

**UNIVERSIDAD MILITAR NUEVA GRANADA  
FACULTAD DE MEDICINA  
PROGRAMA DE MEDICINA INTERNA**

**TRABAJO DE GRADO**

**CARACTERIZACION DE LAS BACTEREMIAS POR STAFILOCOCO AUREUS  
EN EL HOSPITAL MILITAR CENTRAL EN POBLACION MILITAR**

FRANK LEANDRO CORTES GÓMEZ MD. RESIDENTE 3 AÑO MEDICINA INTERNA

ASESOR TEMATICO

CARLOS ALBERTO MORALES PERTUZ. MD. INTERNISTA

CARLOS EDUARDO PEREZ DIAZ. MD. ESPECIALISTA EN PATOLOGIA INFECCIOSA.  
ESPECIALISTA EN MEDICINA TROPICAL.

**CODIGO 02-2012-13**

**SERVICIO DE INFECTOLOGIA  
HOSPITAL MILITAR CENTRAL**

**AÑO 2014**

**INVESTIGADOR**

**Nombres y Apellidos: Frank Leandro Cortes Gómez**  
**Residente de 2 año de Medicina Interna**  
**Correo Electrónico: franklcortes@hotmail.com**  
**Tel/fax: 3133934146**

**Asesor tematico**

**Nombres y Apellidos: CARLOS ALBERTO MORALES PERTUZ**  
**MÉDICO INTERNISTA ADSCRITO AL GRUPO DE INFECTOLOGIA HOMIC –**  
**Correo electrónico: carlosmpert@gmail.com**  
**Tel/fax: 4607047-3853311.**

## 1. TABLA DE CONTENIDO

RESUMEN	4
MARCO TEORICO	5
CARACTERISTICAS MICROBIOLÓGICAS	5
FACTORES DE VIRUENCIA	5
ENZIMAS SECRETADAS Y HEMOLISINAS	6
TOXINAS	6
SUPERANTIGENOS	7
ENTEROTOXINAS	8
Estafilococo aureus meticilino resistente adquirido en la comunidad	8
CA-MRSA	
FACTORES PEDISPONENTES	10
FASCITIZ NECROTIZANTE	12
INFECCIONES PROFUNDAS	13
NEUMONIA ADQUIRIDA EN LA COMUNIDAD	13
TRATAMIENTO	14
RECOMENDACIONES DE MANEJO ACTUAL GUÍAS IDSA 2011	15
IDENTIFICACION Y FORMULACION DEL PROBLEMA	20
JUSTIFICACION	21
OBJETIVOS E HIPOTESIS	22
METODOLOGIA	23
PLAN DE ANALISIS	24
ASPECTOS ETICOS	25
PRESENTACION DE LOS INVESTIGADORES	26
RESUMEN DEL ESTUDIO	27
PRESENTACION DEL ESTUDIO	28
MATERIALES Y METODOS	34
RESULTADOS	38
DISCUSION	42
CONCLUSIONES	44
BIBLIOGRAFIA	45

## **2. RESUMEN**

Las enfermedades producidas por el estafilococo aureus generan gran morbimortalidad en la población general así como en el ambiente hospitalario. A este respecto es de particular interés aquellas producidas por subtipos especialmente virulentos tales como aquellos aislamientos comunitarios resistentes a la meticilina (MRSA- por sus siglas en inglés), y de cepas sensibles a la meticilina con factores de virulencia comunes a los anteriormente mencionados son una amenaza creciente para la población en general. Existen factores de riesgo identificados que se relacionan con la posibilidad de presentar infecciones graves por dichos gérmenes tales como neumonía y bacteriemia, entre los cuales es de importancia capital la convivencia en condiciones de hacinamiento y el combate cuerpo a cuerpo, propios del personal militar. Por lo que se decidió realizar la caracterización de los pacientes con bacteremias por MRSA en la población atendida en el Hospital Militar Central por ser este el hospital de referencia para la población militar, sus beneficiarios, pensionados de las FFMM y de esta manera sirvan como un referente de posteriores estudios y para la generación de políticas para su prevención en base a la evidencia actual.

