

**Prevalencia de *Staphylococcus aureus* en los hemocultivos
tomados en la Unidad de Cuidado Intensivo de adultos del
Hospital Universitario San Jorge de Pereira**

Oscar Julián García Montoya

John Mauricio Montoya Restrepo



Universidad Tecnológica de Pereira

Facultad de Ciencias de la Salud

Especialización en Medicina Crítica y Cuidado Intensivo

Pereira

2012

**Prevalencia de *Staphylococcus aureus* en los hemocultivos
tomados en la Unidad de Cuidado Intensivo de adultos del
Hospital Universitario San Jorge de Pereira**

Oscar Julián García Montoya

John Mauricio Montoya Restrepo

Tesis de Grado para optar al título de:
Especialista en Medicina Crítica y Cuidado Intensivo

Directora de tesis:

Dra. Juliana Buitrago Jaramillo

Universidad Tecnológica de Pereira

Facultad de Ciencias de la Salud

Especialización en Medicina Crítica y Cuidado Intensivo

Pereira

2012

DEDICATORIA

Dedico esta tesis de grado como símbolo de la culminación de un proceso de 4 años a mi hijo Nicolás a mi esposa Carolina y a mis padres Jorge y Amparo, por haberme alentado en cada momento de debilidad y haber tolerado estoicamente el tiempo que debí estar ausente de sus vidas el cual espero compensar con creces.

John Mauricio Montoya Restrepo

A el mayor éxito y triunfo de mi vida que hace que los demás éxitos sean mínimos, mi hijo Nicolás García Gómez.

Oscar Julián García Montoya

AGRADECIMIENTOS

Aprovecho estas cortas pero valiosas líneas para agradecer muy especialmente a mi profesor Dr. Fernando Montoya por haberme mostrado la existencia de un camino por recorrer, a mis compañeros de residencia Oscar, Felipe, Diego, José y Hernando por haber hecho de ese camino un trayecto mucho más llevadero y a la Dra. Juliana por su invaluable apoyo, sin el cual no hubiera podido llegar a la meta.

John Mauricio Montoya Restrepo

Agradezco profundamente a mi tutora la Dra. Juliana Buitrago, no solo de tesis de grado, sino de muchos otros ejercicios formativos que impactaron la forma de enfrentar al paciente; a mis profesores, quienes durante el camino se hicieron amigos y quienes espero representar de la mejor forma con la semilla que sembraron en mi, a la Dra. Carmen Elisa por su amable colaboración, a Diego por su aporte en esta tesis.

Oscar Julián García Montoya

CONTENIDO

	Pag.
ÍNDICE DE TABLAS.	7
ÍNDICE DE FIGURAS.	8
ÍNDICE DE ANEXOS.	11
RESUMEN.	12
INTRODUCCIÓN.	14
JUSTIFICACIÓN.	17
OBJETIVOS.	20
MARCO TEÓRICO.	22
DEFINICIONES BÁSICAS.	22
CARACTERIZACIÓN DEL S. AUREUS.	23
S.AUREUS METICILINO RESISTENTE.	29
Mecanismos de Resistencia a los antibióticos B-lactámicos.	30
Factores de riesgo para la infección por SAMR.	31
FACTORES DE RIESGO PARA PRESENTAR COMPLICACIONES. ..	31

EPIDEMIOLOGÍA DE LA INFECCIÓN POR S. AUREUS.	32
DIAGNÓSTICO DE BACTERIEMIA POR S. AUREUS.	34
TRATAMIENTO ANTIBIÓTICO DE BACTERIEMIA POR S. AUREUS. ..	36
COMPLICACIONES DE LA INFECCIÓN POR S.AUREUS.	39
METODOLOGÍA.	46
RESULTADOS.	51
DISCUSIÓN.	67
CONCLUSIONES.	74
BIBLIOGRAFÍA.	76

ÍNDICE DE TABLAS

	Pág.
Tabla 1. Criterios de Duke para endocarditis infecciosa.	41
Tabal 2. Características socio demográficas y otras variables analizadas, de pacientes de UCI, con hemocultivos positivos para S. Aureus en el HUSJ, Pereira, año 2009-2011	56

ÍNDICE DE FIGURAS

	Pág.
Figura 1. Colonias de S.aureus en agar sangre.	24
Figura 2. Colonias de S. aureus en Agar chocolate.	24
Figura 3. Colonias de S. aureus en agar sangre con halo de hemolisis. ...	27
Figura 4. Esquema de posición de las muestras de hemocultivos en el sistema BacT/ALERT para ser incubadas.	35
Figura 5. Muestras incubadas en botellas de hemocultivos en el sistema BacT/Alert.	36
Figura 6. Sistema de detección BacT/ALERT	48
Figura 7. Sistema Vitek 2.	48
Figura 8. Prevalencia de hemocultivos positivos del total de hemocultivos tomados.	49
Figura 9. Prevalencia de S. aureus en hemocultivos positivos según el sistema de detección microbiológica Vytec.	52
Figura 10. Distribución por mes para hemocultivos positivos para S. aureus según el sistema de detección microbiológica Vytec, 2009.	52
Figura 11. Prevalencia de S. aureus en hemocultivos positivos de pacientes hospitalizados en UCI adultos, en el HUSJ, Pereira, 2009.	53
Figura 12. Prevalencia de S. aureus en hemocultivos positivos de pacientes hospitalizados en UCI adultos, en el HUSJ, Pereira, 2010.	53
Figura 13. Distribución por mes para hemocultivos positivos para S.aureus según el sistema de detección microbiológica Vytec, 2010	54

Figura 14.	Distribución por mes para hemocultivos positivos para S.aureus según el sistema de detección microbiológica Vytec, 2011	54
Figura 15.	Flujograma de identificación de los pacientes con hemocultivos positivos para S. aureus.	55
Figura 16.	Histograma de distribución etárea.	57
Figura 17.	Distribución por género	57
Figura 18.	Distribución por régimen de afiliación al sistema de Seguridad Social en Salud colombiano.	58
Figura 19.	Antecedente de exposición a cuidados de salud por más de 48 horas.	58
Figura 20.	Distribución según etiología que generó el ingreso a UCI.	59
Figura 21.	Comparación de la Incidencia de SAMS Vs. SAMR según el antecedente de haber recibido antibióticos.	59
Figura 22.	Comparación entre el antecedente de haber recibido antibioticoterapia en pacientes con aislamiento de SAMR	60
Figura 23.	Distribución según score APACHE II al momento de ingresar a UCI.	60
Figura 24.	Días transcurridos entre la toma de la muestra para hemocultivos y el reporte de positividad para S. aureus.	61
Figura 25.	Respuesta térmica a la bacteriemia en pacientes con hemocultivo positivo para S. aureus.	63
Figura 26.	Respuesta leucocitaria a la bacteriemia en pacientes con hemocultivo positivo para S. aureus.	63
Figura 27.	Presencia de bandas mayor al 10% en pacientes con hemocultivo positivo para S. aureus.	64
Figura 28.	Presencia de taquipnea en pacientes con hemocultivo positivo para S. aureus.	64
Figura 29.	Presencia de taquicardia.	65

Figura 30. Mortalidad por múltiples causas en pacientes con hemocultivo positivo para S. aureus. 65

Figura 31. Mortalidad atribuible a Choque séptico por S. aureus. 66

ÍNDICE DE ANEXOS

	Pág.
ANEXO 1. FORMATO RECOLECCIÓN DE INFORMACIÓN.	83

RESUMEN

La estafilococemia, definida como el aislamiento (identificación) del germen *Staphylococcus aureus* (S. aureus) en cultivos de sangre, es una de las principales causas de bacteriemia intra y extrahospitalaria, siendo causal de múltiples complicaciones locales y sistémicas, que empeoran el pronóstico funcional y de sobrevida de los pacientes, y acarrear altos costos al sistema de salud.

Previo a la era antibiótica, la mortalidad alcanzaba tasas tan altas como el 80%; posterior a la introducción de los agentes antimicrobianos, la mortalidad disminuyó llegando a estar en la actualidad en rangos que varían entre el 15 y 50%, siendo la emergencia de cepas de S. aureus meticilino resistentes uno de los principales determinantes de fallas terapéuticas.

El desconocimiento de la flora local prevalente y su perfil de resistencia, dificulta la toma de conductas terapéuticas, demorando el inicio de esquemas de cubrimiento antibiótico adecuados e influyendo en la incidencia de peores desenlaces.

El presente trabajo de investigación, es un estudio de tipo observacional de corte transversal, en el que recopilamos información de los hemocultivos reportados

positivos para *S. aureus*, provenientes de pacientes hospitalizados en la Unidad de Cuidado Intensivo de adultos del Hospital Universitario San Jorge (HUSJ) dentro del periodo comprendido entre el 1 de Enero de 2009 y el 31 de Junio de 2011, empleando el informe del sistema de detección microbiológica utilizado en la institución (Vitek 2). De ésta manera determinamos la prevalencia de bacteriemia por *S. aureus* en este servicio, sus perfiles de resistencia a antibióticos, y analizamos las características clínicas y sociodemográficas de la población afectada.

Encontramos una prevalencia de bacteriemia por *S. aureus* del 14%, muy similar a la reportada en la literatura mundial, con una mortalidad, directamente atribuible, del 40% y una distribución de sensibilidad del 55% para *S. aureus* meticilino sensible (SAMS) y 45% para *S. aureus* meticilino resistente (SAMR). Adicionalmente, hallamos una asociación estadísticamente significativa entre la exposición previa a una terapia antimicrobiana y la incidencia de bacteriemia por *S. aureus* meticilino resistente (77,7%, $p=0,008$).

Concluimos que para los pacientes que se encuentran hospitalizados en la Unidad de Cuidado Intensivo de adultos del Hospital Universitario San Jorge, con sospecha clínica de bacteriemia por *S. aureus*, es necesario iniciar en forma empírica un esquema antimicrobiano que permita cubrimiento simultáneo tanto para SAMR, como para SAMS hasta que se logre un aislamiento microbiológico que permita iniciar una terapia dirigida por antibiograma, con especial énfasis en los pacientes que tienen antecedente de exposición previa a otros antibióticos.

INTRODUCCIÓN

El *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*) es un importante germen patógeno tanto a nivel hospitalario como en la comunidad (Mylotte 2000). En los Estados Unidos, el *S. aureus* y la *Escherichia coli* son los microorganismos más comúnmente identificados como patógenos en las infecciones asociadas a los centros de atención de salud, constituyendo la causa más frecuente de neumonía nosocomial e infección del sitio operatorio y la segunda causa de bacteriemia después de *Staphylococcus coagulasa negativo* (Fatkenheuer 2004). En Bogotá, para el año 2002, el *S. aureus* fue el principal germen aislado en infecciones intrahospitalarias correspondiendo al 25,7% de los casos y en las unidades de cuidado intensivo ocupó el primer lugar de incidencia, con un porcentaje similar y una tasa de resistencia a los antibióticos betalactámicos cercana al 64% (Leal 2006).

Desde la década de los 80, el número de bacteriemias producida por el *S. aureus*, adquiridas, tanto en la comunidad como en el medio intrahospitalario vienen en aumento, fenómeno explicado por la mayor supervivencia de la población general, el aumento de enfermedades crónicas debilitantes subyacentes, la popularización de ciertos hábitos sociales como el uso de drogas endovenosas e incluso, la aparición de nuevos avances tecnológicos y terapéuticos en la medicina, especialmente el uso de dispositivos intravasculares (Elsayed 2004).

La bacteriemia se encuentra entre las entidades patológicas más graves que pueden adquirir los pacientes hospitalizados en las unidades de cuidados intensivos y su relación con una mayor morbi-mortalidad en pacientes críticamente enfermos es bien conocida; esto explica que la tasa de mortalidad asociada a bacteriemia por *S. aureus* pueda alcanzar un 50% y al ser ajustada para la edad hasta un 78% en los extremos de la vida (Wisplinghoff 2000).

La resistencia a los antimicrobianos es una de las características que dificulta el control de *S. aureus* en el medio hospitalario. Según datos del 2003 del Sistema Nacional de Vigilancia de las Infecciones Hospitalarias (National Nosocomial Infections Surveillance System, NNIS) en los Estados Unidos, 59,5% de los aislamientos de *S. aureus* en pacientes con infecciones hospitalarias en unidades de cuidados intensivos, correspondieron a *S. aureus* resistentes a la meticilina (*SARM*) y en los datos publicados por el Grupo para el Control de la Resistencia Bacteriana en Bogotá, la resistencia a meticilina de *S. aureus* para 2001, 2002, y 2003 fue creciente con 41%, 49% y 48%, respectivamente (Leal 2006).

Los estudios de análisis de costos evidencian que cada caso de bacteriemia por *S. aureus* genera una prolongación en las estancias hospitalarias que varían entre 7 y 30 días, con un incremento en los costos de atención por sobreviviente que llegan a los US\$ 40.000, pudiendo ser más elevados si el microorganismo es resistente a la meticilina (Pittet 1994).

Por todo esto, la bacteriemia debida a *S. aureus* en los hospitales y las unidades de cuidado intensivo, supone desde el punto de vista clínico, económico y social, un desafío para el médico responsable de la atención del paciente y un grave problema para las instituciones y el sistema de seguridad social en salud que, en

últimas, soportan los costos que dicha atención supone. Adicionalmente, el desconocimiento de la flora microbiana predominante a nivel institucional dificulta la toma de decisiones, acarreando una mayor probabilidad de fallas terapéuticas con el consecuente impacto negativo en la morbimortalidad de los pacientes sépticos, y el correspondiente sobrecosto en recursos médicos, días de estancia hospitalaria y pérdida de años de vida útil de la población afectada.

En el presente estudio documentamos la población *S. aureus* que prevalece en la Unidad de cuidado intensivo del Hospital Universitario San Jorge, mediante la búsqueda sistemática de los hemocultivos reportados positivos para el germen, durante el periodo comprendido entre Enero de 2009 y Junio de 2011 y la caracterización de los pacientes comprometidos de acuerdo al análisis de la historia clínica.

JUSTIFICACIÓN

A la par con el desarrollo de la ciencia y la tecnología, la evolución de los procedimientos diagnósticos y terapéuticos en la práctica médica han permitido una mejor atención en salud con el consiguiente aumento en la expectativa de vida de la población general; sin embargo, este desarrollo ha traído consigo la aparición de técnicas más invasivas y tiempos de estancia hospitalaria más prolongados, lo que sumado a la aparición de nuevas cepas de gérmenes resistentes han condicionado una mayor incidencia de infecciones nosocomiales y dentro de éstas, una de las más importantes, la sepsis por *Staphylococcus aureus* (S. aureus) que actualmente es la causa más frecuente de neumonía nosocomial e infección del sitio operatorio y la segunda causa de bacteriemia después de la bacteriemia por *Staphylococcus coagulasa negativo* (Fatkenheuer 2004).

La bacteriemia por S. aureus se ha constituido en una de las entidades más graves que pueden presentar o desarrollar los pacientes que llegan a estar hospitalizados en las unidades de cuidado intensivo, generando tasas de mortalidad que pueden alcanzar un 50% (Wisplinghoff 2000). El diagnóstico de bacteriemia por S. aureus supone por sí solo, la necesidad de iniciar un tratamiento antibiótico intravenoso prolongado e incide en la potencial aparición de efectos secundarios debidos a la medicación empleada y la prolongación de la

estancia hospitalaria con el consiguiente incremento del costo del proceso asistencial (Pittet 1994).

El creciente aumento de la resistencia del *S. aureus* a múltiples antibióticos beta-lactámicos a nivel mundial, ha complicado el manejo y control del germen en el medio hospitalario, con un mayor índice de fallas terapéuticas y mayores tasas de mortalidad. Según datos del Sistema Nacional de Vigilancia de las Infecciones Hospitalarias (National Nosocomial Infections Surveillance System, NNIS) para el año 2003 en los Estados Unidos, el aislamiento de *S. aureus* meticilino resistente (SAMR) en Unidades de cuidado intensivo, ya alcanzaba el 59,5% ((NNIS) System Report 2004).

En nuestro país son pocos los estudios que se han enfocado en documentar la situación actual de las infecciones generadas por *S. aureus* (Leal 2006) y en nuestro ámbito regional no encontramos reportes epidemiológicos que nos permitan determinar la prevalencia, el perfil de resistencia del germen, o las características socio-demográficas de la población afectada, limitando la posibilidad de definir protocolos de manejo que permitan al clínico identificar la mejor opción para su paciente.

El Hospital Universitario San Jorge (HUSJ), es una Empresa Social del Estado que presta servicios de salud de mediana y alta complejidad, y la Unidad de Cuidados Intensivos allí ubicada, es un centro de referencia con amplia cobertura para la población del departamento de Risaralda y ciudades aledañas, con una importante función como sitio de entrenamiento para médicos de múltiples especialidades. Por todo esto, consideramos de vital importancia determinar la prevalencia de las cepas de *S. aureus* que alberga dicha institución, así como su perfil de resistencia.

Para determinar la prevalencia de *S. aureus* en el HUSJ, realizamos una búsqueda de los hemocultivos reportados como positivos para *S. aureus* en un periodo pautado de 30 meses; así mismo, identificamos la sensibilidad o resistencia a la meticilina, a la vancomicina, la mortalidad asociada y las características sociodemográficas, clínicas y paraclínicas de los pacientes, para poder derivar recomendaciones de manejo acordes con los hallazgos.

OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

Determinar la prevalencia del *S. aureus* en los hemocultivos tomados en la Unidad de Cuidado Intensivo de adultos del Hospital Universitario San Jorge de Pereira, su perfil de resistencia, así como algunas características sociodemográficas, clínicas y paraclínicas de los pacientes, la mortalidad y complicaciones consecuentes.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Determinar la prevalencia del *S. aureus* meticilino sensible en los hemocultivos tomados en la Unidad de Cuidado Intensivo de adultos del Hospital Universitario San Jorge de Pereira.

Determinar la prevalencia del *S. aureus* meticilino resistente en los hemocultivos tomados en la Unidad de Cuidado Intensivo de adultos del Hospital Universitario San Jorge de Pereira.

Determinar la prevalencia del *S. aureus* vancomicina resistente en los hemocultivos tomados en la Unidad de Cuidado Intensivo del Hospital Universitario San Jorge de Pereira.

Identificar la tasa de mortalidad asociada con la presencia de bacteriemia por *S. aureus* metilino sensible de los pacientes con hemocultivos positivos en la Unidad de Cuidado Intensivo del Hospital Universitario San Jorge de Pereira.

Identificar la tasa de mortalidad asociada con la presencia de bacteriemia por *S. aureus* metilino resistente de los pacientes con hemocultivos positivos de las muestras tomadas en la Unidad de Cuidado Intensivo del Hospital Universitario San Jorge de Pereira.

Identificar la tasa de mortalidad asociada con la presencia de bacteriemia por *S. aureus* vancomicina resistente de los pacientes con hemocultivos positivos de las muestras tomadas en la Unidad de Cuidado Intensivo del Hospital Universitario San Jorge de Pereira.

Identificar algunas características sociodemográficas, clínicas y paraclínicas de los pacientes con hemocultivos positivos para *S. aureus* de la Unidad de Cuidado Intensivo del Hospital Universitario San Jorge de Pereira.

