que se le documentó bacteremia *S. aureus* solo el 69,8% tuvo hemocultivos control lo cual nos podría hacer concluir que un 30% de la población tenían riesgo o incluso pudieron tener una complicación y no ser documentada y como se evaluara más adelante la duración del tratamiento antibiótico pudo no ser el óptimo.

Del 69,8% de hemocultivos control tomados un 30% se reportaron como positivos, constituyendo esto una bacteremia complicada y necesitando tomar medidas adicionales en cuanto a tratamiento y estudios de extensión.

Dentro de las complicaciones metastásicas se observó que el sistema osteo-articular es el más afectado en relación con siembras metastásicas lo cual no se correlaciona con otros estudios y la literatura, debido a que la siembra hematógena más frecuente es corazón, una de las explicaciones es que el diagnóstico de endocarditis puede estar infradiagnosticado debido a que no todo paciente con bacteremia por *S. aureus* se le realiza ecocardiograma como lo recomiendan las guías. La otra explicación es que cada vez más pacientes tienen prótesis, material de osteosíntesis que comprenden un lugar ideal para la siembra hematógena del patógeno.

Es importante tener en cuenta que el objetivo de este estudio fue determinar complicaciones durante el internamiento del paciente es decir complicaciones tempranas, ya que el *S. aureus* es un patógeno que puede generar complicaciones metastásicas tan tardías como un año lo cual se sale del alcance de este estudio.

MORTALIDAD

La mortalidad valorada en este estudio fue a 30 días, la cual corresponde a la literatura actual sin embargo uno de los estudios más grandes y con mayor tiempo de seguimiento demostró que la tasa de mortalidad cayo de un 25% a un 18.2% para el 2014 y esto se puede concluir que es debido al mejor manejo médico, incremento de estudios de imágenes como por ejemplo la ecocardiografía que paso de un 33.8% a un 72,8% en el 2014(26).

ASPECTOS MICROBIOLÓGICOS.

Se encontró una resistencia a la metilina en 75% de los casos del total de los pacientes, cuando se valoran estos datos dependiendo del tipo de bacteremia SA-AC o SA-AH, el 71,2% de las bacteremias adquiridas en la comunidad son SAMR de los cuales 39,4% son resistente a los β -lactámicos, y un 31,8% tienen un perfil multirresistente que incluye fenotipo MLSB y resistencia a antibióticos no β -lactámicos, es interesante observar este perfil ya que son cepas que tradicionalmente se han catalogado como adquiridas en el hospital ya portan el cassette cromosómico del estafilococo (SCCmec) de tipo I, II, III; lo que lleva a concluir que estos fenotipos se asocian a bacteremias por *S. aureus* asociados a cuidados de la salud. Esta conclusión es coherente con datos nacionales reportados en el Hospital Calderón Guardia en el año 2014, en países de Latinoamérica y Estados Unidos. Otra situación que tomar en cuenta a la hora de iniciar una terapia antibiótica empírica es que solo el 30% de los pacientes con una bacteremia catalogada como comunitaria será sensible a la oxacilina, lo cual el tratamiento de elección empírico será la vancomicina o incluso vancomicina, oxacilina hasta obtener PCR o resultado definitivo esto debido a que se documentado en la literatura que los pacientes que tienen una bacteremia por MSSA y reciben vancomicina tienen peores resultados.

Se encontró que el 78,1% de las bacteremias adquiridas en el hospital son SAMR, además estas cepas poseen un fenotipo de resistencia MLBS (inducible), y resistencia a otros antibióticos no β -lactámicos en un 53,2%. 24,9% de los SAMR adquiridos en el hospital son sensibles a otros antibióticos no β -lactámicos, fenotipo que se encuentra normalmente en la comunidad lo que indica que estas cepas son comunitarias y adquieren un nicho dentro del hospital(29). Un estudio realizado en India se documentó que la mayor cantidad de paciente con bacteremia por SAMR son de origen hospitalario y a su vez estos tienen mayores resistencias a antibióticos no β -lactámicos, dentro de las explicaciones a esta situación está la exposición previa a antibióticos que tienen estos pacientes dado muy probablemente por mayor número de comorbilidades(30).

La distribución etaria mostro que los pacientes con bacteremias por MRSA tienden a ser mayores en comparación con los pacientes con bacteremia por MSSA. Los pacientes con bacteremias por MRSA tienen mayor incidencia en infecciones asociadas respecto a los pacientes con MSSA esto debido a mayor número de comorbilidades, mayor edad, mayor prevalencia en infecciones adquiridas en el hospital, siendo la infección de piel y tejidos blandos el mayor porcentaje, lo cual concuerda con estudios similares. Es un dato de importancia ya que la infección de piel y tejidos blandos como fuente de la bacteremia está bien documentada por lo cual indicar en estos pacientes β -lactámicos, fluoroquinolonas, clindamicina es cuestionable ya que el 34.2 de las infecciones por MRSA tiene resistencias a otros antibióticos.