### 3. FUNDAMENTO TEÓRICO

Se realizó la búsqueda sistemática en la literatura existente por Pub Med, Mdconsult, Uptodate con los términos " *S. aureus* ", " estafilococo ", " resistente a la meticilina ", " neumonía adquirida en la comunidad ", " neumonía ", " neumonía necrotizante ", " sepsis " y " síndrome de shock tóxico, entre los años 2006 a 2012. Se incluyeron estudios basados en la población, informes de casos, series de casos, cohortes, casos y controles, estudios transversales, ensayos controlados aleatorizados, guías de la práctica clínica, meta análisis, y libros de texto de Infectología. Excluyendo los artículos de estudios en animales

#### **Estafilococo aureus**

##### **Características microbiológicas<sup>3</sup>**

La infección por estafilococo aureus se caracteriza por ser altamente oportunista y comúnmente aislado en infecciones piel y tejidos blandos e invasivas en los hospitales <sup>4,7</sup>. Valiéndose de factores de virulencia que le permiten la adherencia y la invasión de los tejidos del huésped y de su capacidad para evadir el sistema inmune producción de toxinas que inducen la gran mayoría de los síndromes sépticos <sup>7</sup>.

Habitante normal de la piel y colonizador de la mucosa nasal inguinal y axilas

Tienen una amplia gama de infecciones que puede producir desde las superficiales de tejidos blandos a las más profundas y severas.

Altamente efectivo en la producción de enfermedad a través adhesinas, toxinas (A, B, C, D, Exfoliativa), hemolisinas, entero toxinas, metaloproteasas, coagulasas entre otras que le confieren la capacidad de producir infección de manera distante al sitio de entrada.

Gran positivo anaerobio facultativo productor de catalasa. Exitoso habitante de a piel de los mamíferos.

Existen distintas variantes morfológicas como la variante de pequeñas colonias que es mas frecuente en los casos de portadores y en la fibrosis quística donde por la mutación del gen de timidina importan sustratos inhibidos por el uso de trimetropin sulfa.

#### **Factores de virulencia**

Posee factores reguladores del crecimiento en condiciones de baja densidad de colonización (fase exponencial baja) que le permiten mantener las condiciones de crecimiento, así como factores de virulencia como

**Biofilm:** es una estructura proteica que crea un andamiaje para el crecimiento bacteriano de bacterias durmientes o tolerantes a los antibióticos.

**Capsula:** proteínas capsulares tipo 5 y 8 que son antifagocíticas

**Adhesinas:** proteínas de superficie que reconocen los fragmentos proteínicos c terminal donde se anclan

**Ácidos lipoteicoicos:** implicados en adherencia al epitelio nasal, en la respuesta inflamatoria al s. aureus y en la resistencia a las respuesta inmune

**Péptido glicano:** estructura gruesa común a los gran positivos, es el blanco ara la acción de b-lactamicos y de glicopeptidos por lo que su variación genética le confiere resistencia a los antibióticos

### **Enzimas secretadas y hemolisinas**

**Hemolisinas:** producen poros en las líticos en las membranas celulares de glóbulos rojos, glóbulos blancos (leucocidinas), y son importantes en endocarditis bacteriana

**Toxina o leucocidina de Pantón Valentine:** descrita en 1932 como una hemolisina que esta codificada en un fago trasferible. Incidencia de solo 2% en los aislamientos adquiridos en hospitales (HA-MRSA) y hasta 100% de los adquiridos en la comunidad (CA-MRSA). Asociada con infecciones de tejidos blandos y neumonía necrotizante. Menos frecuente en osteomielitis, septicemia y endocarditis

La infección por estafilococo aureus es una de las mas frecuentes en las infecciones adquiridas en la comunidad siendo aquellas por s.aureus metililino resistente CA-MRSA es una de las principales causa de infecciones nosocomiales en el mundo <sup>1, 2</sup> Siendo este uno de los principales aislamientos en infecciones nosocomiales, alcanzando un 50% y hasta un 25 en estadísticas de Europa, siendo distintas las estrategias para su control como el control de los reservorios y vías de trasmision<sup>1, 2</sup>