MARCO TEÓRICO

DEFINICIONES BÁSICAS

- **Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica:** La respuesta inflamatoria se identificó por la presencia de 2 de 4 de los siguientes criterios:
 1. Temperatura menor de 36 grados centígrados o mayor de 38 grados centígrados
 2. Frecuencia respiratoria mayor de 20 o PaCO₂ menor de 28mmHg
 3. Leucocitos mayor 12000 o menor de 4000 o mas de 10% de bandas
 4. Tensión arterial sistólica menor de 90
- **Bacteriemia por S. aureus:** Es la presencia de esta bacteria en la sangre aunque sea en una sola muestra de hemocultivos, asociado a signos y síntomas de respuesta inflamatoria, basados en los criterios clásicos del Dr. Bone (1992).
- **Bacteriemia complicada por S. aureus:** Se define como el desarrollo de focos sépticos localizados secundarios a la bacteriemia por S. aureus, como artritis séptica, osteomielitis o endocarditis (Ringberg 2000), (Fowler 2005).

- La infección por **S. aureus METICILINO RESISTENTE ADQUIRIDO EN EL HOSPITAL (HA-MRSA)** es definida como la **Bacteriemia por S. aureus** con resistencia a la meticilina y que ocurre cuando la infección inicia después de 48 horas del ingreso al hospital o bajo condiciones asociadas a cuidado de salud ((www.cdc.gov/hicpac/) (CDC, 2009)) en los últimos 3 meses (Klevens 2007) como:
 1. Historia de cirugía
 2. Hospitalización
 3. Diálisis
 4. Residencia en sitios de cuidado a largo plazo
 5. Consultorios dentales
 6. Centros de cirugía ambulatoria
- La infección por **S. aureus METICILINO RESISTENTE ADQUIRIDO EN COMUNIDAD (CA-MRSA)**, es definida como la **Bacteriemia por S. aureus** con resistencia a la meticilina en ausencia de exposición a cuidados de la salud o bajo condiciones asociadas a cuidado a largo plazo (Klevens 2007)

CARACTERIZACIÓN DEL S. AUREUS

Los *Staphylococcus* son cocos (formas bacterianas esféricas) Gram positivos que miden entre 0,8 - 1 μm de diámetro y se encuentran generalmente dispuestos en forma de racimos de uvas, pero pueden aparecer también como parejas, tétradas o cadenas cortas. El término *Staphylococcus* deriva del griego staphyle = racimo y kokkos = granos, observación hecha por Ogston hacia 1880. El Género

Staphylococcus pertenece al Phylum 2 del Dominio Bacteria; Clase Bacilli; Orden Bacillales; y Familia *Staphylococcaceae*. Son microorganismos sin cápsula, inmóviles, no formadores de esporas, que reaccionan de forma positiva al test de catalasa. Pueden ser aerobios o anaerobios facultativos y proliferan con gran facilidad conformando colonias circulares, de color blanco grisáceo o amarillo crema (Bergey's 2001).



Fig. 1 Colonias de *S. aureus* en agar sangre, foto original, tomada en las instalaciones del laboratorio de microbiología del Hospital Universitario San Jorge.



Fig. 2 Colonias de *S. aureus* en Agar chocolate, foto original, tomada en las instalaciones del laboratorio de microbiología del Hospital Universitario San Jorge.

En el género *Staphylococcus* se han descrito 32 especies, de las cuales 16 han sido encontradas en humanos, pero sólo algunas de ellas tienen relevancia clínica, siendo las más virulentas el *S. aureus* y *S. lugdunensis*, colonizadores comunes de la piel y mucosas de la mayoría de los mamíferos, con predilección en los humanos por las fosas nasales, vagina, faringe y axilas pudiendo aislarse hasta en el 40% de la población general.

La especie tipo, *S. aureus* o “estafilococo dorado”, tiene todas las características típicas del género, es capaz de fermentar la glucosa y el manitol dando como resultado la producción de ácidos. Tolerancia a condiciones ambientales muy variables, pudiendo crecer a cualquier temperatura entre 6 y 46 °C y entre valores de pH de 4,0 y 9,8 con un valor óptimo en torno a la neutralidad. Adicionalmente *S. aureus* es muy resistente a la desecación, la congelación y el calor.

El componente básico, que confiere forma y estabilidad estructural a la pared celular del microorganismo es el peptidoglicano, un polímero polisacárido compuesto por subunidades alternantes de N-acetilmurámico y N-acetilglucosamina, unido mediante enlaces β (1 – 4) que representa el 50% de la pared. Destacan su capacidad para inducir la producción de interleucina-1 (IL-1) por monocitos humanos y la de atraer a leucocitos polimorfonucleares (PMN), activar el complemento y estimular la producción de anticuerpos opsonicos (Mandell 2000).

Otros componentes importantes son los ácidos teicoicos que contribuyen con el 40% de peso de la pared celular. Algunos de ellos están unidos de forma covalente al peptidoglicano y otros a la membrana citoplasmática. (La adherencia a la mucosa nasal es mediada por los ácidos teicoicos). Embebida en la capa

externa del peptidoglicano está la proteína A que puede enlazarse con el terminal Fc de casi todas las inmunoglobulinas. Entre las adhesinas asociadas a pared celular que promueven la adherencia de la bacteria a las células del hospedador están las proteínas de unión a la fibronectina y al colágeno. Las múltiples interacciones de estos compuestos de superficie determinarán por un lado la formación de biofilms (biopelículas) que contribuyen a la adherencia a superficies celulares y a materiales inertes como prótesis y catéteres (Mandell 2000); (Miller 2001).

Los estafilococos producen múltiples proteínas con función enzimática y/o exotóxica. Proteasas, lipasas, lecitinasas, hialorunidasas, estafiloquinasas, coagulasas y termonucleasas (DNasa), que son determinantes en la degradación de tejidos y macromoléculas del huésped permitiendo la obtención de los nutrientes necesarios para el crecimiento de la bacteria. La catalasa se encarga de desdoblar el peróxido de hidrógeno, en agua y oxígeno, menos lesivos para el microorganismo. La coagulasa, como su nombre lo indica provoca la coagulación de la sangre (el fibrinógeno pasa a fibrina para formar los coágulos), siendo el factor más relevante asociado a la especie y vinculado a patogenicidad. Los coágulos inducidos por la coagulasa dan lugar a la acumulación de fibrina alrededor de las bacterias protegiéndolas frente a los agentes inmunitarios del huésped, fundamentalmente frente a la fagocitosis (Mandell 2000); (Madigan 2003). La hialuronidasa que hidroliza el ácido hialurónico de la matriz del tejido conectivo y la penicilinasas que hidroliza el anillo β lactámico de la penicilina constituyendo uno de los principales determinantes de resistencia a antibióticos. Se han descrito hemolisinas, alfa, beta, gamma, delta y delta-variante que destruyen las membranas de los glóbulos rojos. Un 5 a 10% de las cepas producen toxinas exfoliativas, que producen el síndrome de la piel escaldada. Entre el 30 y el 50% de las cepas producen enterotoxinas. La toxina del síndrome del choque tóxico (TSST-1) actúa como un superantígeno induciendo la liberación

de citocinas de macrófagos y linfocitos T. La exotoxina mejor caracterizada es la leucocidina de Pantón-Valentine (PVL), descrita en 1932 por Pantón y Valentine, sintetizada por un 23% de las cepas, confiriéndoles la capacidad de inducir la degranulación de polimorfonucleares y la liberación de mediadores de la inflamación, encontrándose fuertemente asociada a las infecciones de piel y tejidos blandos así como a la neumonía necrotizante debido a la lisis de neutrófilos (Dinges 2000). Los *S. aureus* productores de PVL se asocian con *S. aureus* meticilinoresistente adquiridos en comunidad, aunque estas cepas raramente producen otro tipo de infecciones como endocarditis, osteomielitis o septicemia. Finalmente algunas cepas tienen capacidad para producir bacteriocinas de naturaleza peptídica que inhiben el crecimiento de un amplio espectro de especies de bacterias diferentes aportando a la cepa productora ventajas tanto en la colonización de la mucosa nasal de portadores sanos como en procesos infecciosos mixtos (Torres 2001).

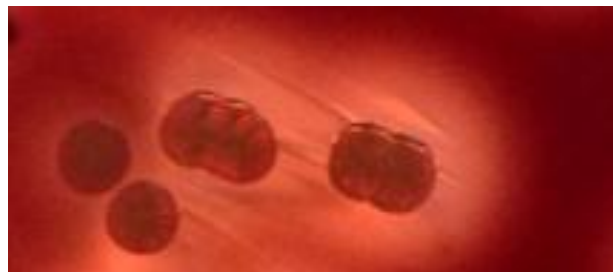


Fig. 3 Colonias de *S. aureus* en agar sangre con halo de hemólisis, foto original, tomada en las instalaciones del laboratorio de microbiología del Hospital Universitario San Jorge

El hombre es un importante reservorio de *S. aureus*, siendo la mucosa nasal su hábitat primario, desde donde pasa a otras áreas corporales como la cavidad orofaríngea, las vías respiratorias altas, la piel, las glándulas mamarias, los aparatos genitourinario e intestinal. La tasa de portadores nasales adultos sanos se estima alrededor del 20 - 40% (Von Eiff 2001). Algunos grupos de personas parecen ser más susceptibles a la colonización que otras, siendo posible la

existencia de varias cepas en un mismo hospedador. Además del hombre, *S. aureus* tiene un amplio reservorio animal, principalmente el ganado y las aves de corral. Si las cepas infectivas son enterotoxigénicas y pasan a la leche, y a los alimentos lácteos derivados se pueden convertir en una posible fuente de intoxicación alimentaria (Le Loir 2003).

La mayoría de las enfermedades provocadas por *S. aureus* resultan de la acción combinada de varios determinantes de patogenicidad con diversas funciones: Adherencia, invasión de tejidos, evitar la fagocitosis y toxigenicidad. En el desarrollo y pronóstico de la enfermedad, también son factores determinantes los dependientes del hospedador.

El *S. aureus* es un importante patógeno tanto a nivel intrahospitalario como en el ámbito comunitario, siendo capaz de infectar distintos tejidos y afectar múltiples órganos, causando un gran espectro de patologías que pueden llegar a tener un alto potencial de morbimortalidad. Las lesiones comunes se caracterizan por un exudado piógeno o un absceso localizado, sin embargo la pérdida de continuidad de la piel por extensión de abscesos o por la presencia de catéteres, heridas accidentales o quirúrgicas, pueden permitir que las bacterias atraviesen las defensas del organismo, lleguen al torrente sanguíneo y causen una infección sistémica o con focos a distancia (Mandell 2000). Las enfermedades mediadas por toxinas superantígenicas pueden estar asociadas al estado de portador o a episodios de infección directa. El síndrome estafilocócico de la piel escaldada es causado por cepas que pueden estar presentes en nasofaringe, vías urinarias, abrasiones superficiales, conjuntiva y sangre. Las manifestaciones clínicas son causadas por la diseminación hematogena de las toxinas exfoliativas, en ausencia de anticuerpos antitoxina específicos. Los pacientes generalmente son menores de seis años de edad, con el antecedente de una infección clínica o subclínica por

estafilococo. En el síndrome de piel escaldada, la piel se descama dejando áreas expuestas, mientras que en el impétigo se forman pequeñas ampollas llenas de pus (pústulas). El síndrome de choque tóxico describe un cuadro de compromiso severo caracterizado por hipotensión, disfunción multiorgánica y ocasionalmente muerte. La mayor parte de las manifestaciones clínicas se deben a la diseminación hematógena de la toxina TSST-1 en ausencia de anticuerpos antitoxina específicos. El síndrome de choque toxico se describió por primera vez a finales de la década de 1970, asociado a la gran difusión del uso de tampones vaginales de gran absorción que favorecían la colonización (Alouf 2003).

***Staphylococcus aureus* meticilino resistente (SAMR)**

A principios de la década del 40 las infecciones por *Staphylococcus* podían ser manejadas con penicilinas, pero para 1945, Spink (1945) reporta el aislamiento de las primeras cepas de *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*) resistentes por producción de B-lactamasas y 2 décadas mas tarde se documentan resistencias cercanas al 60% dentro del ámbito hospitalario. En 1959 aparece la Meticilina, una penicilina semi-sintética, como elección terapéutica para el manejo de estas cepas resistentes, sin embargo tan solo 2 años más tarde Barber (1961) presenta el primer reporte de *S. aureus* meticilino resistente en Reino Unido y en 1968 Barret documenta el primer brote epidémico de *S. aureus* meticilino resistente en Boston (1968) con posterior diseminación de la cepa por toda Europa y durante finales de la década de los 70 en Estados Unidos y Japón, reportándose actualmente por todo el mundo (Cookson 1989).

En la mayoría de los grandes centros médicos a nivel mundial el *S. aureus* meticilino resistente es una importante causa de infección asociada a los cuidados de salud (cuidados de salud definido como la exposición a un centro en

donde se preste algún tipo de servicio de salud como hospitales, centros de diálisis, quirófanos, etc. y en el que el paciente este por mas de 48 horas), con una incidencia que tiende a aumentar, constituyendo un problema de salud publica, generando la necesidad de investigar en nuevos agentes antimicrobianos, mas aun cuando la mayoría de las cepas de *S. aureus* meticilino resistente presentan adicionalmente, resistencia a Eritromicina, Tetraciclina, Estreptomina y Clindamicina. Actualmente los glicopéptidos como la Vancomicina constituyen la piedra angular del tratamiento, con la creciente preocupación por la cada vez mas frecuente aparición de Estafilococos vancomicina resistentes.

Mecanismos de resistencia a antibióticos B-lactámicos.

1. Hiperproducción de Betalactamasas. Descrita inicialmente por McDougal (1986), se caracteriza por el aumento en la producción de enzimas líticas del tipo penicilinas estafilocócica, mediada por plásmidos, que le confiere al Estafilococo la posibilidad de degradar a la Oxacilina y a la Meticilina que en principio eran resistentes a la acción hidrolítica de las penicilinas comunes.

2. Modificación de las Proteínas de unión a las Penicilinas (PBPs). Descrito por Tomasz y colaboradores (1989), corresponde a cambios en la estructura molecular de las PBP 1, 2 y 4 expresadas en la pared bacteriana, impidiendo la unión de los betalactámicos, necesaria para que ejerzan su acción.

3. Resistencia intrínseca a la Meticilina. Se debe a la incorporación en el ADN bacteriano de un gen de 30 a 50 Kb (El gen *mecA*) capaz de conferir a la bacteria ciertas características importantes: Induce la síntesis de una proteína ligadora de penicilina transpeptidasa supernumeraria (PBP2a) de muy baja afinidad por la metilina y todos los betalactámicos. El gen *mecA* puede aparecer como

constitutivo o inducible, (Hiramatsu 1990) lo que significa la posibilidad de activarse bajo condiciones de presión antibiótica.

FACTORES DE RIESGO PARA LA INFECCIÓN POR S. AUREUS METICILINO RESISTENTE

Existen asociaciones en la literatura medica para la infección por S. aureus meticilino resistente independiente si es del tipo adquirido en el hospital o en la comunidad, el más importante de estos es la utilización de antibióticos previos, especialmente identificados las fluoroquinolonas (Schneider 2007) y las cefalosporinas (Hill 1998), infección por VIH, hemodiálisis, residir en sitios de cuidado a largo plazo. Otros factores que han sido asociados con la infección por S. aureus meticilino resistente adquirido en comunidad son laceraciones, abrasiones, tatuajes, uso de drogas intravenosas, rasurado, compartir implementos de aseo (Saravolatz 1982).

FACTORES DE RIESGO PARA PRESENTAR COMPLICACIONES

El riesgo de complicaciones parece ser mayor en el grupo de pacientes con infección por S. aureus adquirido en la comunidad sin que hasta el momento se tenga una clara explicación al respecto (Willcox 1998). Existen estudios en donde se identifica como un importante predictor de complicaciones la ausencia de un foco clínicamente identificable de la infección, situación que se da hasta en el 15% de los casos (Ringberg 2000). Para Lautenschlager (1993), un 51% de los pacientes sin foco clínico evidente sufrieron complicaciones frente a un 21% de los pacientes en que el foco estaba claramente definido.

Diversos estudios han buscado identificar los factores predictores de las complicaciones hematógenas que suceden como consecuencia de la bacteriemia por *S. aureus*, en los pacientes con bacteriemia por catéter, los factores de riesgo asociados fueron (Khatib 2000); (Fowler 2005):

- Presencia de catéteres de larga duración
- Presencia de prótesis
- Hemodiálisis
- Infección por *S.aureus* meticilino resistente.

EPIDEMIOLOGÍA DE LA INFECCIÓN POR S. AUREUS

La infección por *S. aureus* tiene distribución mundial, existen programas de vigilancia epidemiológica como el Nationwide Surveillance Study del 2004 de los Estados Unidos que reportan que el 20% de las bacteriemias eran causadas por *S. aureus*, adicionalmente mostrando una distribución similar entre las salas de hospitalización y las unidades de cuidado intensivo.

Específicamente para el *S.aureus* meticilino sensible existe un aumento notable de la infección por el germen. En los Estados Unidos de Norteamérica, entre 1980 a 1989, theNational Nosocomial Infections Surveillance System (NNIS) of the Centers for Disease Control and Prevention (CDC) en estudios de vigilancia epidemiológica reportaron que existía un incremento en las tasas de bacteriemia por *S. aureus* aumentando hasta 283 % al final de la década (T. Grace 1991)

Específicamente para el *S. aureus* meticilino resistente se ha encontrado que la prevalencia de este germen en unidades de cuidado intensivo en Estados Unidos es del 60% (Wisplinghoff 2004). La mortalidad cruda por la bacteriemia puede alcanzar un 50%; en los casos secundarios a catéter endovascular la tasa de mortalidad se sitúa en torno al 20% (Lautenschlager 1993). En el estudio de Rubin realizado en 1999 en la ciudad de Nueva York, se calculó que el costo anual derivado de la bacteriemia fue de 435,5 millones de dólares, con una estancia media de 20 días para la infección por *S. aureus* meticilino resistente, frente a 9 días en los pacientes sin infección por *S. aureus*; con un costo promedio de 32.100 dólares en el grupo de los infectados por el germen versus 13.263 dólares en los no infectados. El costo de la bacteriemia por *S. aureus* meticilino resistente era un 10% superior a la debida a *S. aureus* meticilino sensible (34.000 frente a 31.500 dólares) (Rubin 1999).

La infección por *S. aureus* meticilino resistente adquirido en el hospital es la principal causa en el mundo de la infección del sitio operatorio (Anderson 2007).

La prevalencia a nivel mundial del *S. aureus* meticilino resistente adquirido en el hospital varía según la zona geográfica, siendo menor en los países escandinavos en donde es menor del 1% y mayor en Japón e Israel en donde puede alcanzar alrededor del 50% (Sader 2006).