Otro hallazgo identificado y con una relación causal lógica es que los pacientes con bacteremias por MRSA tienen mayor número de invasiones, mayor promedio de días de colocación CVC, más incidencia de hospitalizaciones previas, mayor antecedente de procedimientos quirúrgicos en los 30 días previos y mayor número de otras invasiones como lo son sonda Foley, VMA, TET que en la literatura no se mencionan como factores de riesgo si denotan la mayor incidencia de infecciones de origen hospitalario.

En el análisis de las complicaciones relacionadas con la bacteremia se observó que el MRSA tiene la mayor incidencia con un 59.6% de presentar siembras metastásicas principalmente a nivel de hueso y articulaciones.

MANEJO CLINICO DE LOS EPISODIOS BACTEREMICOS.

TRATAMIENTO ADECUADO.

Desde es este punto de vista de cuando se habla de tratamiento adecuado dado por el antibiótico con el perfil de sensibilidad idónea y la duración suficiente se pudo ver que el 14% de los pacientes con el episodio bacteremico no se le dio tratamiento, dentro de las causas reconocibles esta el fallecimiento rápido, la múltiples comorbilidades de algunos pacientes y algo muy importante es el retiro de los catéteres venosos centrales como única medida terapéutica. Un 7,2% no recibió tratamiento adecuado dado principalmente por la elección incorrecta del antibiótico idóneo como lo es administrar vancomicina en casos de bacteremia por MSSA.

En el análisis de manejo clínico óptimo que se entiende por el tratamiento antibiótico idóneo, hemocultivo control a las 48 horas y duración suficiente acorde a las recomendaciones en el guías internacionales se observó que el 47.5% de todos los pacientes no tuvo un manejo óptimo del episodio bacterémico, dentro de las principales causas que destacan en este apartado están duración insuficiente que lo vimos en el 32,9% de los casos que tuvieron un tratamiento adecuado y esto a su vez explicado por tratamientos menores a los establecidos en las guías clínicas de manejo en los que se les daba 5-10 días de tratamiento, o se les daba 14 días de tratamiento antibiótico pero sin hemocultivos control e incluso pacientes con hemocultivos control positivos que recibieron menos días de los establecido (4-6 semanas).

El manejo óptimo de esta patología es de vital importancia ya que como se ha analizado en este estudio y concordante con literatura internacional la mortalidad es de aproximadamente 30% por lo cual un manejo subóptimo condicionara al paciente a peores resultados como quedó demostrado en la gráfica 12 donde se documentó una relación directa entre la falta de tratamiento y la mortalidad.

La vancomicina en nuestro estudio fue el antibiótico mas frecuentemente prescrito entre los pacientes con bacteremias por *S. aureus*, la mayoría de las veces de forma empírica y debe seguir siendo una práctica habitual en los pacientes que se sospeche una infección por *S. aureus* ya que se observó que 2 terceras partes de los aislamientos microbiológicos son SAMR. En nuestro estudio el 100% de los aislamientos de MRSA eran sensibles a vancomicina y de ellos 50.5% y 62.7% tenían MIC de 1 en el caso de MRSA-OXA y MRSA-MDR respectivamente.

En el análisis multivariado para los factores de riesgo mas fuertemente asociados a bacteremia por MRSA está la neoplasia sólida, la inmunosupresión farmacológica, el uso de antibióticos previamente.

Conclusiones

- La bacteremia por *S. aureus* es más frecuente en el sexo masculino en el Hospital San Juan de Dios
- La mayor prevalencia de bacteremias por *S. aureus* se da en pacientes mayores de 60 años
- El cantón con el mayor número de casos es el cantón de San José
- La estancia hospitalaria promedio fue de 43 días
- La bacteremia por *S. aureus* adquirida en el hospital fue la más frecuente 56%
- El 43.9% se presentan con sepsis severa o shock séptico
- La infección de piel y tejidos blandos es la infección más comúnmente asociada
- Los factores de riesgo más importantes para bacteremia por *S. aureus* es la cirugía previa y hospitalización previa
- La diabetes mellitus, hipertensión arterial, enfermedad renal crónica son las comorbilidades más frecuentes
- El catéter venoso central fue la invasión más frecuente
- Solo el 70% de los pacientes se les realiza hemocultivos control 48-72 horas posterior a tratamiento
- El 30% de los hemocultivos control son positivos
- El sistema osteoarticular es el sistema en el que más complicaciones metastásicas se documentan
- La mortalidad por bacteremia por *S. aureus* a 30 días es de 34.4%
- El 75% de los aislamientos son SAMR
- 38% de las bacteremias SA-AC tienen resistencia a múltiples antibióticos, y 53% en las bacteremias SA-AH
- Las bacteremias por SAMR SA-AH tienen mayor número de invasiones, antecedentes de hospitalizaciones previas, mayor frecuencia de siembras metastásicas.
- Los factores de riesgo más fuertemente asociados a bacteremia por SAMR son la neoplasia sólida, la inmunosupresión farmacológica y el uso previo de antibióticos.
- Solo el 78% de los pacientes con bacteremia por *S. aureus* recibió un tratamiento antibiótico adecuado
- Solo el 52.5% de todos los casos tuvo un manejo óptimo de la bacteremia