Siendo las infecciones por estafilococo aureus adquiridas en la comunidad con factores de virulencia específicos como PVL (Pantón-Valentine leucocidina), que produce las que pueden desempeñar un papel importante en las infecciones mas severas como fascitis necrotizante, neumonía adquirida en la comunidad <sup>1,2</sup>. Reemplazando en muchas ocasiones a las cepas de los hospitales. Así mismo el PVL o llamada también citotoxina dermonecrótica se asocia a la presentación de forúnculos con apariencia necrótica <sup>2, 4,13</sup>

Sin embargo el conocimiento del comportamiento, de los factores de virulencia y de las medidas de control de pacientes asintomáticos, la búsqueda activa de portadores ha logrado disminuir la incidencia de la infección por estafilococo aureus y aquellas por el temido metililino resistente. <sup>2</sup>

La importancia de la infección por estafilococo aureus radica en aquellas formas de MRSA que se asocian e peores desenlaces entre los síndromes mas frecuentes están la bacteriemia (75,2%), la neumonía (13,3%), celulitis (9,7%), osteomielitis (7,5%), endocarditis (6,3%), y el shock séptico (4,3%).<sup>13</sup>

Infecciones recurrentes en casos de endocarditis que alcanzan tasas de hasta 20% Y la mortalidad asociada con el diagnostico: shock séptico (55,6%) y neumonía (32,4%), celulitis (6,1%) bacteriemia (10,2%), endocarditis (19,3%).<sup>13, 15</sup>

**Toxina Exfoliativa:** es una proteasa contra desmogleina 1 que es importante para la adherencia de los queratinocitos, causante del síndrome de piel escaldada por estafilococo, o síndrome de Ritter, más común en menores de 1 año por la producción de toxina exfoliativa A (ETA) o B (ETB), con genes presentes en plásmido o en fago, produce lesiones en el estrato granulosos de la piel con la presencia de ampollas a quemaduras con dos formas una localizada y una generalizada con piel que se separa fácilmente del estrato granuloso y con ampollas de líquido claro. Las sepsis se pueden encontrar como colonizadoras en mucosa nasal del personal de salud, siendo más frecuentes en el caso de HA-MRSA que para CA-MRSA.<sup>2</sup>

La mortalidad en adultos alcanza el 50%

**Superantígenos** tienen la característica de interactuar de manera negativa con el sistema inmune produciendo su hiperactivación, y permitiendo escapar al sistema inmune. Entre ellos están:

### **Síndrome de choque tóxico por toxina 1 y enterotoxina estafilocócica**

Son un grupo de exotoxinas pirógenas de hasta 15 clases distintas, no activan el sistema inmune de manera clásica (unión célula presentadora y LT), produce su unión al estar pegado al MHC II, y activa de manera masiva los linfocitos hasta 20% del pool lo que genera una respuesta masiva, citoquinas produciendo choque, fuga endotelial, choque hemodinámico, fallo multiorgánico, y muerte

**Síndrome de choque tóxico** producido por sepsis por la toxina TSST-1, es de dos tipos menstrual y no menstrual, el primero por el uso de tampones, la TSST-1 es un tipo de superantígeno con factor de regulación que requiere de condiciones para su expresión: un elevado nivel de proteínas, un pH relativamente neutro (6,5 a 8); una elevada presión parcial de CO<sub>2</sub>, y 4, una elevada presión parcial de O<sub>2</sub> todas presentes por el uso de tampones causando traslocación bacteriana y paso de la toxina a la mucosa pero con hemocultivos negativos puede causar fiebre alta, síndrome de fuga capilar con hipotensión e hipoalbuminemia, edema sin fovea generalizada, y una erupción morbiliforme, seguido de descamación después de unos días.