En Bogotá, durante el año 2002, el *S. aureus* fue el principal germen aislado en infecciones intrahospitalarias correspondiendo al 25,7% de los casos y en las unidades de cuidado intensivo ocupó el primer lugar de incidencia, con un porcentaje similar y una tasa de resistencia a los antibióticos betalactámicos cercana al 64% (Leal 2006). Datos publicados por el Grupo para el Control de la

Resistencia Bacteriana en Bogotá reportan que la resistencia a meticilina de *S. aureus* para 2001, 2002, y 2003 fue creciente con 41%, 49% y 48%, respectivamente (Leal 2006).

Con relación a las complicaciones, en un estudio observacional prospectivo de cohortes en el que los pacientes se siguieron durante 12 semanas con una población de 724 pacientes con bacteriemia por *S. aureus*, se encontró que tras el primer hemocultivo positivo, el 43% de los pacientes presentaron una bacteriemia complicada, (definida como complicación, la presencia de muerte, recurrencia o infección a distancia (Fowler 2003).

Por parte de los autores de esta tesis no hay conocimiento de que existan datos publicados de la prevalencia de esta bacteria en el eje cafetero en los servicios de hospitalización, ni en las unidades de cuidado intensivo.

DIAGNÓSTICO DE LA BACTERIEMIA POR *S. AUREUS*.

El diagnóstico de bacteriemia por *S. aureus* se realiza por la presencia de manifestaciones clínicas de tipo respuesta inflamatoria como fiebre, malasia, anorexia, escalofríos, artralgias, mialgias, acidosis metabólica, hiperlactatemia, hiperglicemia, choque, sumado a la presencia del germen en los hemocultivos. El número de cultivos es materia de discusión al hablar de bacteriemia; múltiples razones existen para ello, como la elevación de costos y poco aumento del rendimiento diagnóstico; sin embargo, en un estudio reciente evaluando bacteriemias y porcentaje de detección del germen, los resultados fueron (Lee 2007):

73.2% con 1 cultivo

93.9% con 2 cultivos

96.9% con 3 cultivos

99.7% con 4 cultivos

También es materia de discusión cuándo considerar de forma significativa desde el punto de vista clínico la cantidad de hemocultivos positivos para considerar infección por el germen, para ello se han evaluado en múltiples series la presencia del germen asociado con infección, es así como se documentaron 1809 episodios de bacteriemias por *S. aureus* y solo 27 de ellos se consideraron contaminación, es decir el 1.5% (Jensen 2002, Fowler 2003, Chang 2003, Johnson 2003).

En vista de lo anterior y de todas las implicaciones que acarrea el no tratar una bacteriemia por *S. aureus*, desde el punto de vista de complicaciones, se optó en un consenso reciente, por considerar 1 hemocultivo positivo, una razón suficiente para definir infección activa por el germen (Naber 2009).



Fig. 4 Esquema de posición de las muestras de hemocultivos en el sistema BacT/ALERT para ser incubadas, foto original, tomada en las instalaciones del laboratorio de microbiología del Hospital Universitario San Jorge.



Fig. 5 Muestras incubadas en botellas de hemocultivos en el sistema BacT/Alert, la presencia de bacterias modifica la concentración de CO₂ en el frasco aumentando la concentración de este gas y con un sensor colorimétrico se detecta la positividad de la muestra, a la izquierda el control positivo con el cambio característico Amarillo, a la derecha control negativo, foto original, tomada en las instalaciones del laboratorio de microbiología del Hospital Universitario San Jorge

TRATAMIENTO ANTIBIÓTICO DE LA BACTERIEMIA POR S. AUREUS.

Definitivamente el antibiótico de elección en pacientes bacteriémicos por el *S. aureus* es la Oxacilina, mientras que para el tratamiento de la bacteriemia por *S. aureus* meticilino resistente se consideran 2 opciones dentro del arsenal médico; la primera, es la Vancomicina, siendo este un medicamento clásico para el control del *S. aureus* meticilino resistente, como bactericida; sin embargo, se ha detectado resistencia a la Vancomicina, permitiendo el ingreso de la Daptomicina como el medicamento de elección. Existen más grupos de antibióticos con los que el *S. aureus* meticilino resistente expresa sensibilidad *in vitro*; sin embargo, el comportamiento *in vivo* varía y el paciente crítico tiene otras condiciones que modifican la farmacocinética y la farmacodinamia de la distribución del antibiótico, por lo que se limita la opción terapéutica a los antibióticos mencionados. En otras circunstancias como infecciones locales sin un compromiso crítico del paciente, si

se puede optar por otros antibióticos que han mostrado eficacia en el control local de la infección pero no en el paciente bacteriémico.

En caso de que la bacteriemia sea originada en un foco infeccioso que sea susceptible de remoción debe optarse por el tratamiento combinado (controlar el foco séptico y suministrar el antibiótico) ya que existen series en donde se evidencia mejoría de los resultados en términos de morbilidad y mortalidad comparado con solo recibir el tratamiento antibiótico (Johnson 2003).

Respecto a la eficacia antibiótica en la bacteriemia, se han realizado estudios en donde se ha comparado al grupo de glicopéptidos con los betalactámicos; 2 ensayos clínicos que compararon Vancomicina o Teicoplanina versus Cloxacilina demostraron en un grupo de pacientes con endocarditis infecciosa del lado derecho por MSSA, que el grupo de glicopéptidos tenía una falla terapéutica del 68%, mientras que el de la cloxacilina tenía un 5% de falla terapéutica. Aparentemente la justificación de la falla terapéutica radica en la velocidad de resolución de la bacteriemia siendo menor según estudios observacionales para los betalactámicos (Siegma 2005, Khatib 2006).

En un ensayo clínico que evaluó la terapia antibiótica empírica en pacientes con endocarditis infecciosa por *S. aureus*, se demostró un aumento de la mortalidad atribuible al tratamiento empírico con Vancomicina incluso con el cambio antibiótico posterior (Lodise 2007). Esto, probablemente por la falta de eficacia de la Vancomicina en infecciones por *S. aureus* meticilino sensible y el tiempo inicial en que el paciente queda expuesto al germen sin el antibiótico adecuado.

También existen estudios comparando las cefalosporinas con las penicilinas dado que clásicamente han sido consideradas como alternativas terapéuticas en casos

de que no puedan ser utilizadas las penicilinas dentro del esquema inicial o inclusive por preferencia del clínico tratante; para esto hay que mencionar que no conocemos la publicación de un ensayo clínico que aporte información sobre esta comparación; la evidencia esta sustentada en estudios observacionales, por lo que la conducta a seguir debería ser optar inicialmente en el grupo de betalactámicos por las penicilinas.

Respecto al tratamiento de las bacteriemias por *S. aureus* meticilino resistente existen comparaciones entre la Vancomicina y la Teicoplanina, la evidencia está limitada por el diseño de los estudios y por las dosis sub-terapéuticas de la Teicoplanina, por lo que probablemente la conducta terapéutica a seguir es la escogencia de la Vancomicina como el tratamiento de elección.

Existen otros agentes de reciente aparición que podrían ser utilizados en la bacteriemia por *S. aureus*; es el caso del Linezolid, una oxazolidinona que actúa mediante la unión a la subunidad 50s ribosomal y con excelente biodisponibilidad oral, en donde los metaanálisis han mostrado que en el paciente con bacteriemia puede ser una alternativa a utilizar. En el metaanálisis de Shorr (2005) el 55% de los pacientes tratados con Linezolid tuvieron cura de la infección primaria comparado con el 52% de los tratados con Vancomicina; en términos de sobrevida, ambos grupos tuvieron un 74% de sobrevida, la conclusión final del metaanálisis fue que el Linezolid no mostró inferioridad respecto a la Vancomicina. Existe otro metaanálisis en donde se evaluó la eficacia del Linezolid en infecciones por gérmenes Gram positivos incluyendo el escenario de bacteriemia en donde no se evidenció inferioridad de este agente comparado con penicilinas o glicopéptidos (Falagas 2008). Es de anotar que este agente produce trombocitopenia con su uso sostenido, situación que se ha presentado en los estudios lo que podría limitar su uso.

Respecto a la Daptomicina, un antibiótico lipopéptido cíclico que se une a las membranas bacterianas de las células, tanto en fase de crecimiento como estacionaria, se ha visto que causa despolarización y conduce a una rápida inhibición de la síntesis de proteínas, de ADN y de ARN, y así es de comportamiento bactericida frente a la infección por *S. aureus*. Actualmente, está aprobado por la FDA para el tratamiento de la bacteriemia por este germen e inclusive es utilizado en el manejo de la endocarditis infecciosa por *S. aureus*.

Respecto a la Tigeclicina una gliciliciclina que se une a la subunidad ribosomal 30s, no se ha demostrado eficacia en los episodios de bacteriemias, debido a la poca concentración sérica que alcanza, por lo que no es una opción terapéutica en este grupo de pacientes.

COMPLICACIONES DE LA INFECCIÓN POR S.AUREUS

Múltiples consecuencias acarrea la presencia de una bacteria no controlada en la sangre. Merece especial atención la presencia del *S. aureus* por todas las implicaciones ya comentadas en otros apartes de esta tesis, y es así como se hace necesario describir cada una de ellas.

ENDOCARDITIS INFECCIOSA.

La endocarditis infecciosa (EI) es una enfermedad inflamatoria, exudativa y proliferativa del endocardio, que afecta más frecuentemente a las valvas, producida por gran variedad de microorganismos. Las lesiones más frecuentes son las verrugas o vegetaciones que se forman y crecen a través de la

colonización por gérmenes de agregados de fibrina y plaquetas, el denominado trombo fibrinoplaquetario. En la gran mayoría de los casos, estos fenómenos se originan a partir de pequeñas lesiones del endotelio causadas por alteraciones hemodinámicas o presencia de material extraño intracavitario (prótesis, etc.).

Bouillaud (1835) empleó los términos de endocardio y endocarditis en 1835. En 1940, fue tratado el primer paciente con penicilina, y desde entonces se ha ido comprendiendo mejor el aspecto clínico, microbiológico, diagnóstico y terapéutico, con mejoría del pronóstico de la enfermedad. La mortalidad, en la fase activa sobre válvula nativa, es del 12%, con una supervivencia del 81% a los 10 años. En la protésica tardía, la mortalidad es inferior al 5% si está causada por estreptococos, y puede ser del 50% si son estafilococos (Vallés 2000). El diagnóstico definitivo de la endocarditis infecciosa sólo puede realizarse con seguridad absoluta mediante la demostración del germen o de la histología específica en las vegetaciones o en material embólico, generalmente obtenidos a través del acto quirúrgico o de la necropsia. Sin embargo, debido a la necesidad de alcanzar un diagnóstico lo más precoz posible, en la mayoría de los casos dicho diagnóstico se realiza con base en la sintomatología clínica que expresa el paciente. El diagnóstico es evidente en los pacientes que presentan todas o la mayoría de las manifestaciones clínicas clásicas: bacteriemia o fungemia, evidencia de valvulitis activa, fenómenos embólicos o fenómenos vasculares de origen inmunológico. Sin embargo, en muchos pacientes estos signos pueden estar ausentes, por lo que ha sido preciso establecer una serie de criterios diagnósticos que reúnan una sensibilidad y especificidad adecuadas (Bayer 1993). Múltiples estudios indican que el diagnóstico de endocarditis infecciosa en la actualidad debe hacerse aplicando los criterios de Duke, que presentan una sensibilidad, especificidad y valor predictivo negativo muy elevados, superiores al 95% (Durack 1994).

CRITERIOS DE DUKE PARA DIAGNÓSTICO DE ENDOCARDITIS
<p>Criterios mayores</p> <p>1) Hemocultivos (+): Para microorganismos típicos, <i>S. viridans</i>, <i>S. bovis</i>, grupo HACEK o <i>S. aureus</i> o enterococo en ausencia de foco primario se necesitan 2 hemocultivos separados Hemocultivos persistentemente (+) con >12 h de separación o 3 hemocultivos o la mayoría de 4 (+) con diferencia entre 1º y último de al menos 1 h.</p> <p>2) Evidencia de compromiso endocárdico Ecocardiografía (+) para endocarditis: Masa oscilante intracardíaca en ausencia de explicación anatómica alternativa Absceso Dehiscencia parcial de válvula protésica Regurgitación valvular reciente</p>
<p>Criterios menores</p> <p>Enfermedad cardíaca predisponente o usuario de drogas IV Fiebre 38° C Fenómenos vasculares Fenómenos inmunológicos Evidencia microbiológica pero que no cumple con criterios mayores Hallazgos ecográficos pero que no cumplen con criterios mayores</p>
<p>Diagnóstico se realiza con:</p> <p>2 criterios mayores o 1 criterio mayor + 3 criterios menores o 5 criterios menores</p>

Tabla 1. Durack DT, Lukes AS, Bright DK. New criteria for diagnosis of infective endocarditis: utilisation of specific echocardiographic findings. Duke Endocarditis Service. Am J Med 1994; 96: 200-209

La endocarditis infecciosa debida a *S. aureus* es una complicación frecuente de la bacteriemia, con una incidencia que puede llegar hasta el 57% (Mylotte 1987), afectando más frecuentemente a los casos de adquisición comunitaria y a los pacientes sin foco clínico evidente (Jensen 2002). Cuando la endocarditis complica la evolución de una bacteriemia por *S. aureus*, ésta es más agresiva que la debida a otros microorganismos. En el estudio de Nadji (2005) llevado a cabo en 194 pacientes con endocarditis infecciosa, la debida a *S. aureus* produjo sepsis más grave (39% frente a 6%), con más falla multiorgánica (29% frente al 10%), más eventos neurológicos adversos (18% frente al 8%) y mayor mortalidad (34% frente al 10%). La complicación metastásica cardíaca por *S. aureus* conlleva una mortalidad de entre el 20 y el 68%, especialmente entre pacientes no adictos a drogas por vía parenteral (Julander 1985).

INFECCIÓN DE UNA PRÓTESIS

Estas incluyen dispositivos para el sistema cardiovascular como marcapasos o cardiodesfibriladores y la infección de prótesis ortopédicas (Chua 2000), (Chamis 2001).

Cualquier material protésico infectado por *S. aureus* debe ser retirado siempre (Dugdale 1990). Sin embargo, existen estudios en donde se han reportado algunos resultados óptimos manteniendo prótesis ortopédicas infectadas en pacientes seleccionados (Brandt 1997). La presencia de cualquier material protésico es un factor de riesgo independiente, de recidiva tardía de la infección por *S. aureus* con un riesgo estimado 18 veces, superior a aquellos pacientes que no tienen material extraño (OR: 18,2; IC del 95% de 7,6-43,6) (Fowler 1999).

OSTEOMIELITIS VERTEBRAL.

La osteomielitis es una inflamación de los huesos causada por un organismo infectante. La infección puede estar limitada a una única parte del hueso o puede afectar varias áreas. Por lo general, la infección se debe a un único organismo; sin embargo, pueden producirse infecciones polimicrobianas (causadas por muchas bacterias u hongos diferentes), en especial, en pacientes con diabetes. Las personas pueden desarrollar una infección en los huesos a cualquier edad, si bien es más común en niños y en personas mayores de 50 años. El *S. aureus* es el microorganismo más comúnmente aislado. La osteomielitis de origen hematógeno por *S. aureus*, se localiza fundamentalmente a nivel de la columna vertebral (Espersen1991). Se considera que son factores de riesgo para el padecimiento de la misma, la edad avanzada, la adquisición comunitaria de la infección y la ausencia de un foco clínico infeccioso evidente en la infección primaria. Típicamente, este grupo de pacientes presentan tasas de recurrencia de hasta el 35%, muy superior a las vistas en población general. Los signos radiográficos son tardíos en aparecer; quizás si el cuadro lleva varios días de evolución, se encuentre una zona metafisiaria levemente descalcificada. Si hay signos radiográficos evidentes de destrucción ósea, el diagnóstico es seguro, pero tardío. Un cuadro clínico característico, con una radiografía ósea positiva, casi obliga a aceptar el diagnóstico de una osteomielitis aguda y determina la indicación terapéutica, sin embargo el diagnóstico definitivo debe hacerse mediante biopsia.

ARTRITIS SÉPTICA

La artritis séptica es otra de las complicaciones asociadas a la bacteriemia por *S. aureus*, debido a que las articulaciones son un lugar de localización muy frecuente

de infecciones por diseminación hematológica, dado que la sinovial articular es un espacio muy vascularizado sin membrana basal. Se considera que el 10% de las bacteriemias por *S. aureus* se complican con una artritis infecciosa (Dubost 1993). Generalmente de afectación monoarticular, siendo más frecuente el compromiso de la rodilla, aunque puede afectar otras articulaciones como la sacroilíaca y la esternoclavicular. Se considera que existe un riesgo aumentado de afectación articular en pacientes que reciben inmunosupresores, así como en casos de artritis reumatoide; en este último grupo, el 40% de las infecciones de prótesis articulares son debidas a *S. aureus* (Berbari 2006). El diagnóstico se confirma mediante el extendido del líquido articular con tinción de Gram o la detección de la bacteria en el cultivo. La tinción es positiva en 75% de los pacientes con *S. aureus*. El estudio del líquido sinovial (citoquímico) ayuda también en la configuración del diagnóstico: un recuento > 50.000 leucocitos, con neutrofilia de 80%, con glucosa inferior a 50% de la sérica en tomas simultáneas, permite plantear la presencia probable de una artritis séptica (Escandón 1992).

TROMBOFLEBITIS SÉPTICA

La tromboflebitis séptica es una condición caracterizada por trombosis venosa, inflamación y la bacteriemia (Mermel 2009). El curso clínico y la gravedad de la tromboflebitis séptica son muy variables. Muchos casos se presentan como benignos cordones venosos localizados que se resuelven por completo con la mínima intervención, algunos casos se presentan como infecciones generalizadas graves que culminaron en choque séptico que es refractario al tratamiento agresivo, incluyendo la intervención quirúrgica y soporte cardiovascular (Maki 2006). El *S. aureus* es el organismo más común que se observa en la trombosis séptica asociada a catéteres (Richet 1990).

SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

Si bien las complicaciones neurológicas asociadas a *S. aureus* se deben generalmente a un traumatismo, sinusitis o cirugía, la estafilococemia puede ser responsable del 2,4% de los casos de meningitis bacterianas. Se asocia a estados comórbidos como edad avanzada, enfermedades cardiovasculares y deficiencias inmunológicas, con una elevada mortalidad (43%). El cuadro clínico no difiere del de otras meningitis bacterianas, excepto que se asocia a endocarditis hasta en un 57% de los casos (Pintado 2002). Puede ocasionar también abscesos cerebrales de origen hematógeno, especialmente en las endocarditis del lado izquierdo.

EMBOLISMO PULMONAR

En los pacientes con endocarditis estafilocócica derecha las complicaciones pulmonares por siembras son usuales, aunque no hay un reporte de frecuencia de presentación (Taylor 1995). Usualmente cursan con dolor pleurítico y nódulos pulmonares múltiples con tendencia a la cavitación generando compromiso respiratorio severo que puede terminar en síndrome de dificultad respiratoria agudo (SDRA). Las neumonías nosocomiales secundarias a *S. aureus* cursan con una mortalidad muy elevada, cercana al 80% (Watanakunakorn 1987).

METODOLOGÍA

El presente estudio es una investigación de tipo observacional, de corte trasversal.