Recomendaciones

- El tratamiento empírico de los pacientes con sospecha de bacteremia por *S. aureus* siempre debe incluir vancomicina
- Un protocolo para la colocación de catéteres venosos centrales con todas las medidas y técnicas asépticas como se recomiendan en las guías internacionales.
- Uso racional de los tratamientos antibióticos
- Todos los pacientes se les debe realizar un hemocultivo control a las 48 horas posterior al inicio del tratamiento
- En todos los casos se debería realizar al menos un ECO TE
- Todos los pacientes con bacteremias no complicadas deben recibir 14 días de tratamiento y no menos.
- Todos los pacientes con bacteremias complicadas deben recibir 4-6 semanas de tratamiento y no menos.

Bibliografía

1. Tong SYC, Davis JS, Eichenberger E, Holland TL, Fowler VG. Staphylococcus aureus infections: Epidemiology, pathophysiology, clinical manifestations, and management. *Clinical Microbiology Reviews*. 2015;28(3):603-61.
2. Cervantes-García E, García-González R, Salazar-Schettino PM. Características generales del Staphylococcus aureus. :13.
3. von Eiff C, Becker K, Machka K, Stammer H, Peters G. Nasal Carriage As a Source of Staphylococcus Aureus Bacteremia. *New England Journal of Medicine*. 2001;344(1):11-6.
4. Delgado-Valverde M, Fernández-Echauri P, Batista-Díaz N, Pascual-Hernández Á. Variantes pequeñas de Staphylococcus aureus: utilidad de distintas pruebas para su diagnóstico y estudio de sensibilidad. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*. 2014;32(2):96-8.
5. Gordon RJ, Lowy FD. Pathogenesis of Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus Infection. *Clinical Infectious Diseases*. 2008;46(S5):S350-9.
6. Shallcross LJ, Fragaszy E, Johnson AM, Hayward AC. The role of the Panton-Valentine leucocidin toxin in staphylococcal disease: A systematic review and meta-analysis. *The Lancet Infectious Diseases*. 2013;13(1):43-54.
7. Adler A, Temper V, Block CS, Abramson N, Moses AE. Panton-Valentine leukocidin-producing Staphylococcus aureus [1]. *Emerging Infectious Diseases*. 2006;12(11):1789-90.
8. Holland TL, Arnold C, Fowler VG. Clinical Management of Staphylococcus aureus Bacteremia: A Review. *JAMA*. 1 de octubre de 2014;312(13):1330.
9. Liu C, Bayer A, Cosgrove SE, Daum RS, Fridkin SK, Gorwitz RJ, et al. Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America for the Treatment of Methicillin-Resistant Staphylococcus Aureus Infections in Adults and Children. 2011;52.
10. van Hal SJ, Jensen SO, Vaska VL, Espedido BA, Paterson DL, Gosbell IB. Predictors of mortality in staphylococcus aureus bacteremia. *Clinical Microbiology Reviews*. 2012;25(2):362-86.
11. Le Moing V, Alla F, Doco-Lecompte T, Delahaye F, Piroth L, Chirouze C, et al. Staphylococcus aureus bloodstream infection and endocarditis - A prospective cohort study. *PLoS ONE*. 2015;10(5):1-14.
12. Cosgrove SE, Fowler VG. Optimizing Therapy for Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus Bacteremia. 2007;1(212):624-31.
13. Yilmaz M, Elaldi N, Balkan İİ, Arslan F, Batirel AA, Bakıcı MZ, et al. Mortality predictors of Staphylococcus aureus bacteremia: a prospective multicenter study. *Annals of Clinical Microbiology and Antimicrobials* [Internet]. diciembre de 2016 [citado 17 de mayo de 2018];15(1). Disponible en: <http://www.ann-clinmicrob.com/content/15/1/7>
14. Corey GR. Staphylococcus aureus Bloodstream Infections: Definitions and Treatment. *Clinical Infectious Diseases*. 2009;48(S4):S254-9.