No menstrual por la colonización de heridas con la característica que los tejidos afectados a menudo carecen de respuesta inflamatoria. Secundario a la falta de migración de macrófagos. Pulmón (asociadas a la influenza), mucosa o cutánea (síndrome recalcitrante descamativa en los pacientes con SIDA), diafragmas anticonceptivos, y los catéteres de diálisis crónica en pacientes sometidos a diálisis peritoneal. Se diferencia del síndrome de choque por estreptococo en que este último tiende a asociarse a infecciones como erisipela y a fascitis necrotizante el cual tiene una mortalidad del hasta 50% mientras que el primero puede llegar a ser apenas del 5%.<sup>13</sup>

En el caso de las celulitis no purulenta en ocasiones se excluyen de los estudios ya que estas pueden ser causadas hasta en un 50% por estreptococos caso en el que se prefiere el uso de clindamicina con espectro para estafilococos y estreptococos, y evitar el trimetropin sulfametoxazol por la resistencia por partes de estos últimos<sup>6</sup>

El tratamiento consiste en la eliminación del agente causal con el tratamiento con antibióticos y el drenaje apropiado de los tejidos afectados, líquidos intravenosos y

vasopresores. Evitar el uso de tampones y prevenir la colonización estafilocócica de la herida y de la mucosa. En el caso del transporte nasal, esto se consigue con la aplicación tópica de agentes antibacterianos tales como mupirocina. En el caso de colonización extranasal, cuerpo adicional completo lavado con antisépticos tales como clorhexidina. Para el personal de la salud se recomienda el uso de medidas básicas como el lavado de manos y el uso de batas y guantes en todos los pacientes <sup>6</sup>

En muchos casos adquiridos en la comunidad los pacientes refieren el contacto con personas con una infección similar hasta en un 18%. <sup>6</sup>

En aquellas infecciones en piel no complicadas pese a presentar factores de riesgo se puede observar adecuada respuesta al manejo con betalactámicos y el drenaje por ejemplo de los forúnculos sobreinfectados, sin el establecimiento de terapia antibiótica con acción contra CA-MRSA <sup>6</sup>

**Enterotoxinas:** conocidas hasta 15 producen cuadros gastrointestinales por intoxicación alimentaria con emesis y diarrea, las toxinas son termoestables y no se desnaturalizan al calor. El cuadro es temprano afebril, auto resolutivo con malestar general, náuseas, vómitos, dolor abdominal, y diarrea la cual puede ser de alto gasto requiriendo la consulta al servicio de urgencias

## **STAFILOCOCO AUREUS METICILINO RESISTENTE ADQUIRIDO EN LA COMUNIDAD CA-MRSA**

La resistencia a la meticilina en Estafilococo aureus se define como una concentración inhibitoria mínima (CIM)  $\geq 4$  mcg / ml para la oxacilina lo cual también se asocia a resistencia a otros betalactámicos.

Se define como aquellas infecciones por estafilococo aureus en pacientes provenientes de la comunidad sin factores de riesgo para las cepas adquiridas en el ambiente hospitalario (*tabla 1*) y que tienen características microbiológicas que las hacen distintas. Siendo CA-MRSA apto para la propagación en las comunidades, es virulento, y es a menudo resistente a múltiples antibióticos. <sup>1,2</sup>

De los estudios de prevalencia de la infección invasiva por MRSA se ha podido establecer que las mismas tienen la incidencia más alta en población procedente de la comunidad aproximadamente del 70%, más frecuentes en poblaciones con factores de riesgo <sup>13</sup>

Sin embargo se ha encontrado que muchos de los pacientes con infecciones adquiridas en la comunidad vs las adquiridas en el ambiente hospitalario son los antecedentes de hospitalización (76,6% y 57,7%, respectivamente), antecedentes de cirugía (37,0% y 37,6%), habitar en unidades de cuidado médico (38,5% y 21,9%), y infección o colonización por MRSA (30,3% y 17,4%). <sup>13</sup>

Comúnmente asociado con infecciones leves de la piel y tejidos blandos, forúnculos

El CA-MRSA también puede ser causante de infecciones invasivas como fascitis necrotizante, piomiositis, infecciones osteoarticulares, y la neumonía extrahospitalaria. <sup>1,7</sup>

Sin embargo se debe considerar en casos de enfermedad invasiva grave como artritis séptica, osteomielitis, piomiositis, fascitis necrotizante, neumonía necrotizante, la infección por CA-MRSA que de HA-MRSA <sup>1,2,5, 13</sup>

En un reporte de casos en el que se tomaron los aislamientos del 8 al 20% de los aislamientos no tienen factores de riesgo tradicionales y hasta un 70% son infecciones en **piel** y un 8% infección invasiva por CA-MRSA. <sup>5</sup>, por lo que se debe considerar el inicio de tratamiento antibiótico empírico para aquellos pacientes sin aislamiento al momento de su ingreso al servicio de urgencias, con factores de riesgo para infección por CA-MRSA ya que hasta un 50% de los mismo pueden ser resistentes a los antibiótico generalmente usados <sup>6</sup>.