La investigación se realizó en el Hospital Universitario San Jorge de Pereira (HUSJ), el único centro público de atención en salud, de alto nivel de complejidad del departamento del Risaralda. Para dar respuesta a la pregunta de investigación sobre la prevalencia de hemocultivos positivos de *S. aureus* en el HUSJ, se recolectó información sobre la totalidad de hemocultivos procedentes de la Unidad de Cuidados Intensivos de adultos, en el período comprendido entre Enero de 2009 a Junio de 2011 y se determinó de la totalidad de hemocultivos positivos, cuántos correspondían a *S. aureus*.

Tasa Prevalencia *S. aureus* UCI adultos HUSJ

$$\frac{\text{Numero de Hemocultivos positivos para } S. \text{ aureus}}{\text{Numero de Hemocultivos positivos en Unidad de Cuidado Intensivo}} \times 100$$

Adicionalmente, se evaluaron las características socio-demográficas de los pacientes que tuvieron hemocultivos positivos para *S. aureus* en UCI de HUSJ.

Para la recolección de la información se diseñó un formato estructurado en el cual se registraron las variables socio-demográficas, y otras variables de interés como el suministro de antibióticos previos, la presencia de catéter central, el número de

cultivos positivos, el antecedente de haber estado en centros de cuidado a largo plazo por mas de 48 horas (ancianatos, orfanatos, cárceles, centros de diálisis, unidades de salud mental), la concomitancia con falla renal crónica, la presencia de terapia de reemplazo renal, los criterios de Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica (SIRS), las complicaciones, la mortalidad, el perfil de resistencia, la causa de muerte, el sitio de muerte, el puntaje APACHE II al ingreso a la Unidad de Cuidado Intensivo (Anexo 1).

Se realizó análisis univariado y bivariado, en el paquete estadístico STATA 8.0.

Para buscar asociación entre variables, se aplicó la prueba del chi cuadrado, y se aceptó como significativa una $p < 0.05$.

ASPECTOS ÉTICOS

De acuerdo a la resolución numero 8430 de 1993, por la cual se establecen las normas científicas, técnicas y administrativas para la investigación en salud del Ministerio de Salud de la Republica de Colombia, esta investigación se clasifica como sin riesgo. Sin embargo, se solicitó aprobación al Comité de Ética de la Universidad Tecnológica de Pereira, y fue aprobada mediante Acta No. 26 del mes de Octubre de 2011.

El Hospital Universitario San Jorge, posee un equipo BacT/ALERT en el que se realiza la incubación de las muestras y permite la detección del germen en las muestras de hemocultivos, adicionalmente posee el equipo Vitek 2 que con una muestra purificada realiza la tipificación del germen y antibiograma respectivo, este equipo cuenta con una interfase ensamblada que permite el exportar datos; posteriormente estos datos se ingresaron con una extensión conocida al software WHONET 5.6; este software permite el análisis de datos de laboratorio con

especial atención en la evaluación de susceptibilidad microbiológica que fue desarrollada desde 1989 por el centro de sobrevida de la resistencia antimicrobiana de la organización mundial de la salud (OMS).



Fig. 6 Sistema de detección Bact/ALERT en el que se incuban las botellas de hemocultivos en el Laboratorio de Microbiología del Hospital Universitario San Jorge.



Fig. 7 Sistema Vitek 2 que permite la tipificación de un germen en una muestra purificada, foto original, tomada en instalaciones del Laboratorio de Microbiología del Hospital Universitario San Jorge.

Para los análisis, se utilizaron las siguientes definiciones como criterios diagnósticos:

- **Bacteriemia por S. aureus:** Es la presencia de esta bacteria en la sangre aunque sea en una sola muestra de hemocultivos, asociado a signos y síntomas de respuesta inflamatoria, basados en los criterios clásicos del Dr. Bone (1992).

- **Bacteriemia complicada por S. aureus:** Se define como el desarrollo de focos sépticos localizados secundarios a la bacteriemia por S. aureus, como artritis séptica, osteomielitis o endocarditis (Ringberg 2000), (Fowler 2005).

- **Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica:** La respuesta inflamatoria se identificó por la presencia de 2 de 4 de los siguientes criterios:
 1. Temperatura menor de 36 grados centígrados o mayor de 38 grados centígrados
 2. Frecuencia respiratoria mayor de 20 o PaCO₂ menor de 28mmHg
 3. Leucocitos mayor 12000 o menor de 4000 o mas de 10% de bandas
 4. Tensión arterial sistólica menor de 90

- La infección por **S. aureus METICILINO RESISTENTE ADQUIRIDO EN EL HOSPITAL (HA-MRSA)** es definida como la **Bacteriemia por S. aureus** con resistencia a la metilina y que ocurre cuando la infección inicia después de 48 horas del ingreso al hospital o bajo condiciones asociadas a cuidado de salud ((www.cdc.gov/hicpac/)(CDC, 2009)) en los últimos 3 meses (Klevens 2007) como:
 1. Historia de cirugía
 2. Hospitalización

3. Diálisis
4. Residencia en sitios de cuidado a largo plazo
5. Consultorios dentales
6. Centros de cirugía ambulatoria

- La infección por **S. aureus METICILINO RESISTENTE ADQUIRIDO EN COMUNIDAD (CA-MRSA)**, es definida como la **Bacteriemia por S. aureus** con resistencia a la meticilina en ausencia de exposición a cuidados de la salud o bajo condiciones asociadas a cuidado a largo plazo (Klevens 2007).
- Condición asociada a cuidado a largo plazo: Se considero que el paciente cursaba con esta condición cuando su sitio de procedencia en los últimos 3 meses fuera ancianatos, orfanatos, cárceles, centros de diálisis o unidades de salud mental.

RESULTADOS

Tras la búsqueda del registro de hemocultivos tomados en el Hospital Universitario San Jorge durante el periodo comprendido entre el 1 de Enero de 2009 y el 30 de Junio de 2011, se obtuvo un total de 1115 muestras de las cuales solo 206 (18%), fueron reportadas positivas para algún germen por el sistema de detección microbiológica Vytec (Figura 8).

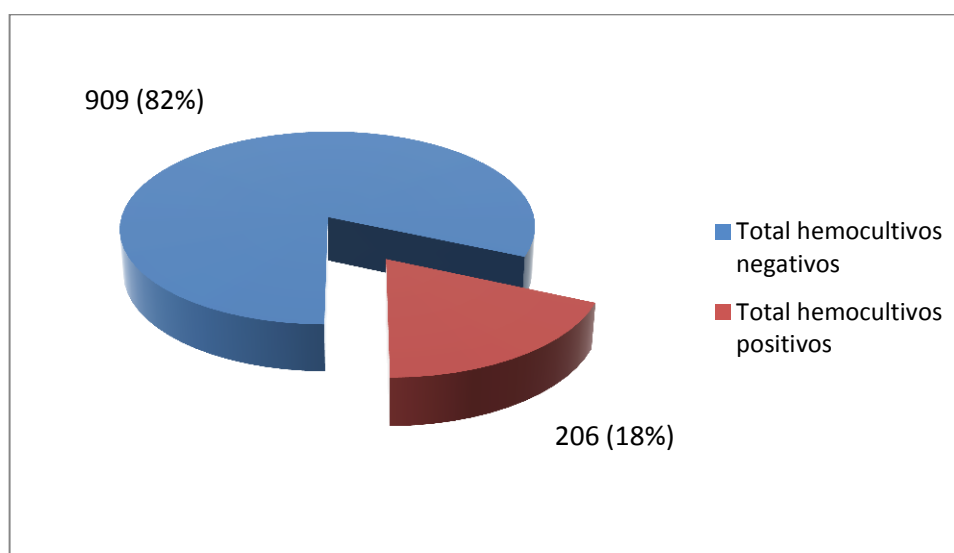


Figura 8. Prevalencia de hemocultivos positivos del total de hemocultivos tomados a pacientes de Unidad de Cuidados Intensivos de adultos, del HUSJ para cualquier germen según el sistema de detección microbiológica Vytec, Pereira, 2009-2011

De los 206 hemocultivos reportados como positivos se excluyeron 178 por tratarse de cultivos positivos para gérmenes diferentes al objeto del estudio, quedando sólo 28 hemocultivos positivos para *S. aureus*, lo que nos dio una prevalencia de *S. aureus* en cultivos tomados en pacientes de UCI de un 14% en un período de 30 meses. (Figura 9).

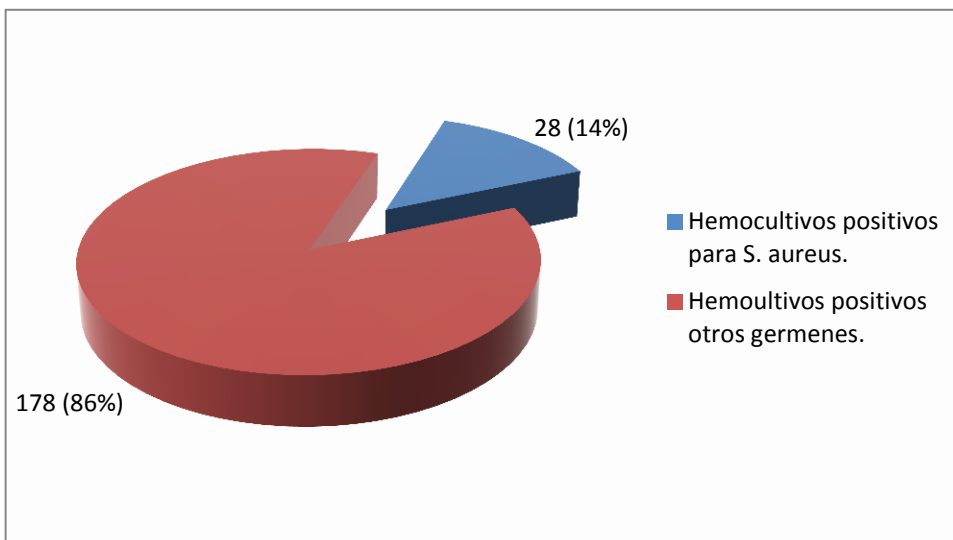


Figura 9. Prevalencia de S. aureus en hemocultivos positivos según el sistema de detección microbiológica Vytec, en pacientes de UCI adultos del HUSJ, Pereira, 2009-2011

Al realizar el análisis sobre la presentación del número de hemocultivos positivos para S. aureus por mes en el año 2009, encontramos que el mes con mayor frecuencia de presentación fue Febrero. Sin embargo, no se evidenció una tendencia a destacar por mes de presentación. (Figura 10).

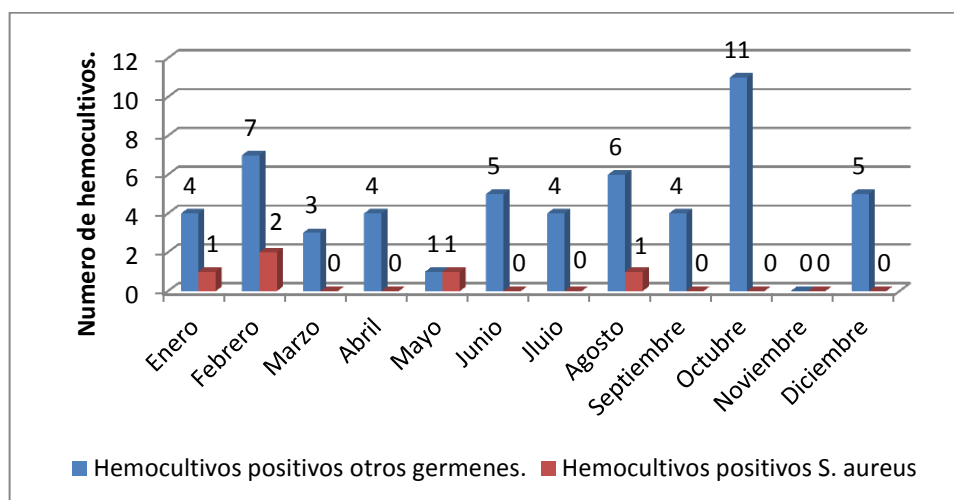


Figura 10. Distribución por mes para hemocultivos positivos para S. aureus según el sistema de detección microbiológica Vytec, en pacientes de UCI adultos del HUSJ, Pereira, 2009.

En el año 2009, la prevalencia de *S. aureus* en los hemocultivos positivos fue de 8%, encontrando que para el año 2010 se duplico (16%), manteniendo la tendencia en el primer semestre de 2011. (Figuras 11, 12)

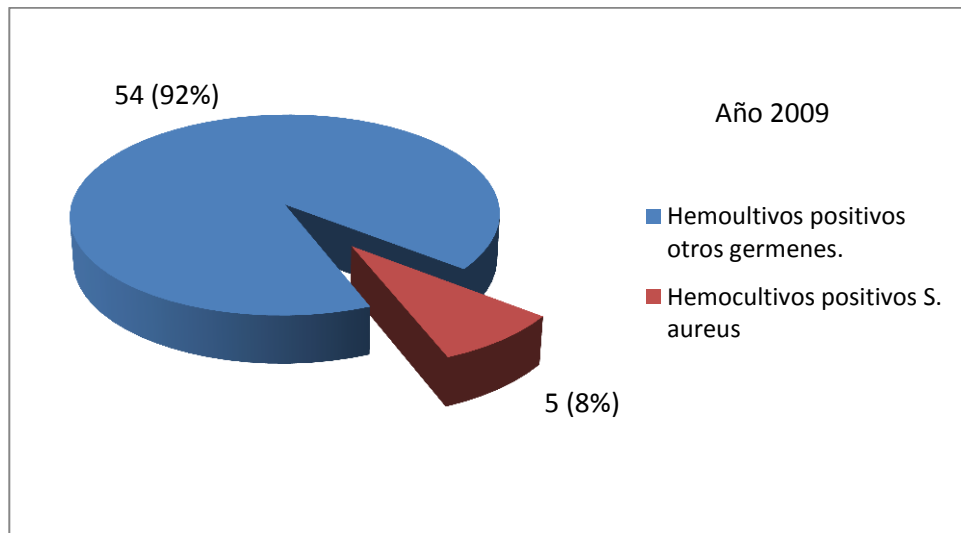


Figura 11. Prevalencia de *S. aureus* en hemocultivos positivos de pacientes hospitalizados en UCI adultos, en el HUSJ, Pereira, 2009.

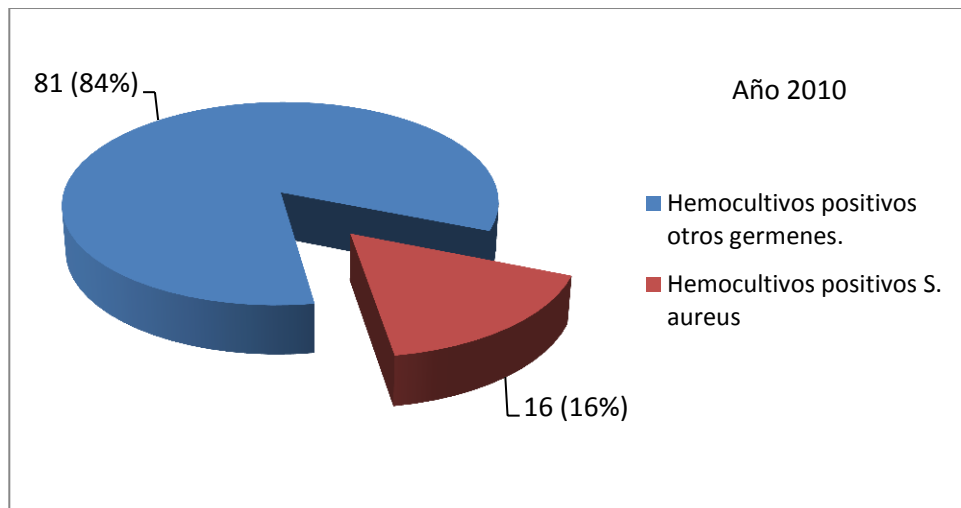


Figura 12. Prevalencia de *S. aureus* en hemocultivos positivos de pacientes hospitalizados en UCI adultos, en el HUSJ, Pereira, 2010.

En la búsqueda de hemocultivos positivos por mes para *S. aureus* encontramos picos de mayor incidencia en algunos meses puntuales, Abril y Diciembre durante el 2010, Febrero durante el 2011. (Figuras 13, 14)

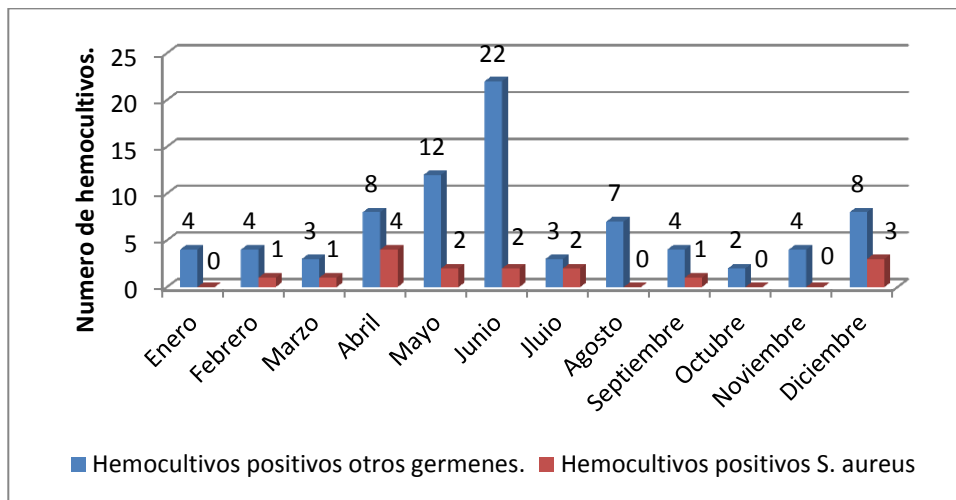


Figura 13. Distribución por mes para hemocultivos positivos para *S. aureus* en pacientes hospitalizados en UCI, según el sistema de detección microbiológica Vytec, en el HUSJ, 2010.

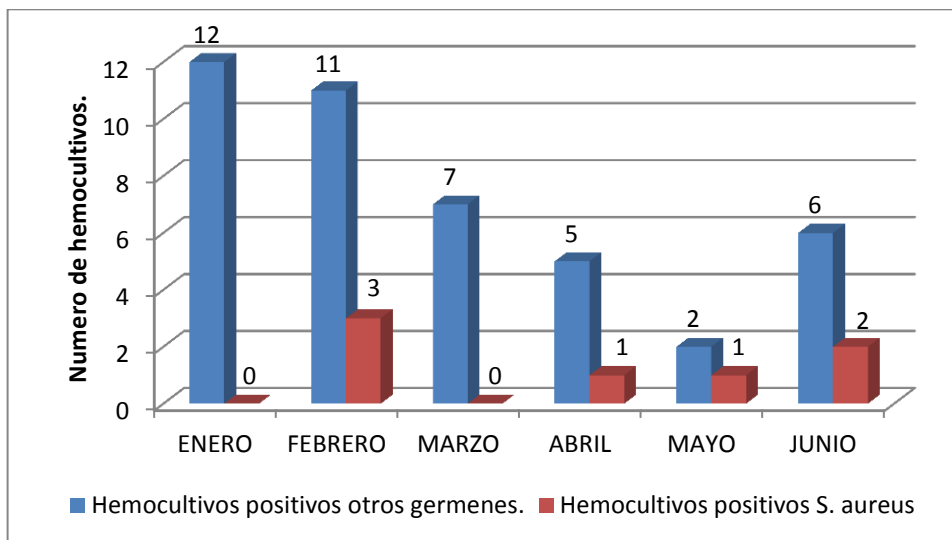


Figura 14. Distribución por mes para hemocultivos positivos para *S. aureus* en pacientes hospitalizados en UCI adultos, según el sistema de detección microbiológica Vytec, en el HUSJ, Primer semestre 2011.