15. GIL D de M. M. Staphylococcus aureus: Microbiología y aspectos moleculares de la resistencia a meticilina. Revista chilena de infectología [Internet]. 2000 [citado 16 de mayo de 2018];17(2). Disponible en: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0716-10182000000200010&lng=en&nrm=iso&tIng=en
16. Mensa J, Soriano A, Llinares P, Montejo M, Salavert M, Maseda E, et al. Guía de tratamiento antimicrobiano de la infección por Staphylococcus aureus. Rev Esp Quimioter. 2013;26(1):1-84.
17. Stryjewski ME, Szczech LA, Benjamin DK, Inrig JK, Kanafani ZA, Engemann JJ, et al. Use of Vancomycin or First-Generation Cephalosporins for the Treatment of Hemodialysis- Dependent Patients with Methicillin-Susceptible Staphylococcus aureus Bacteremia. 2007;44.
18. McDanel JS, Perencevich EN, Diekema DJ, Herwaldt LA, Smith TC, Chrischilles EA, et al. Comparative Effectiveness of Beta-Lactams Versus Vancomycin for Treatment of Methicillin-Susceptible Staphylococcus aureus Bloodstream Infections among 122 Hospitals. Clinical Infectious Diseases. 2015;61(3):361-7.
19. Fowler VG, McClelland RS, Gottlieb GS, Li J, Ryan T, Sexton DJ, et al. Infective Endocarditis Due to Staphylococcus aureus: 59 Prospectively Identified Cases with Follow-up. 2018;9.
20. Vandecasteele SJ, De Vriese AS, Tacconelli E. The pharmacokinetics and pharmacodynamics of vancomycin in clinical practice: evidence and uncertainties. Journal of Antimicrobial Chemotherapy. 1 de abril de 2013;68(4):743-8.
21. van Hal SJ, Fowler VG. Is It Time to Replace Vancomycin in the Treatment of Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus Infections? Clinical Infectious Diseases. 15 de junio de 2013;56(12):1779-88.
22. Holmes NE, Howden BP. What's New in the Treatment of Serious MRSA Infection? :13.
23. Fowler VG, Olsen MK, Corey GR, Woods CW, Cabell CH, Reller LB, et al. Clinical Identifiers of Complicated Staphylococcus aureus Bacteremia. Archives of Internal Medicine. 22 de septiembre de 2003;163(17):2066.
24. Ringberg H, Thorén A, Lilja B. Staphylococcus aureus Septicemia. 2000;(3):5.
25. Yasmin M, El Hage H, Obeid R, El Haddad H, Zaarour M, Khalil A. Epidemiology of bloodstream infections caused by methicillin-resistant Staphylococcus aureus at a tertiary care hospital in New York. American Journal of Infection Control. enero de 2016;44(1):41-6
26. Goto M, Schweizer ML, Vaughan-Sarrazin MS, Perencevich EN, Livorsi DJ, Diekema DJ, et al. Association of Evidence-Based Care Processes With Mortality in Staphylococcus aureus Bacteremia at Veterans Health Administration Hospitals, 2003-2014. JAMA Internal Medicine. 1 de octubre de 2017;177(10):1489.
27. Carnicer-Pont D, Bailey KA, Mason BW, Walker AM, Evans MR, Salmon RL. Risk factors for hospital-acquired methicillin-resistant Staphylococcus aureus bacteraemia: a case-control study. Epidemiology and Infection. diciembre de 2006;134(06):1167.

28. Jones D, Elshaboury RH, Munson E, Dilworth TJ. A Retrospective Analysis of Treatment and Clinical Outcomes among Patients with Methicillin-Susceptible *Staphylococcus aureus* Bloodstream Isolates Possessing Detectable *mecA* by a Commercial PCR Assay Compared to Patients with Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Bloodstream Isolates. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 16 de octubre de 2017;62(1):e01396-17.
29. Togneri AM, Podestá LB, Pérez MP, Santiso GM. Estudio de las infecciones por *Staphylococcus aureus* en un hospital general de agudos (2002-2013). *Revista Argentina de Microbiología*. enero de 2017;49(1):24-31.
30. Nirwan P, Srivastava P, Abbas A. Prevalence and antibiogram of hospital acquired-methicillin resistant *Staphylococcus aureus* and community acquired-methicillin resistant *Staphylococcus aureus* at a tertiary care hospital National Institute of Medical Sciences. *Community Acquired Infection*. 2015;2(1):13.