Tabla 1

Factores de riesgo tradicionales para infección por *S. aureus* mecilino resistente

- Aislamiento de MRSA dos o más días después de la hospitalización
- Antecedentes de hospitalización
- Cirugía
- Diálisis
- Residencia en un centro de atención a largo plazo dentro de un año antes de la fecha del cultivo para MRSA-cultura
- La presencia de un catéter permanente o percutánea dispositivo médico (por ejemplo, tubo de traqueotomía, tubo de gastrostomía, o catéter Foley) en el momento de la cultura, o aislamiento previo de MRSA.

Methicillin-resistant Staphylococcus aureus disease in three communities. N Engl J Med 2005; 352:1436; and Moran GJ, Krishnadasan A, Gorwitz RJ, et al.

**Resistencia a meticilina:** codificada por el gen *mecA* ubicado en un casete o isla genética llamado SCCmec (cromosoma estafilocócico mec) que codifica resistencia a todos los antibióticos beta-lactámicos

Existe de varios tipos:

- HA-MRSA SCCmec tipos I, II y III (III asociado a resistencia a otros antibióticos no betalactámicos)
- CA-MRSA SCCmec IV y V Así,(IV codifica para resistencia a meticilina) tiende a ser susceptible a antibióticos no-beta-lactámicos, tales como clindamicina, trimetropin-sulfametoxazol, tetraciclinas y clindamicina <sup>2,6</sup>, con adecuada respuesta aunque con reportes en la literatura de creciente aumento de la resistencia a estos antibióticos principalmente con rifampicina así como la los macrólidos, con resistencia inducible a clindamicina en aquellos aislamientos resistentes a macrólidos <sup>6</sup>.

CA-MRSA tiene un alto porcentaje de cepas portadoras de genes de leucocidina de Pantón-Valentine (PVL)<sup>1, 2,3</sup>, combinado con otras exotoxinas aumenta la virulencia, asociándose su presencia con infecciones invasivas y peores desenlaces, como en el caso de neumonía adquirida en la comunidad por CA-MRSA <sup>6,7,13</sup>

A diferencia de HA-MRSA, que se considera un patógeno oportunista, CA-MRSA causa infecciones en huéspedes sanos, predominantemente jóvenes que no tienen comorbilidades predisponentes<sup>2</sup>.

Para CA-MRSA que han establecido factores de riesgo para infección como son la colonización de zonas como ingle y axilas así como la presencia fómites como toallas y equipo deportivo.

Existen además factores de riesgo identificados para la infección por CA-MRSA cuadro 2  
1.5

**Los factores de riesgo asociados para infección por estafilococo aureus meticilino resistente adquirido en la comunidad y grupos de riesgo en los que grupos de infección han sido reportada**

Tipo de infección inicia como forúnculo  
Personas que viven con un caso confirmado  
presos en cárceles  
reclutas militares  
niños que asisten a guarderías  
participantes en deportes de contacto (por ejemplo, el fútbol americano, esgrima)  
de los habitantes urbanos que viven bajo el nivel socioeconómico en condiciones de hacinamiento  
receptores de tatuajes  
sin hogar jóvenes  
hombres que tienen relaciones sexuales con hombres  
individuos infectados con VIH  
embarazadas y las mujeres después del parto  
saludable recién nacidos  
afroamericanos  
islas del Pacífico  
Nativo Americanos

Community-Associated Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus Thomas R. Wallin, MDa, H. Gene Hern, MDb,Bradley W. Frazee, MDb,\* Emerg Med Clin N Am. 26 (2008) 431–455

### **Infecciones en piel y tejidos blandos**

Son las más frecuentes asociadas con la infección por MRSA con estadísticas que están entre el 77 y el 96% para CA-MRSA <sup>2,6</sup>. Con aumento en la incidencia de casos que ingresan a los servicios de urgencias procedentes de la comunidad. <sup>5,13</sup>