La muestra de pacientes que aportaron estos cultivos estuvo compuesta por 20 pacientes, de los cuales 8 tuvieron dos hemocultivos positivos, tomados en diferente fecha.

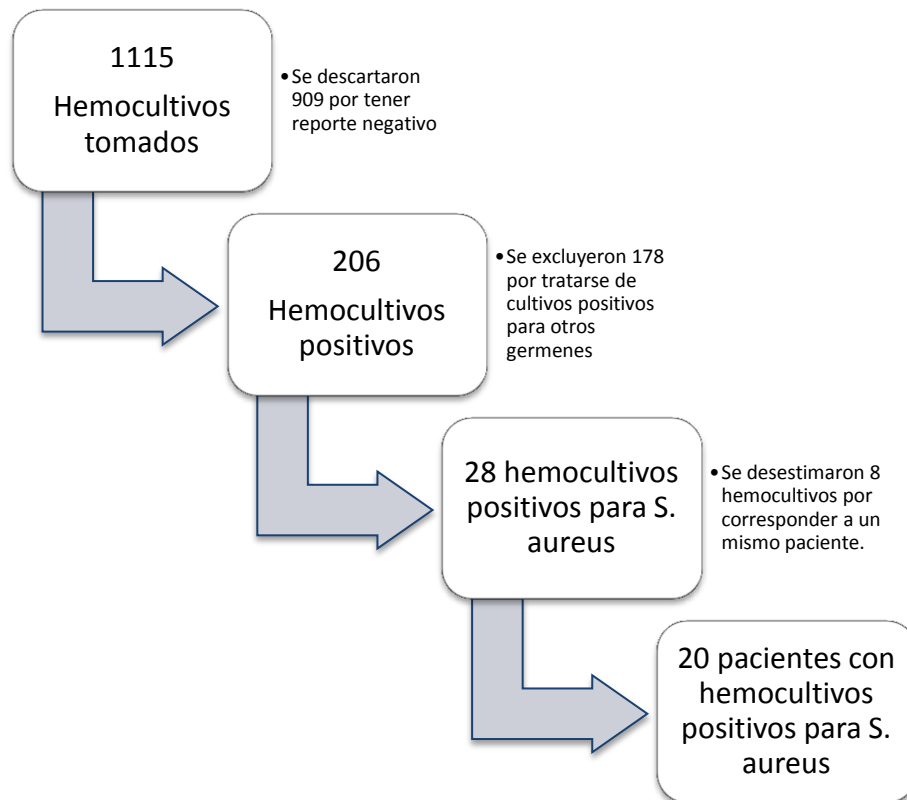


Figura 15. Flujograma de identificación de los pacientes con hemocultivos positivos para S. aureus en la UCI de adultos del HUSJ de Pereira, años 2009 -2011.

En la Tabla 2 se describen las principales características sociodemográficas de la población del estudio y se incluyen otras variables de interés como la exposición previa a centros de cuidados de salud, la causa de ingreso a la Unidad de Cuidado Intensivo, las comorbilidades y mortalidad predicha por score APACHE-II.

Consecutivo paciente	Genero	Edad en años	Área de procedencia	Afiliación a Régimen SSS	Exposición a cuidados de salud >48 hrs previo a toma de hemocultivos	Causa de ingreso a UCI	Comorbilidad	Apache al ingreso a UCI	% Mortalidad calculada
1	M	17	Rural	Subsidiado	Si	Trauma Craneoencefálico severo	No referida	13	17%
2	M	74	Rural	Subsidiado	Si	EPOC descompensado. Falla respiratoria	HTA - EPOC	16	23%
3	F	47	Rural	Vinculado	Si	Neumonía. Falla respiratoria	No referida	17	25%
4	F	25	Rural	Subsidiado	Si	Politraumatismo, Hemotorax Bilateral, Fx de húmero	No referida	11	14%
5	F	75	Urbana	Contributivo	Si	Peritonitis. Necrosis intestinal por vólvulos. Choque distributivo	HTA - DM - Dislipidemia	17	25%
6	F	61	Rural	Subsidiado	No	Edema pulmonar agudo. Emergencia hipertensiva. Falla respiratoria.	HTA - Hipotiroidismo - AR	13	17%
7	M	70	Urbana	Subsidiado	Si	IAM, Bloqueo AV, Angioplastia, Implante marcapasos	DM	17	25%
8	M	63	Rural	Contributivo	Si	Herida toracoabdominal por arma de fuego, Choque hemorrágico	No referida	11	14%
9	M	56	Urbana	Vinculado	No	Neumonía. Estado pos reanimación	TB en tratamiento - IRC	17	25%
10	M	37	Urbana	Vinculado	No	Trauma vascular Mamaria interna arma cortopunzante. Choque hemorrágico.	No referida	5	6%
11	F	37	Urbana	Vinculado	No	Neumonía. Empiema. Falla respiratoria.	No referida	13	17%
12	F	86	Urbana	Vinculado	No	Bloqueo AV completo. Implante de Marcapasos	Hipotiroidismo - Cardiopatía isquémica y valvular	9	10%
13	F	29	Rural	Subsidiado	Si	Status convulsivo	HTA - IRC - LES	17	25%
14	F	27	Rural	Subsidiado	Si	Neumonía. Falla respiratoria. Choque distributivo.	LES	11	14%
15	M	28	Rural	Contributivo	No	Neumonía. Falla respiratoria. Estafilococcemia.	Forunculosis.	9	10%
16	M	52	Urbana	Vinculado	Si	Trauma toracoabdominal cerrado. Choque hemorrágico.	No referida	17	25%
17	F	60	Urbana	Subsidiado	Si	Sepsis de tejidos blandos.	HTA	10	12%
18	F	69	Rural	Subsidiado	Si	Politraumatismo. Trauma craneoencefálico severo.	No referida	16	23%
19	M	86	Rural	Subsidiado	Si	Sepsis de origen urinario. Neumonía nosocomial.	IRC	15	21%
20	F	27	Urbana	Vinculado	Si	Trauma craneoencefálico severo.	No referida	13	16%

Tabla 2. Características socio-demográficas y otras variables analizadas, de pacientes de UCI, con hemocultivos positivos para S. aureus en el HUSJ, Pereira, año 2009-2011.

El rango de edad de los 20 pacientes con hemocultivos positivos para *S. aureus* estuvo entre los 17 y 86 años, con una media de 51 años, predominando las edades extremo como se presenta en la figura 16.

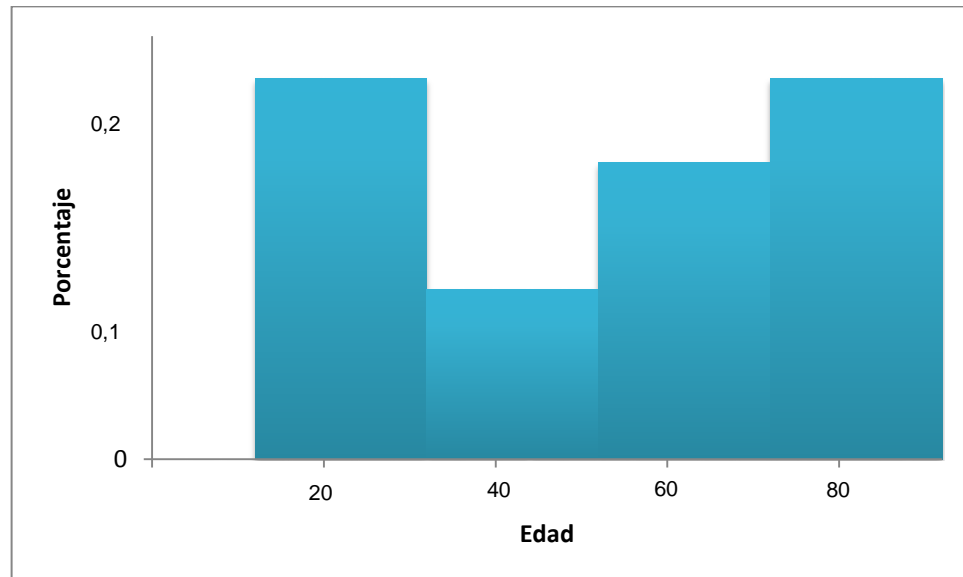


Figura 16. Histograma de distribución etárea de la totalidad de pacientes hospitalizados en UCI, con hemocultivo positivo para *S. aureus* (n=20), en el HUSJ, Pereira, 2009-2011

Casi la mitad de los pacientes (45%) eran hombres (Figura 17).

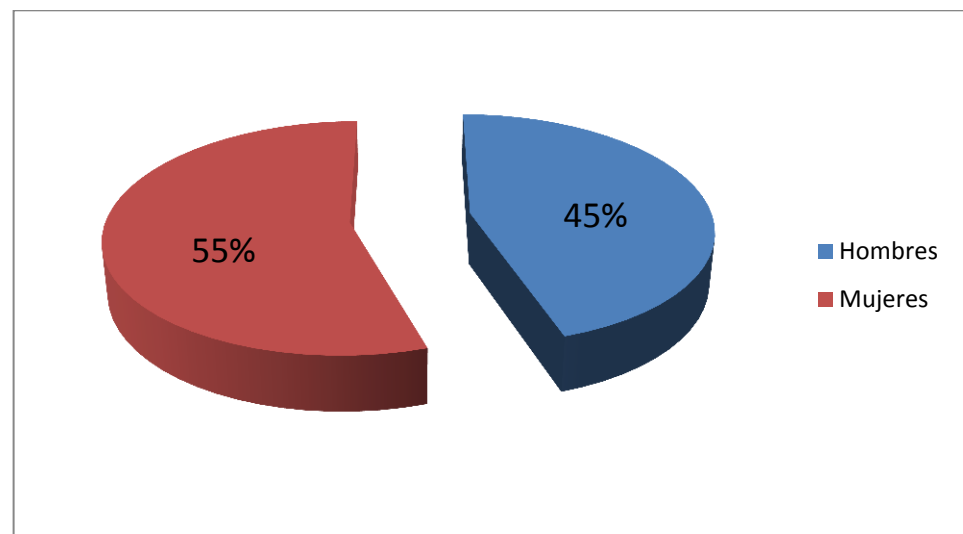


Figura 17. Distribución por género de una muestra de pacientes hospitalizados en UCI adultos, con hemocultivo positivo para *S. aureus*, en el HUSJ, Pereira, 2009-2011

No se halló una diferencia importante en cuanto a la procedencia dado que el 45% de los pacientes provenían de área urbana y el 55% de área rural.

El 50% de los pacientes fueron del régimen subsidiado, 35% del vinculado, y un 15% del régimen contributivo. (Figura 18)

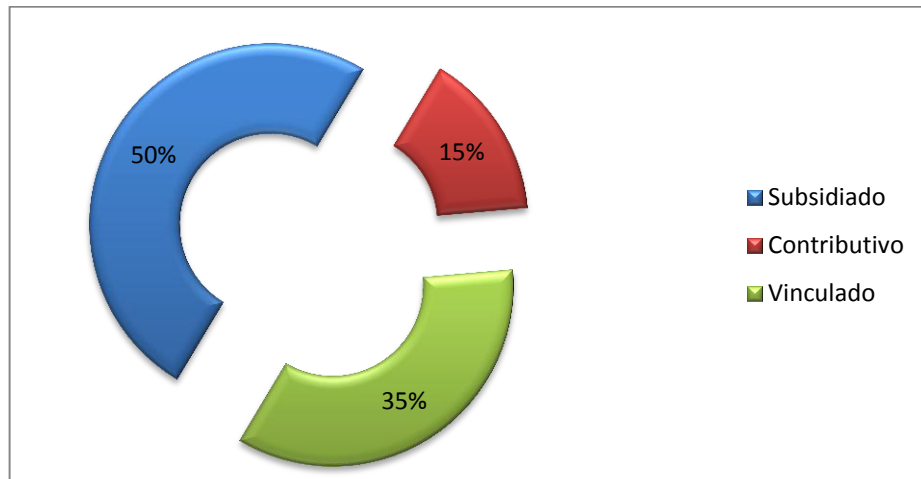


Figura 18. Distribución por régimen de afiliación al sistema de Seguridad Social en Salud colombiano de una muestra de pacientes hospitalizados en UCI adultos, con hemocultivo positivo para *S. aureus*, en el HUSJ, Pereira, 2009-2011.

Se encontró que 14 pacientes, 70% de la población objeto estuvieron expuestos a cuidados de salud por más de 48 horas durante los 3 meses previos a la documentación de bacteriemia por *S. aureus*. (Figura 19)

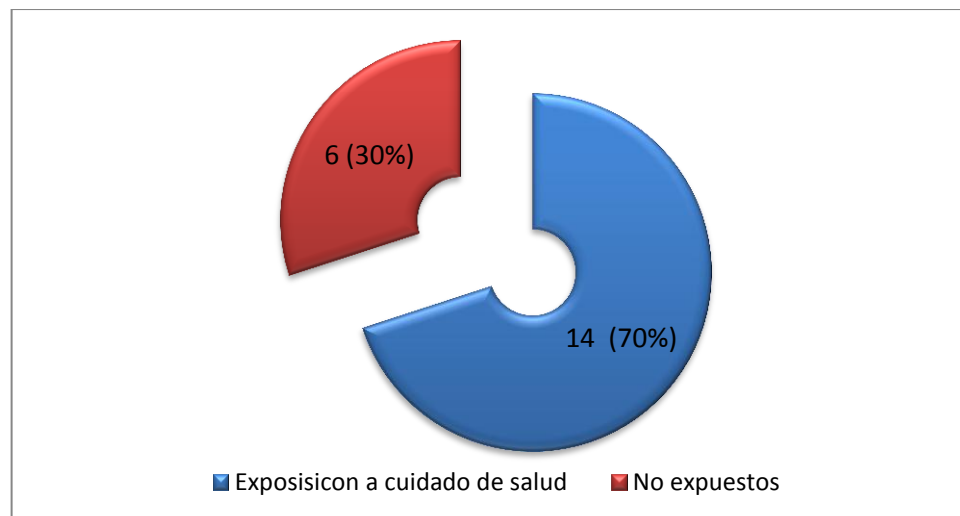


Figura 19. Antecedente de exposición a cuidados de salud por más de 48 horas, de una muestra de pacientes hospitalizados en UCI adultos, con hemocultivo positivo para *S. aureus*, en el HUSJ, 2009-2011.

De los 20 pacientes con bacteriemia por *S. aureus*, el 35% fue hospitalizado por causas traumáticas, 45% figura con diagnóstico de causas infecciosas, y un 20% por enfermedades crónicas no infecciosas. (Figura 20)

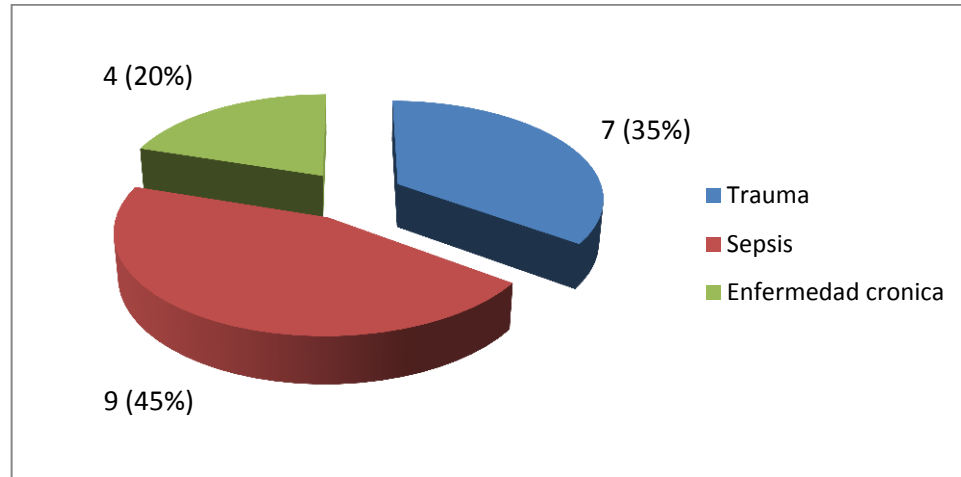


Figura 20. Distribución según etiología que generó el ingreso a UCI adultos en una muestra de pacientes con hemocultivo positivo para *S. aureus*, en el HUSJ, Pereira, 2009-2011.

Al indagar sobre el antecedente de haber recibido antibióticos se encontró que 9 (45%) de todos los pacientes con cultivo positivo para *S. aureus* recibió algún antibiótico, de estos el 77,7% presentaron sepsis por SAMR en contraste con los 11 que no recibieron antibióticos de los cuales solo 2 (18,2%) desarrollaron SAMR. Encontrando una fuerte asociación estadística ($p=0,008$). (Figuras 21, 22)

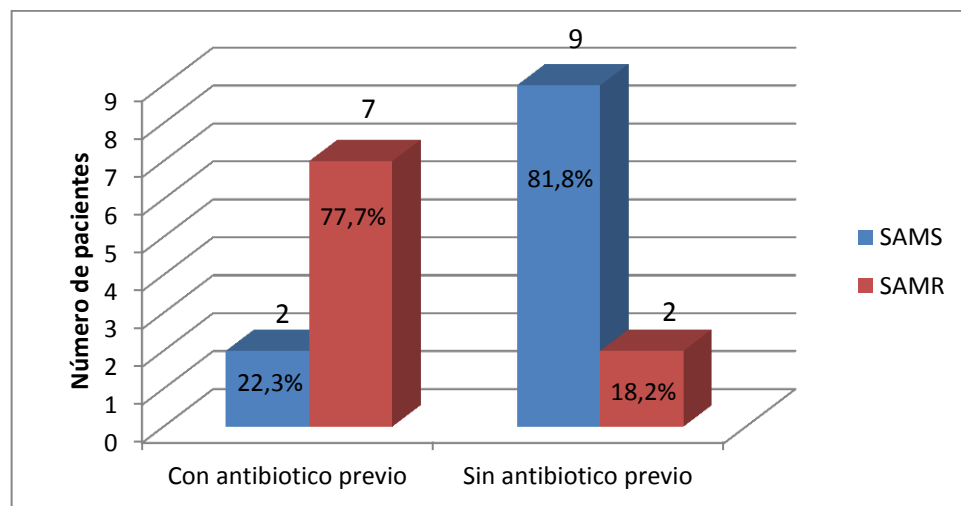


Figura 21. Comparación de la Incidencia de SAMS Vs. SAMR según el antecedente de haber recibido antibióticos por más de 48 hrs en los 3 meses previos a la toma del hemocultivo, en una muestra de pacientes hospitalizados en UCI, con hemocultivo positivo para *S. aureus*, en el HUSJ, 2009-2011.