Siendo las formas más frecuentes de infección:

Forúnculos, abscesos superficiales de piel procedentes de folículos de cabello infectado, foliculitis, impétigo, celulitis, ántrax, paroniquia, profundas abscesos subcutáneos y fascitis necrotizante. *Figura 1.*<sup>2</sup>

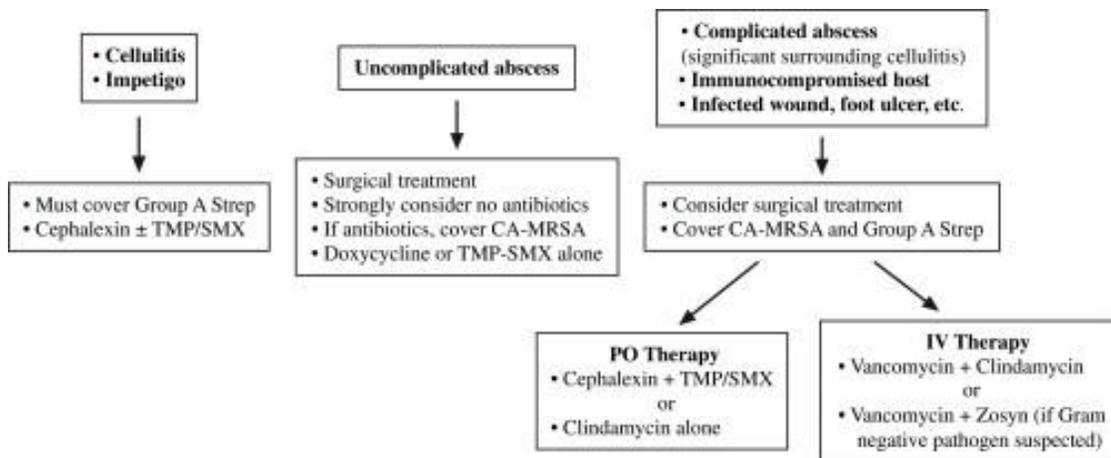
La necrosis localizada es una de las presentaciones más sospechosas en las que los pacientes pueden referir picaduras por arañas.

El diagnóstico se hace sobre la base de las características clínicas de la infección principalmente cuando esta es superficial y no complicada con abscesos, caso en el que se sugiere el drenaje como manejo de la lesión y en el que no se recomienda la toma de cultivos, dado que los mismos no generarán cambios en la terapéutica y solo se indican en caso de pacientes inmunocomprometidos y en abscesos complicados los cuales están acompañados por fiebre, linfangitis o celulitis importante circundante, y no se recomienda el hisopado nasal <sup>2</sup>.



Figura. 1 Típicas infecciones de piel y tejidos blandos de estafilococo *aureus* metilino resistente adquirido en la comunidad. (A) forúnculo en una pierna afeitada. (B) La foliculitis de la muñeca. (C, D) forúnculos etapa tardía que demuestran necrosis focal y alrededor hiperemia

Tratamiento *figura 2*



Clínicas de Enfermedades Infecciosas de América del Norte - Volumen 25, número 1 (marzo de 2011) El control de estafilococo aureus resistente a meticilina

1. Drenaje y cubrimiento de las lesiones pustulosas y abscesos, para los primeros se considera que el manejo de las infecciones superficiales en piel no requieren tratamiento antibiótico comprado con placebo las tasas de curación son similares, lo cual se puso en evidencia en un estudio de 166 pacientes con infecciones no complicadas en piel para recibir cefalexina y placebo con drenaje de los abscesos encontrando tasas de curación similares 84.1% vs 90% de los cuales 87,8% de los aislamientos eran MRSA, el 93% de los cuales fueron positivos para Panton-Valentine leucocidina <sup>6, 14</sup>
2. Uso de antibióticos adicional al manejo de drenaje en caso de:
  - abscesos complicados
  - enfermedad rápidamente progresiva o grave
  - Absceso con diámetro superior a 5 cm
  - condiciones de comorbilidad o la supresión inmune
  - Incapacidad para vaciar completamente la cavidad del absceso
  - Extremos de edad
3. Pacientes que requieren hospitalización por infecciones graves o complicadas de primera línea vancomicina combinado con clindamicina altamente activo contra el grupo A *Streptococcus*, cubre anaerobios encontrados en abscesos, y puede detener la producción de exotoxina. No se recomienda como monoterapia por el riesgo de resistencia inducible