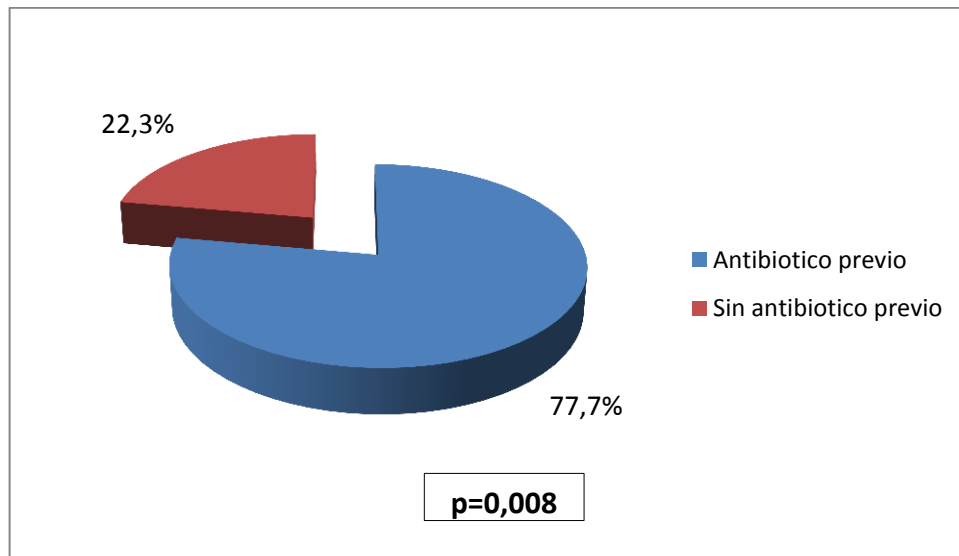


Figura 22. Comparación entre el antecedente de haber recibido antibiotioterapia por más de 48 hrs en los últimos 3 meses y no haber recibido, en pacientes con aislamiento de SAMR, en una muestra de pacientes hospitalizados en UCI, con hemocultivo positivo para *S. aureus*, en el HUSJ, 2009-2011

El rango de puntuación en el score APACHE II de los 20 pacientes con hemocultivos positivos para *S. aureus* estuvo entre 5 y 17, con una media de 13 y una mortalidad calculada máxima de 25% (Figura 23)

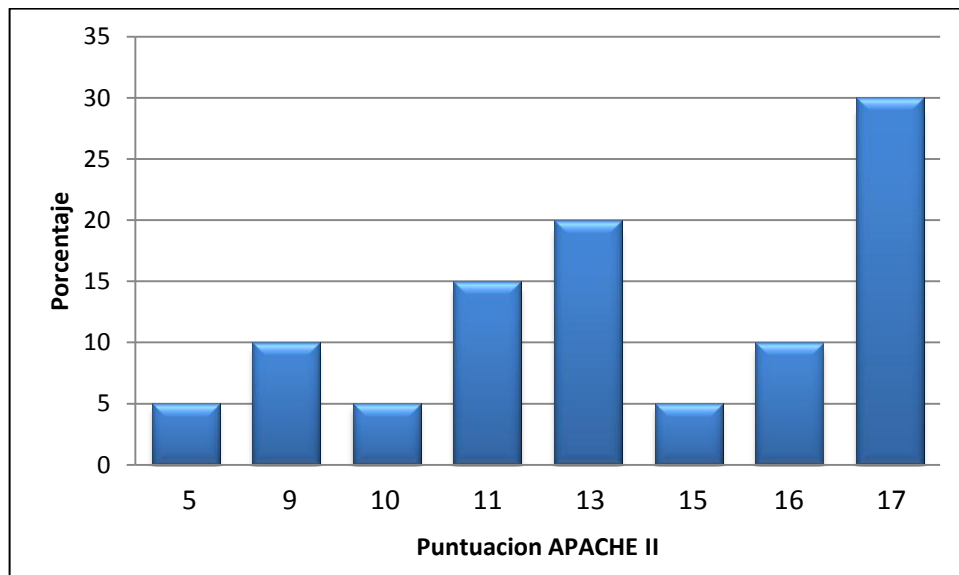


Figura 23. Distribución según score APACHE II al momento de ingresar a UCI, en una muestra de pacientes hospitalizados con hemocultivo positivo para *S. aureus*, en el HUSJ, 2009-2011.

La media de tiempo entre la toma de la muestra y el reporte de los cultivos para *S. aureus* fue de 3 días. Cuatro cultivos (20%), no fueron entregados hasta el día quinto después de la toma. En 2 de los casos el reporte fue entregado en las primeras 24 horas. (Figura 24)

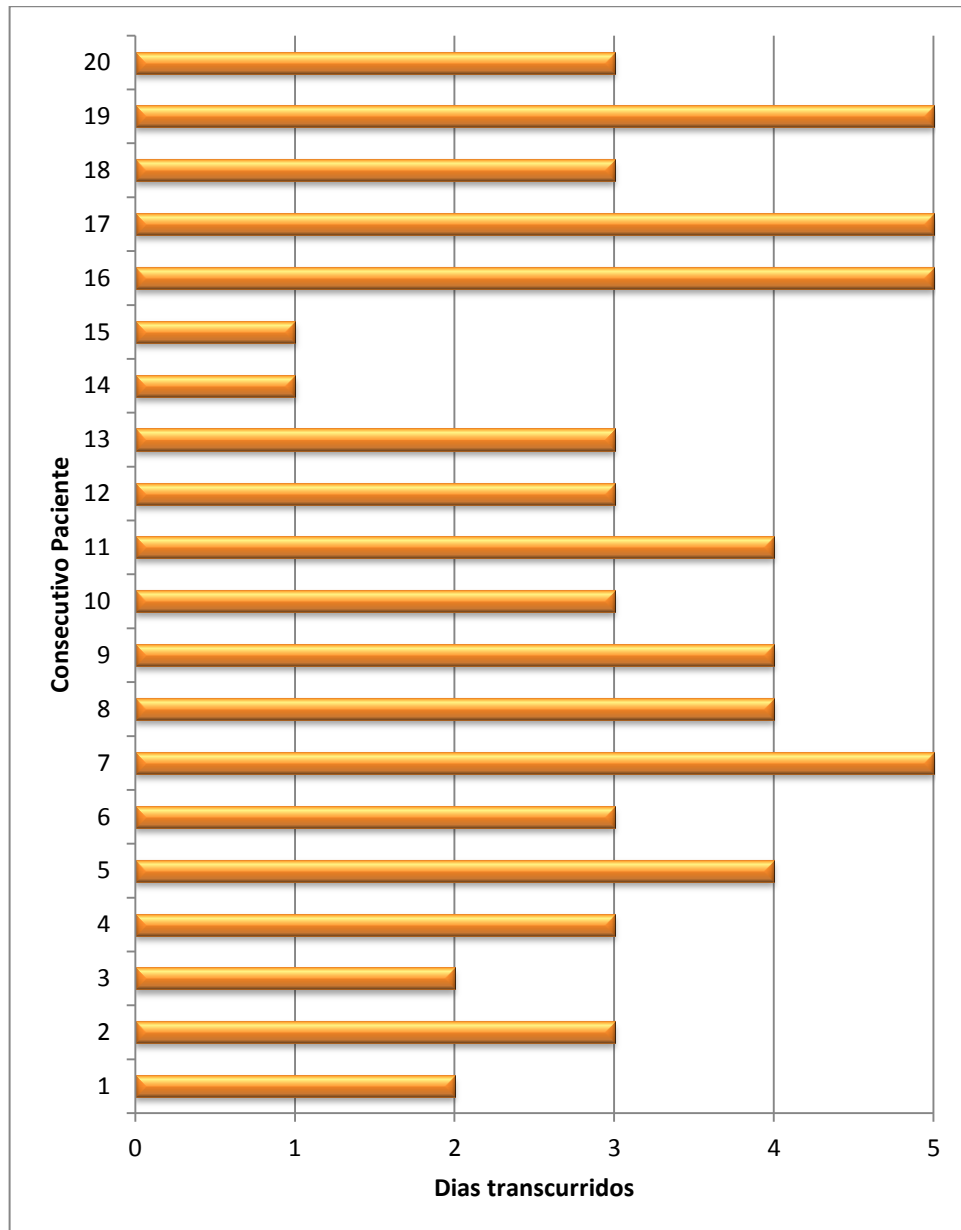


Figura 24. Días transcurridos entre la toma de la muestra para hemocultivos y el reporte de positividad para *S. aureus* en una muestra de pacientes hospitalizados en UCI, con hemocultivo positivo para *S. aureus*, en el HUSJ, 2009-2011

En 4 pacientes se diagnosticó bacteriemia por *S. aureus* con solo 1 hemocultivo positivo, de esos, 2 correspondieron a SAMS y 2 a SAMR. De los 16 casos en los que hubo absoluta concordancia entre número de cultivos tomados y número de cultivos positivos, 9 fueron por SAMS (56,25%) y 7 fueron SAMR (43,75%).

En 8 de los 20 casos de bacteriemia por *S. aureus*, se documentó Sepsis asociada a catéter dando un porcentaje correspondiente al 40%. De estos 8 pacientes en que se tuvo cultivo positivo para punta de catéter, en 7 se observó una absoluta concordancia entre el número de cultivos tomados y el número de cultivos reportados positivos para *S. aureus*, para un rendimiento del 100% de la prueba. De resaltar que en 2 de los casos de bacteriemia documentados en el primer semestre de 2009 no se cultivó punta de catéter central a pesar de no tener una clara justificación para no hacerlo.

Encontramos que 6 de los 8 pacientes que desarrollaron sepsis asociada a catéter fallecieron, para un porcentaje de mortalidad del 75%, pero al analizar causas de muerte, solo 2 fallecieron en choque séptico por *S. aureus*, los otros fallecieron o por sobreinfección por un nuevo germen o por una causa diferente a choque séptico.

En cuanto al Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica, se observó una correlación del 100% entre la evidencia de bacteriemia por *S. aureus* y la presencia de 2 o más signos de respuesta inflamatoria sistémica.

En la respuesta térmica, 14 pacientes (70%) desarrollaron fiebre definida como temperatura mayor a 38°C; solo 2 presentaron hipotermia con temperatura menor

a 36°C y 4 se mantuvieron con temperatura dentro de rango de normalidad. (Figura 25)

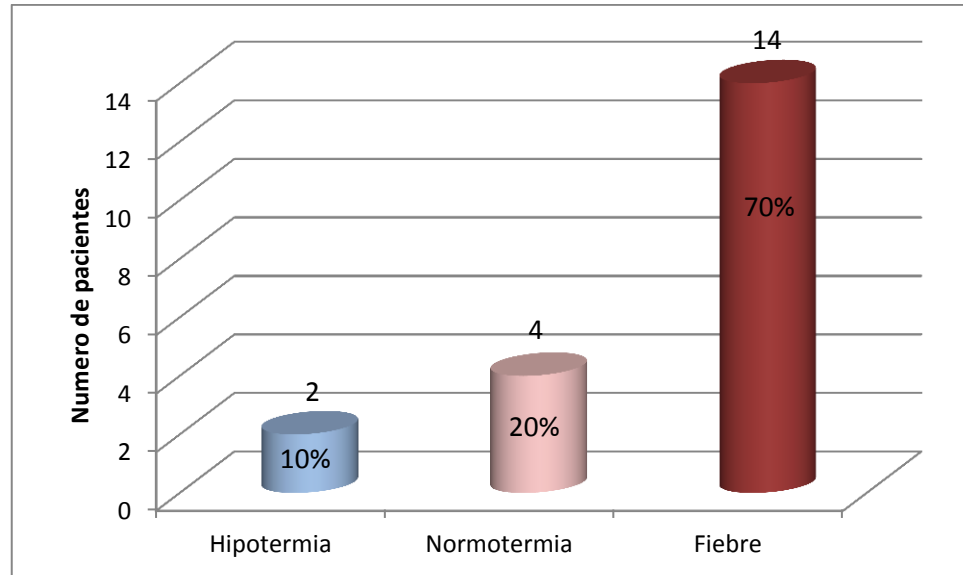


Figura 25. Respuesta térmica a la bacteriemia en una muestra de pacientes hospitalizados en UCI, con hemocultivo positivo para *S. aureus*, en el HUSJ, Pereira, 2009-2011.

El 80% respondieron con leucocitosis mayor a 12000, mientras que solo el 10% presentaron leucopenia. (Figura 26)

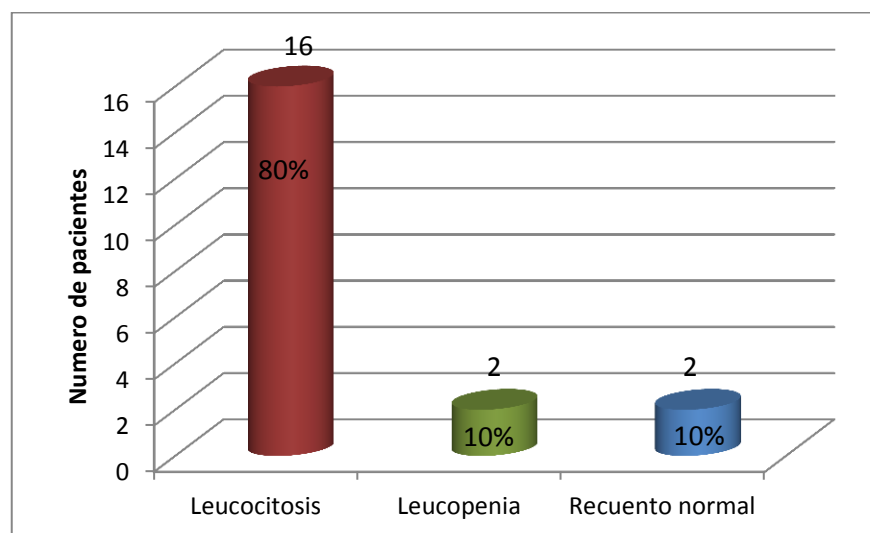


Figura 26. Respuesta leucocitaria en una muestra de pacientes hospitalizados en UCI adultos, con hemocultivo positivo para *S. aureus*, en el HUSJ, Pereira, 2009-2011.

Solo 2 de los pacientes desarrollaron aumento significativo en el recuento de bandas. (Figura 27)

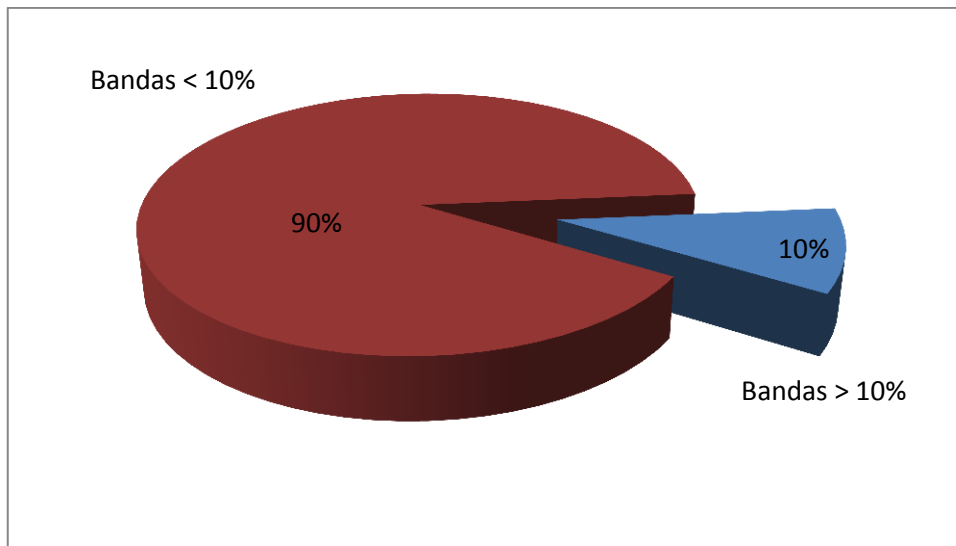


Figura 27. Presencia de aumento significativo en el recuento de bandas, en una muestra de pacientes hospitalizados en UCI adultos, con hemocultivo positivo para *S. aureus*, en el HUSJ, Pereira, 2009-2011.

Un total de 16 pacientes con bacteriemia presentaron taquipnea mayor a 20 respiraciones por minuto, correspondiendo al 80% de la muestra total. (Figura 28)

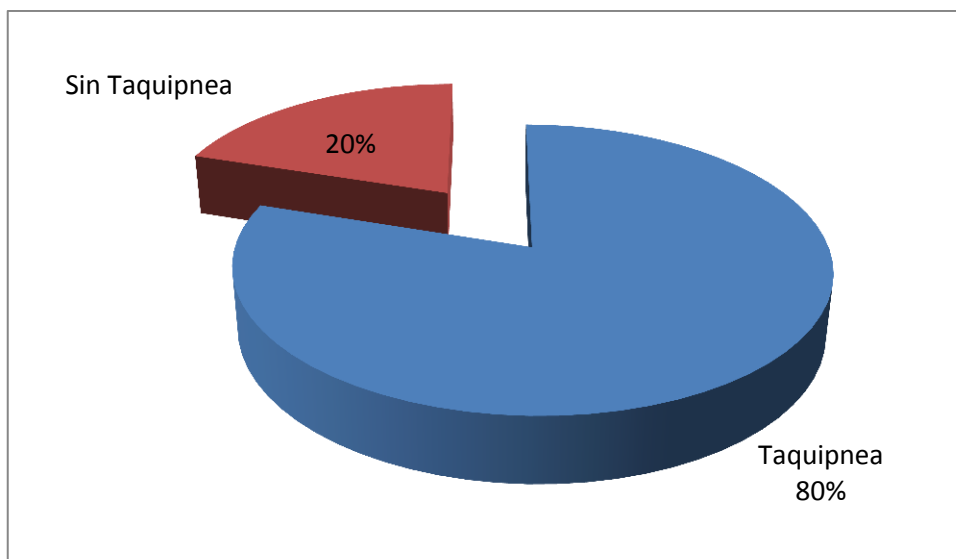


Figura 28. Presencia de taquipnea, en una muestra de pacientes hospitalizados en UCI adultos, con hemocultivo positivo para *S. aureus*, en el HUSJ, Pereira, 2009-2011.

De la muestra total de 20 pacientes, 18 (90%) presentaron taquicardia definida como frecuencia cardiaca mayor a 90 latidos por minuto. (Figura 29)

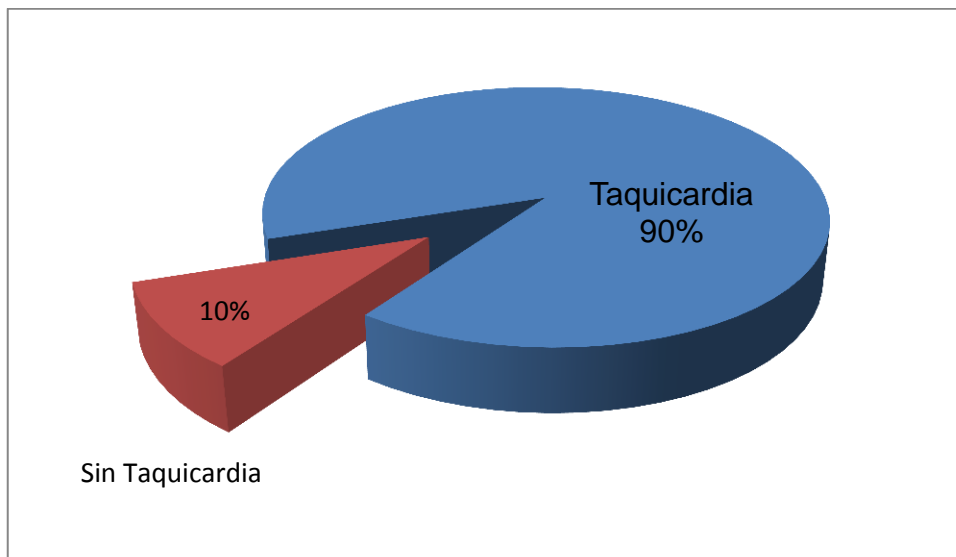


Figura 29. Presencia de taquicardia, en una muestra de pacientes hospitalizados en UCI, con hemocultivo positivo para *S. aureus*, en el HUSJ, 2009-2011.

La mortalidad global por múltiples causas fue del 70%. De los 14 pacientes que fallecieron, 13 murieron en la Unidad de cuidado intensivo y uno falleció luego de ser trasladado a salas de hospitalización general. (Figura 30)

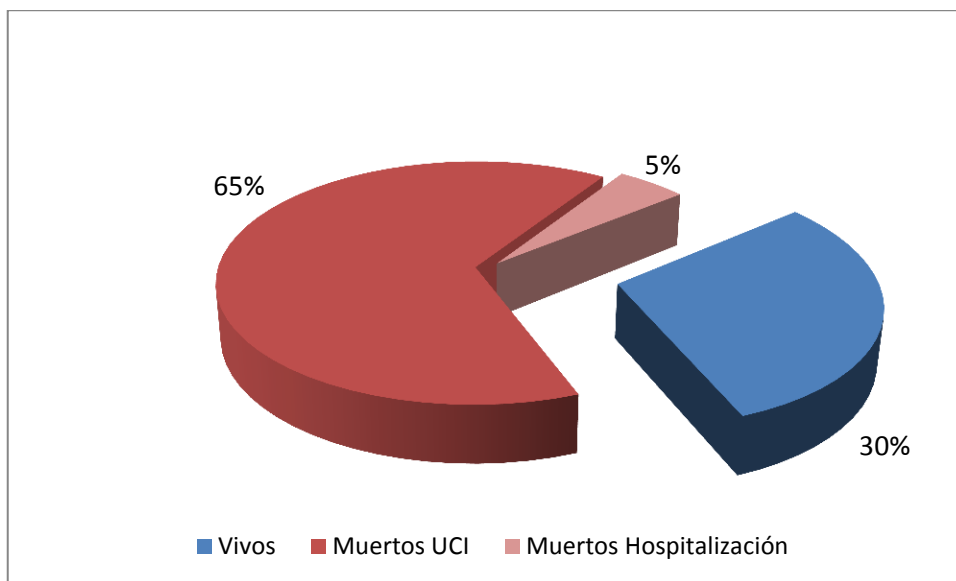


Figura 30. Mortalidad por múltiples causas, en una muestra de pacientes hospitalizados en UCI, con hemocultivo positivo para *S. aureus*, en el HUSJ, 2009-2011.

La mortalidad directamente atribuible a choque séptico por *S. aureus* fue del 40% correspondiente a 8 pacientes. Otros 4 pacientes murieron en cuadro de choque séptico después de haber recibido cubrimiento antibiótico para *S. aureus* y se sobreinfectaron por un segundo germen, uno por *Burkholderia cepacea* y tres por *Acinetobacter baumannii*. Dos pacientes fallecieron durante la hospitalización en la cual se documentó bacteriemia por *S. aureus*, pero finalmente el deceso fue precipitado por una causa diferente al choque séptico, uno presentó falla respiratoria en salas de hospitalización general en relación a depresión de su estado de alerta y mal manejo de secreciones y el segundo desarrolló una arritmia cardíaca colapsante. (Figura 31)

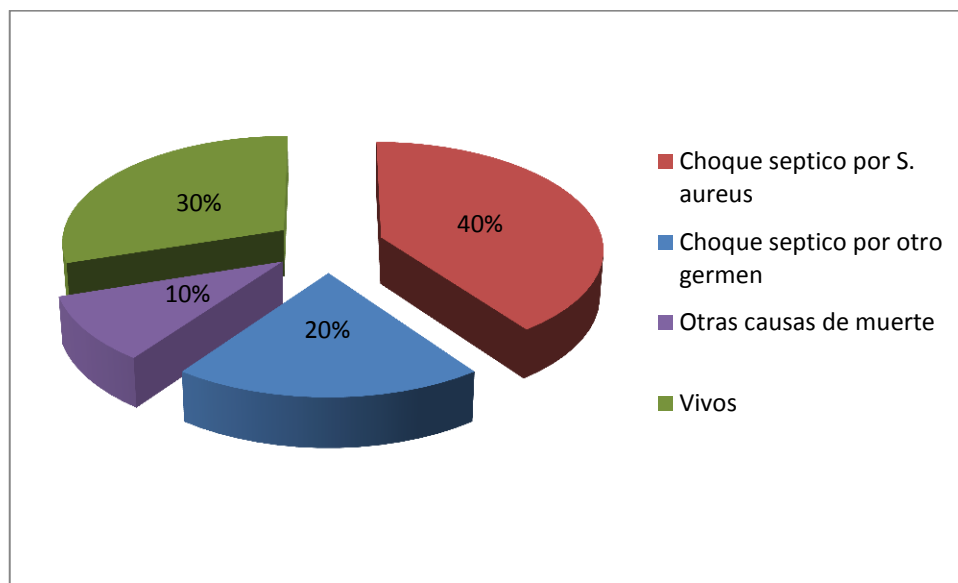


Figura 31. Mortalidad atribuible a Choque séptico por *S. aureus*, en una muestra de pacientes hospitalizados en UCI, con hemocultivo positivo para el germen, en el HUSJ, Pereira, 2009-2011.

DISCUSIÓN

Es frecuente encontrar en la unidad de cuidados intensivos a pacientes severamente comprometidos por cuadros de origen infeccioso, ya sean adquiridos en la comunidad y que constituyan el motivo de ingreso, o adquiridos a nivel intrahospitalario como complicación de otro proceso patológico de base.

El adecuado conocimiento de los microorganismos que predominan en cada institución, permite una rápida y eficiente instauración de medidas terapéuticas, tendientes a asegurar mejores desenlaces para los pacientes que desarrollan estos cuadros infecciosos. Como se documentó previamente, el *S. aureus* es uno de los gérmenes más frecuentemente asociados a bacteriemia tanto en las salas de hospitalización general, como en las unidades de cuidado intensivo a nivel mundial.

Nuestro trabajo, nos permitió determinar la prevalencia y perfil de resistencia del *S. aureus* como agente etiológico de bacteriemia en la Unidad de Cuidado Intensivo de adultos del Hospital Universitario San Jorge, resultados comparables en diferentes aspectos con los descritos a nivel mundial.

En el Nationwide Surveillance Study de Estados Unidos en el 2004 se encontró que el 20% de las bacteriemias en poblaciones hospitalarias fueron causadas por *S. aureus* con una prevalencia del 16.8% en las unidades de cuidado intensivo, en tanto que nuestro estudio halló una prevalencia de bacteriemia por *S. aureus* del 14%, acorde con estos reportes, hecho que para nosotros está cargado de una gran significancia clínica, como se explicará a continuación.

Dentro de la búsqueda bibliográfica realizada para esta investigación, no encontramos publicaciones sobre cifras de prevalencia del *S. aureus* a nivel regional, por lo que muchas de nuestras conductas terapéuticas están basadas en la extrapolación de datos epidemiológicos de otros países y regiones, apostando a que nuestra epidemiología y características demográficas no sean muy diferentes. Al demostrar que la prevalencia institucional de bacteriemia por *S. aureus* es comparable con la reportada por estudios con grandes muestras poblacionales en los que se apoyan las guías internacionales para dictar pautas de manejo, podemos estar un poco más seguros de seguir los protocolos mencionados al momento de su aplicación local.

De forma llamativa encontramos un incremento en la detección de bacteriemia por *S. aureus* del año 2009 a los años 2010 y 2011, alcanzando a duplicar los valores iniciales. Una posible explicación para este fenómeno puede basarse en que para el año 2009 la Unidad de Cuidado Intensivo del Hospital Universitario San Jorge se constituye en un centro de formación médica especializada contando en el 2010 con residentes del programa de Medicina crítica y cuidado intensivo, por lo que consideramos que la llegada de un mas alto rigor académico condujo a un mayor cumplimiento de protocolos y métodos diagnósticos. Situación que también se hace evidente al resaltar que durante el primer semestre de 2009 no se realizo cultivo de punta de catéter central en 2 de los casos documentados de bacteriemia por *S. aureus*, aun cuando no existía una clara contraindicación para su retiro, condición que no vuelve a ser evidenciada durante los años subsecuentes del estudio.

Los datos recolectados en esta investigación permitieron evidenciar una alta mortalidad global (70%), en los pacientes con bacteriemia por *S. aureus* que ingresaron a la Unidad de Cuidado Intensivo de adultos del HUSJ, siendo este resultado muy superior a la mortalidad global reportada durante los años 2010 y 2011 por el grupo de vigilancia epidemiológica de la institución (21,6%) y a la

mortalidad esperada de acuerdo a la puntuación APACHE II calculada al momento de ingreso a UCI, que en el peor de los casos solo llegó a ser de 17 puntos con una mortalidad predicha de 25%, reflejando una fuerte asociación entre el hecho de presentar bacteriemia por *S. aureus* y el desarrollo de desenlaces fatales, esta situación podría estar influida por el hecho de emplear antibióticos genéricos en lugar de moléculas originales, sin embargo, para llegar a tal conclusión será necesario el desarrollo de un nuevo estudio con grupos control que permita hallar relaciones de causalidad. De todas formas, no todas las muertes reportadas pueden ser directamente atribuidas a sepsis por *S. aureus* ya que en el 20% de los casos los pacientes recibieron una terapia antibiótica que permitió lograr negativización de hemocultivos para *S. aureus* y posteriormente en la misma estancia presentan sobreinfección y choque séptico por un nuevo germen que los lleva al deceso; en un caso, por *Burkholderia cepacea* y en tres mas, por *Acinetobacter baumannii*.

En un 10% de los casos el deceso fue precipitado por una causa diferente al choque séptico; un paciente presentó falla respiratoria en salas de hospitalización general en relación a depresión de su estado de alerta e inadecuado manejo de secreciones y otro desarrolló una arritmia cardiaca colapsante que lo lleva a paro y muerte.

Al realizar un análisis cruzado de variables, se encontró que la mortalidad directamente atribuible a choque por *S. aureus* fue del 40%, hallazgo acorde con los rangos de mortalidad que se reportan a nivel mundial que varían del 15% al 30% en los reportes de Mylotte (2000) y Fatkenheuer (2004) hasta un 50% en el estudio de Wisplinghoff (2000).

La distribución de los perfiles de resistencia encontrados en la unidad de cuidado intensivo del Hospital San Jorge para *S. aureus* es quizá uno de los hallazgos más

interesantes y significativos desde el punto de vista clínico y terapéutico ya que observamos una alta prevalencia de *S. aureus* meticilino resistente (SAMR) que llega casi a equiparar la prevalencia de *S. aureus* meticilino sensible (SAMS) 45% Vs. 55%, lo que en la práctica se traduce en la necesidad de cubrimiento antibiótico empírico para los dos biotipos del germen hasta tanto no se disponga de un aislamiento microbiológico con su respectivo antibiograma que permita identificar claramente el perfil de sensibilidad y la escogencia de un antibiótico específico.

Tal como se sustentó en el marco teórico, el inicio de agentes antimicrobianos de la familia de los B lactámicos, en presencia de un *S. aureus* meticilino resistente conducirá a falla terapéutica con el consecuente aumento en la probabilidad de desenlaces negativos; sin embargo en el escenario contrario, el inicio empírico de glicopéptidos tipo Vancomicina en el contexto de una bacteriemia por *S. aureus* meticilino sensible también podría llevar a desenlaces negativos dada la disminuida actividad bactericida del medicamento. En tales circunstancias, ante la muy similar prevalencia de *S. aureus* meticilino sensible y *S. aureus* meticilino resistente en la Unidad de Cuidado Intensivos de adultos del Hospital Universitario San Jorge, nos vemos en la obligación de recomendar asumir una de las siguientes 2 conductas:

- Iniciar en todos los casos en que exista una alta presunción de bacteriemia por Gram positivos, bien sea por el contexto clínico o por el reporte preliminar de la tinción de Gram, una terapia dual con B-lactámico (preferiblemente Oxacilina por su alta afinidad a PBP2) y un glicopéptido del tipo Vancomicina, para luego de-escalar a uno de los 2 antibióticos según el reporte definitivo del antibiograma como lo describe la estrategia de Tarragona (Sandiumenge 2003)

- Optar por un manejo empírico con un antibiótico con alta actividad bactericida y un buen perfil de cubrimiento tanto para *S. aureus* meticilino resistente como para *S. aureus* meticilino sensible independientemente de los costos económicos como Linezolid o en casos indicados Daptomicina.

Resulta sumamente llamativa la fuerte asociación estadística que encontramos entre la exposición previa dentro de los últimos 3 meses a un esquema de tratamiento antibiótico, independientemente del antibiótico recibido y la prevalencia de *S. aureus* meticilino resistente en el paciente que desarrolla bacteriemia y requiere manejo en la Unidad de Cuidado Intensivo (77,7%, $p=0,008$); situación que contrasta con la ausencia de asociación con *S. aureus* meticilino resistente cuando tenemos en cuenta simplemente el antecedente de exposición a cuidados de salud sin discriminar si se ha recibido o no un esquema antibiótico previo, diferente a lo que comúnmente encontramos en la literatura. Por tal motivo se hace imperativo incluir dentro del plan de manejo antibiótico empírico para un paciente con exposición previa a antimicrobianos, un antibiótico con cubrimiento para *S. aureus* meticilino resistente.

Es necesario resaltar que en nuestro estudio no encontramos en las muestras examinadas presencia de *S. aureus* vancomicina resistente; así, este estudio servirá de base para futuros estudios sobre perfiles de resistencia y comportamiento de la población de *S. aureus* en pacientes adultos de Unidad de Cuidados Intensivos.

En el Hospital Universitario San Jorge, pudimos registrar que la media de tiempo para entrega del reporte de los hemocultivos fue de 72 horas, como lo hace la gran mayoría de laboratorios de microbiología a nivel mundial, lo que se traduce

en una gran oportunidad temporal para llegar a un diagnóstico etiológico específico. Desafortunadamente y dado el carácter retrospectivo de la investigación, no nos fue posible identificar el tiempo transcurrido entre el inicio del cuadro de bacteriemia y el inicio de terapia antibiótica empírica ni el tiempo transcurrido para llegar a una terapia ajustada de acuerdo al antibiograma reportado, aunque es claro en estudios previamente publicados que el retraso en el inicio de la terapia con antibióticos en el paciente en estado crítico con choque séptico disminuye la sobrevida. Kumar y colaboradores (2006) reportaron un estudio de tipo retrospectivo, multicéntrico, con una población de 2371 pacientes con choque séptico, en el que demostraron que el inicio de antibióticos adecuadamente seleccionados en la primera hora de hipotensión mejoraba la sobrevida de los pacientes en un 79.9%, y que cada hora de retraso de inicio de antibiótico después de documentarse la hipotensión disminuía la sobrevida en 7.6%.

En los datos recolectados no encontramos registro de complicaciones piógenas metastásicas, hecho muy llamativo, ya que en la literatura mundial se encuentran reportes de una alta incidencia de lesiones locales secundarias como endocarditis infecciosa hasta en el 57% de los casos de bacteriemia (Mylotte 1987) y artritis infecciosa hasta en el 10% (Dubost 1993). Es poco probable que la población estudiada tenga alguna condición protectora especial, por lo que consideramos un posible subregistro de las complicaciones el cual puede ser resultado de un bajo índice de sospecha que permite que algunos signos pasen desapercibidos dentro del contexto de un cuadro de choque séptico.

Desde el punto de vista de la seguridad social se encontró en nuestro estudio que la mayoría de la población era de régimen subsidiado o vinculado; un porcentaje menor fue de la población contributiva, sin embargo hay que tener en cuenta que

la ESE Hospital Universitario San Jorge atiende la gran mayoría de la población de régimen subsidiado o vinculado y en menor medida la población contributiva la cual es atendida por entidades privadas. La condición socioeconómica o régimen de afiliación no ha sido descrito como un factor de riesgo o determinante para adquirir una bacteriemia por *S. aureus*.

Este estudio permitió demostrar la presencia de *S. aureus* como un germen principal en los episodios de bacteriemia en la Unidad de Cuidado Intensivo del Hospital Universitario San Jorge, sentando un precedente en la ciudad y la región del eje cafetero e incluso en el país.

Esta investigación también permitió establecer que la prevalencia y la mortalidad por el germen tienen comportamiento similar a las de las cifras mundiales, permitió establecer la no existencia de *S. aureus* vancomicina resistente en la institución, y demostró la mortalidad elevada para pacientes con puntajes APACHE II bajos, entre otros hallazgos ya comentados.

Con todo lo anterior quedará planteada la importancia para un estudio posterior de la identificación de la hipotensión asociado con la bacteriemia por *S. aureus* y probablemente de mayor importancia, la evaluación de la antibioticoterapia empleada, ya que no solo el impacto en la sobrevida se da con la prescripción del antibiótico sino con un antibiótico que además tenga un perfil de sensibilidad adecuado.

CONCLUSIONES

Para los pacientes que se encuentran hospitalizados en la Unidad de Cuidado Intensivo del Hospital Universitario San Jorge, con sospecha clínica de bacteriemia por *S. aureus*, es necesario iniciar en forma empírica un esquema antimicrobiano que permita cubrimiento simultáneo tanto para *S. aureus* meticilino resistente, como para *S. aureus* meticilino sensible hasta tanto se logre un aislamiento microbiológico que permita iniciar una terapia dirigida por antibiograma, con especial énfasis en los pacientes que tienen antecedente de exposición previa a otros antibióticos.

La prevalencia de *S. aureus* en los hemocultivos de los pacientes de la Unidad de Cuidado Intensivo es similar a la observada a nivel mundial convirtiéndose en la primera estadística en el eje cafetero.

La mortalidad secundaria a la bacteriemia por *S. aureus* en la Unidad de Cuidado Intensivo del Hospital Universitario San Jorge es comparable a las estadísticas mostradas a nivel mundial, sin embargo la mortalidad alcanzada difirió notablemente respecto al puntaje de severidad APACHE II al ingreso a la unidad en donde se obtuvieron puntajes más bajos del desenlace observado.

No se evidenció en los resultados la presencia de cepas del tipo *S. aureus* Vancomicina resistente.

Desde el punto de vista clínico el 100% de los pacientes que tuvieron bacteriemia por *S. aureus* cumplieron al menos 2 de 4 de los criterios de Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica y la mayoría de los pacientes lo hicieron con una respuesta pro inflamatoria evidenciando esto que la gran mayoría de los pacientes tienen este tipo de reacción comparado con la minoría que presento una respuesta de tipo anti inflamatorio.

BIBLIOGRAFÍA

- Abramson** MA, Sexton DJ. Nosocomial methicillin-resistant and methicillin susceptible *Staphylococcus aureus* primary bacteremia: at what costs? *Infect Control Hosp Epidemiol* 1999; 20(6):408-11.
- Anderson** DJ, Sexton DJ, Kanafani ZA, et al. Severe surgical site infection in community hospitals: epidemiology, key procedures, and the changing prevalence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2007; 28:1047
- Barber** M, Methicillin-resistant staphylococci. *J Clin Pathol* 1961; 14:385.
- Bayer** AS. Infective endocarditis. *Clin Infect Dis* 1993; 17: 313-320.
- Berbari** EF, Osmon DR, Duffy MC, Harmssen RN, Mandrekar JN, Hanssen AD, et al. Outcome of prosthetic joint infection in patients with rheumatoid arthritis: the impact of medical and surgical therapy in 200 episodes. *Clin Infect Dis* 2006; 42(2):216-23.
- Bone** RC, Balk RA, Cerra FB, Dellinger RP, Fein AM, Knaus WA, Schein RM, Sibbald WJ. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine. *Chest*. 1992 Jun; 101(6): 1644-1655
- Bouillaud** JB. *Traite clinique des maladies du coeur* 1835
- Brandt** CM, Sistrunk WW, Duffy MC, Hanssen AD, Steckelberg JM, Ilstrup DM, et al. *Staphylococcus aureus* prosthetic joint infection treated with debridement and prosthesis retention. *Clin Infect Dis* 1997;24(5):914-9.
- Chamis** AL, Peterson GE, Cabell CH, Corey GR, Sorrentino RA, Greenfield RA, et al. *Staphylococcus aureus* bacteremia in patients with permanent pacemakers or implantable cardioverter-defibrillators. *Circulation* 2001; 104(9):1029-33.

- Chua** JD, Wilkoff BL, Lee I, Juratli N, Longworth DL, Gordon SM. Diagnosis and management of infections involving implantable electrophysiologic cardiac devices. *Ann Intern Med* 2000; 133(8):604-8.
- Cosgrove** SE, Qi Y, Kaye KS, Harbarth S, Karchmer AW, Carmeli Y. The impact of methicillin resistance in *Staphylococcus aureus* bacteremia on patient outcomes: mortality, length of stay, and hospital charges. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2005; 26(2):166-74.
- Cortes** JA, Gómez CA, Cuervo SI, Leal AL; GREBO. Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in Bogotá, Colombia: Public Health implications. *Rev Salud Publica (Bogota)*. 2007 Jul-Sep; 9(3):448-54.
- Digiovine** B, Chenoweth C, Watts C, Higgins M. The attributable mortality and costs of primary nosocomial bloodstream infections in the intensive care unit. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160(3):976-81.
- Dubost** JJ, Fis I, Denis P, Lopitiaux R, Soubrier M, Ristori JM, et al. Polyarticular septic arthritis. *Medicine (Baltimore)* 1993; 72(5):296-310
- Dugdale** DC, Ramsey PG. *Staphylococcus aureus* bacteremia in patients with Hickman catheters. *Am J Med* 1990; 89(2):137-41
- Durack** DT, Lukes AS, Bright DK. New criteria for diagnosis of infective endocarditis: utilisation of specific echocardiographic findings. Duke Endocarditis Service. *Am J Med* 1994; 96: 200-209.
- Elsayed** S, Laupland K. Emerging gram-positive bacterial infections. *Clin Lab Med*. 2004; 24:587-603.
- Engemann** JJ, Friedman JY, Reed SD, Griffiths RI, Szczech LA, Kaye KS, et al. Clinical outcomes and costs due to *Staphylococcus aureus* bacteremia among patients receiving long-term hemodialysis. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2005; 26(6):534-9.
- Escandón** J. Díaz M, Chalem F. Artritis infecciosa. En: *Medicina Interna*. F Chalem. J Escandón, J Campos, R Esguerra Editores. Fundación Instituto de Reumatología e Inmunología. Editorial Presencia Ltda. Santafé de Bogotá, 1992
- Espersen** F, Frimodt-Moller N, Thamdrup Rosdahl V, Skinhoj P, Bentzon MW. Changing pattern of bone and joint infections due to *Staphylococcus aureus*: study of cases of bacteremia in Denmark, 1959-1988. *Rev Infect Dis* 1991; 13(3):347-58.
- Falagas** ME, Siempos II, Vardakas KZ. Linezolid versus glycopeptide or beta-lactam for treatment of Gram-positive bacterial infections: meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet Infect Dis* 2008; 8: 53–66.

- Fatkenheuer** G, Preuss M, Salzberger B, Schmeisser N, Cornely OA, Wisplinghoff H, et al. Long-term outcome and quality of care of patients with *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2004;23(3):157-62.
- Fowler** VG, Jr., Kong LK, Corey GR, Gottlieb GS, McClelland RS, Sexton DJ, et al. Recurrent *Staphylococcus aureus* bacteremia: pulsed-field gel electrophoresis findings in 29 patients. *J Infect Dis* 1999; 179(5):1157-61
- Fowler** VG, Jr., Olsen MK, Corey GR, Woods CW, Cabell CH, Reller LB, et al. Clinical identifiers of complicated *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Arch Intern Med* 2003; 163(17):2066-72
- Fowler** VG, Jr., Justice A, Moore C, Benjamin DK, Jr., Woods CW, Campbell S, et al. Risk factors for hematogenous complications of intravascular catheter-associated *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Clin Infect Dis* 2005;40(5):695-703
- Gopal** AK, Fowler VG, Jr., Shah M, Gesty-Palmer D, Marr KA, McClelland RS, et al. Prospective analysis of *Staphylococcus aureus* bacteremia in nonneutropenic adults with malignancy. *J Clin Oncol* 2000; 18(5):1110-5.
- Hill** DA, Herford T, Parratt D. Antibiotic usage and methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: an analysis of causality. *J Antimicrob Chemother* 1998; 42:676)
- Jacobson** MA, Gellermann H, Chambers H. *Staphylococcus aureus* bacteremia and recurrent staphylococcal infection in patients with acquired immunodeficiency syndrome and AIDS-related complex. *Am J Med* 1988; 85(2):172-6
- Jensen** AG. Importance of focus identification in the treatment of *Staphylococcus aureus* bacteraemia. *J Hosp Infect* 2002;52(1):29-36.
- Jensen** AG, Wachmann CH, Espersen F, Scheibel J, Skinhoj P, Frimodt-Moller N. Treatment and outcome of *Staphylococcus aureus* bacteremia: a prospective study of 278 cases. *Arch Intern Med* 2002; 162(1):25-32.
- Julander** I. Unfavourable prognostic factors in *Staphylococcus aureus* septicemia and endocarditis. *Scand J Infect Dis* 1985; 17(2):179-87.
- Kaech** C, Elzi L, Sendi P, Frei R, Laifer G, Bassetti S, et al. Course and outcome of *Staphylococcus aureus* bacteraemia: a retrospective analysis of 308 episodes in a Swiss tertiary-care centre. *Clin Microbiol Infect* 2006; 12(4):345-52.

- Khatib** R, Johnson LB, Fakhri MG, et al. Persistence in *Staphylococcus aureus* bacteremia: incidence, characteristics of patients and outcome. *Scand J Infect Dis* 2006; 38: 7–14.
- Khatib** R, Saeed S, Sharma M, Riederer K, Fakhri MG, Johnson LB. Impact of initial antibiotic choice and delayed appropriate treatment on the outcome of *Staphylococcus aureus* bacteremia.
- Kim** SH, Park WB, Lee CS, Kang CI, Bang JW, Kim HB, et al. Outcome of inappropriate empirical antibiotic therapy in patients with *Staphylococcus aureus* bacteraemia: analytical strategy using propensity scores. *ClinMicrobiol Infect* 2006; 12(1):13-21.
- Klevens** RM, Morrison MA, Nadle J, et al. Invasive methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in the United States. *JAMA* 2007; 298:1763.
- Kumar** A, Roberts D, Wood KE, Light B, Parrillo JE, Sharma S, et al. Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock. *Crit Care Med.* 2006 Jun; 34(6):1589-96.
- Lautenschlager** S, Herzog C, Zimmerli W. Course and outcome of bacteremia due to *Staphylococcus aureus*: evaluation of different clinical case definitions. *ClinInfectDis* 1993; 16(4):567-73.
- Leal** AL, Eslava-Schmalbach J, Álvarez C, Buitrago G, Méndez M, Grupo para el Control de la Resistencia en Bogotá. Canales endémicos y marcadores de resistencia bacteriana en hospitales de tercer nivel en Bogotá, Colombia. *Rev Salud Pública.* 2006; 8 (Supl.1):59-70
- Lee** A, Mirrett S, Reller LB, Weinstein MP. Detection of bloodstream infections in adults: how many blood cultures are needed?. *J Clin Microbiol.* 2007; 45(11):3546.
- Lesens** O, Methlin C, Hansmann Y, Remy V, Martinot M, Bergin C, et al. Role of comorbidity in mortality related to *Staphylococcus aureus* bacteremia: a prospective study using the Charlson weighted index of comorbidity. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2003;24(12):890-6.
- Lodise** TP, McKinnon PS. Clinical and economic impact of methicillin resistance in patients with *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2005; 52(2):113-22.
- Lodise** TP Jr, McKinnon PS, Levine DP, Rybak MJ. Impact of empirical-therapy selection on outcomes of intravenous drug users with infective endocarditis

caused by methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother* 2007; 51: 3731–33.

Maki DG, Kluger DM, Crnich CJ. The risk of bloodstream infection in adults with different intravascular devices: a systematic review of 200 published prospective studies. *Mayo Clin Proc.* Sep 2006; 81(9):1159-71.

Marra AR, Edmond MB, Forbes BA, Wenzel RP, Bearman GM. Time to blood culture positivity as a predictor of clinical outcome of *Staphylococcus aureus* bloodstream infection. *J Clin Microbiol* 2006; 44(4):1342-6.

McClelland RS, Fowler VG, Jr, Sanders LL, Gottlieb G, Kong LK, Sexton DJ, et al. *Staphylococcus aureus* Bacteremia Among Elderly vs Younger Adult Patients: Comparison of Clinical Features and Mortality. *Arch Intern Med* 1999; 159(11):1244-1247.

McHugh CG, Riley LW. Risk factors and costs associated with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bloodstream infections. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2004; 25(5):425-30.

Melzer M, Eykyn SJ, Gransden WR, Chinn S. Is methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* more virulent than methicillin-susceptible *S. aureus*? A comparative cohort study of British patients with nosocomial infection and bacteremia. *Clin Infect Dis* 2003; 37(11):1453-60.

Mermel LA, Allon M, Bouza E, et al. Clinical practice guidelines for the diagnosis and management of intravascular catheter-related infection: 2009 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* Jul 1 2009;49(1):1-45.

Mylotte JM, McDermott C, Spooner JA. Prospective study of 114 consecutive episodes of *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Rev Infect Dis* 1987; 9(5):891-907).

Mylotte JM, Tayara A. *Staphylococcus aureus* bacteremia: predictors of 30-day mortality in a large cohort. *Clin Infect Dis* 2000; 31(5):1170-4

Naber CK, Baddour LM, Giamarellos-Bourboulis EJ, et al. Clinical consensus conference: survey on Gram-positive bloodstream infections with a focus on *Staphylococcus aureus*. *Clin Infect Dis* 2009; 48 (suppl 4): S260–70.

Nadji G, Remadi JP, Coviaux F, Mirode AA, Brahim A, Enriquez-Sarano M, et al. Comparison of clinical and morphological characteristics of *Staphylococcus aureus* endocarditis with endocarditis caused by other pathogens. *Heart* 2005; 91(7):932-7.

- National** Nosocomial Infections Surveillance System. National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) System Report, data summary from January 1992 through June 2004, issued October 2004. *Am J Infect Control* 2004; 32:470.
- Pintado V**, Meseguer MA, Fortun J, Cobo J, Navas E, Quereda C, et al. Clinical study of 44 cases of *Staphylococcus aureus* meningitis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2002; 21(12):864-8.
- Pittet D**, Nosocomial bloodstream infection in critically ill patients. Excess length of stay, extra costs, and attributable mortality. *JAMA*. 1994 May 25; 271(20):1598-601
- Richet H**, Hubert B, Nitemberg G, et al. Prospective multicenter study of vascular-catheter-related complications and risk factors for positive central-catheter cultures in intensive care unit patients. *J Clin Microbiol*. Nov 1990; 28(11):2520-5.
- Ringberg H**, Thoren A, Lilja B. Metastatic complications of *Staphylococcus aureus* septicemia. To seek is to find. *Infection* 2000; 28(3):132-6.
- Rubin RJ**, Harrington CA, Poon A, Dietrich K, Greene JA, Moiduddin A. The economic impact of *Staphylococcus aureus* infection in New York City hospitals. *Emerg Infect Dis* 1999; 5(1):9-17.
- Sader HS**, Streit JM, Fritsche TR, Jones RN. Antimicrobial susceptibility of gram-positive bacteria isolated from European medical centres: results of the Daptomycin Surveillance Programme (2002-2004). *Clin Microbiol Infect* 2006; 12:844
- Sandiumenge A**, et al. Therapy of ventilator-associated pneumonia A patient-based approach based on the ten rules of "The Tarragona Strategy". *Intensive Care Med* (2003) 29:876–883
- Saravolatz LD**, Markowitz N, Arking L, et al. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. Epidemiologic observations during a community-acquired outbreak. *Ann Intern Med* 1982; 96:11
- Schneider-Lindner V**, Delaney JA, Dial S, et al. Antimicrobial drugs and community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, United Kingdom. *Emerg Infect Dis* 2007; 13:994
- Shah NP**, Reddy P, Paladino JA, McKinnon PS, Klepser ME, Pashos CL. Direct medical costs associated with using vancomycin in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections: an economic model. *Curr Med Res Opin*. 2004; 20(6):779-90

- Shorr** AF, Kunkel MJ, Kollef M. Linezolid versus vancomycin for Staphylococcus aureus bacteraemia: pooled analysis of randomized studies. *J Antimicrob Chemother* 2005; 56: 923–29.
- Siegman-Igra** Y, Reich P, Orni-Wasserlauf R, Schwartz D, Giladi M. The role of vancomycin in the persistence or recurrence of Staphylococcus aureus bacteraemia. *Scand J Infect Dis* 2005; 37: 572–78.
- Taylor** GD, Buchanan-Chell M, Kirkland T, McKenzie M, Wiens R. Bacteremic nosocomial pneumonia. A 7-year experience in one institution. *Chest* 1995; 108(3):786-8. 215
- T.Grace** Emori et al , *American Journal of Infection Control* Volume 19, Issue 1, February 1991, Pages 19–35
- Vallés** F, Anguita M, Escribano M. Guías de práctica clínica de la Sociedad Española de Cardiología en endocarditis. *Rev Esp Cardiol.* 2000; 53:1384-96. - Vol.53 Núm 10.
- Warren** DK, Zack JE, Elward AM, Cox MJ, Fraser VJ. Nosocomial primary bloodstream infections in intensive care unit patients in a nonteaching community medical center: a 21-month prospective study. *Clin Infect Dis* 2001; 33:1329–35.
- Watanakunakorn** C, Bacteremic Staphylococcus aureus pneumonia. *Scand J Infect Dis* 1987; 19(6):623-7.
- Willcox** PA, Rayner BL, Whitelaw DA. Community-acquired Staphylococcus aureus bacteraemia in patients who do not abuse intravenous drugs. *Qjm* 1998; 91(1):41-7.
- Wisplinghoff** et al, National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) system report, *Am J Infect Control* 2000; 28:429–48
- Wisplinghoff** et al, *Clinical Infectious Diseases* 2004; 39:309–17.
- Yzerman** EP, Boelens HA, Tjhie JH, Kluytmans JA, Mouton JW, Verbrugh HA. Delta APACHE II for predicting course and outcome of nosocomial Staphylococcus aureus bacteremia and its relation to host defense. *J Infect Dis.* 1996; 173:914-919.

ANEXO 1

Formato numero.....

Prevalencia de *Staphylococo aureus* en los hemocultivos tomados en la unidad de cuidado intensivo de adultos del Hospital Universitario San Jorge del 1 de enero de 2009 al 30 de junio de 2011

1. Nombre _____ 2. CC _____
3. Genero 1. M - 2. F () 4. Edad _____ 5. Procedencia 1=urbana, 2=rural ()
6. Clasificación Socioeconómica 1=estrato 1, 2= estrato 2, 3= estrato 3, 4= estrato 4, 5=estrato 5, 6=estrato 6 ()
7. Régimen de seguridad social 1= Subsidiado, 2= Contributivo, 3= Vinculado ()
8. Fecha de ingreso _____ 9. Fecha de toma de la muestra _____
10. Antibióticos previos por mas de 48 horas 1=si, 2=no () 11. Infección nosocomial 1=si, 2= no ()
12. Catéter central al momento de toma de hemocultivo positivo 1=si, 2=no ()
13. Número de cultivos positivos: _____
14. Ha estado en sitios de cuidado de salud por 48 horas o más. 1= Si, 2 =No ()
15. Diagnostico de falla renal crónica 1= si, 2=no ()
16. Recibe terapia de remplazo renal 1= Hemodiálisis, 2= Diálisis peritoneal, 3= No recibe ()
17. Criterios de SRIS al momento de hemocultivo positivo.

Signos	1: si	2: no	Signos	1: si	2: no
1=Temperatura inferior a 36			5=Bandas mayor a 10%		
2=Temperatura mayor a 38			6=Frecuencia respiratoria mayor a 20		
3=Leucocitos menor a 4.0000			7=PaCO2 menor a 32		
4=Leucocitos mayor a 12.000			8=Frecuencia cardiaca mayor a 90		

18. Complicaciones

Complicación	1:si	2:no	Complicación	1:si	2:no
1=Infección de prótesis			2=Osteomielitis		
3=Artritis séptica			4=Tromboflebitis		
5=Infección SNC			6=Embolismo pulmonar		
7=Infección tejidos blandos			8=Endocarditis		

19. Mortalidad

Muerto	1:si	2:no
1=En UCI		
2=En hospitalización		

20. Fue el deceso debido a choque séptico por Estafilococo

1= si, 2= no. ()

De no ser especifique la causa.

21. Tipo de estafilococo aureus: 1=Meticilino sensible, 2=Meticilino resistente ()

22. De ser Meticilinoresistente, especifique MIC para Vancomicina _____

23. APACHE II al momento de ingreso a UCI.

24. Diagnósticos: _____

OBSERVACIONES:

NOMBRE DE QUIEN DILIGENCIÓ EL FORMATO