### **Fascitis necrotizante por estafilococo aureus meticilino resistente**

Complicación rara pero progresiva y mortal sin tratamiento. Mas común en poblaciones con factores de riesgo para CA-MRSA generalmente es polimicrobiana. <sup>13</sup>

Requiere de desbridamiento quirúrgico inmediato, antibióticos de amplio espectro, que incluye generalmente clindamicina para reducir la producción de toxinas bacterianas.

La adición de vancomicina se recomienda en los casos que se producen en usuarios de drogas por vía intravenosa y en comunidades con una alta prevalencia de CA-MRSA <sup>2,4</sup>

## **Infecciones profundas**

Incluyen artritis séptica, osteomielitis y piomiositis y son menos frecuentes

Piomiositis: produce la formación de abscesos intramusculares, secundarias la trauma muscular previo y la siembra hematogena de los mismos mas frecuente en pelvis y miembros inferiores. Su curso es indolente de 1 a 3 semanas tiempo en el que se crean abscesos con paciente toxico y muy sintomático y puede ser mortal sin tratamiento

*S aureus* es el microorganismo causal en el 75% y el 95% de los casos siendo los factores de riesgo la diabetes, la inmunosupresión entre ellos el SIDA y la diálisis

Los síntomas son inespecíficos similares a los del trauma y las rhabdomiolisis se diferencian en la poca elevación de la CK. El método dx más sensible es la RMN

La artritis séptica y osteomielitis: son secundarias a la siembra hematogena en una articulación anormal en pacientes con factores de riesgo como daño de prótesis articular, o artrosis, enfermedad articular reumatológicas, y la inmunosupresión *S aureus* es el patógeno más común, representando 44 % de los casos.

Mortalidad del 7% al 18%. Pérdida de la función articular en 27% a 46%.

Las vías de infección pueden ser directa o hematogena

El diagnostico se hace por la clínica, punción y cultivo

El criterio dx es de 50,000 glóbulos blancos por cc en el líquido articular siendo este valor muy alto. Se prefiere el uso e cultivo altamente sensible y específico.

Los hemocultivos solo son positivos en un 30% de los casos

Los cambios radiológicos se ven solo hasta 2 semanas después por lo que se prefiere el uso de RMN altamente sensible y específica

## **La neumonía adquirida en la comunidad**

Estafilococo aureus CA-MRSA constituye un 25% de todas las infecciones adquirida en la comunidad en estudios realizados en estados unidos en pacientes que consultan a los servicios de urgencias <sup>5</sup> no hay datos de la incidencia en nuestro medio. Y en el caso de la neumonía las tasas de detección son tan bajas y variables como entre 2 y 10% por la poca costumbre realizar hisopados, cultivos y asilamientos microbiológicos.<sup>8</sup>

Siendo las tasas de mortalidad altas relacionadas con aquellas con presentaciones severas asociadas con choque séptico (55.6%) neumonía (32.4%) que las infecciones relacionadas con CA-MRSA (6.2–19.3%).<sup>8, 13</sup>

Causa de 10% de las neumonías adquiridas en la comunidad <sup>8</sup>. Sin embargo la incidencia no es exacta por la falta de cultivos frecuentes, así como desde la vacunación para neumococo disminuyo su incidencia con el aumento de las infecciones invasivas por CA-MRSA, en pacientes de edades extremas, asociado a bajas condiciones de higiene y pobreza <sup>5,8,13</sup>

MRSA es una causa importante de neumonía adquirida en el ámbito de la salud y asociada al ventilador, siendo l causa más común de neumonía Nosocomial del HA-MRSA hasta en un 25% de los casos <sup>5, 6,8</sup>.

La NAC por CA-MRSA se define como enfermedad compatible (fiebre, tos y expectoración purulenta), más una radiografía de tórax con opacidades nuevas o progresivos, consolidación, con o sin derrame. En el que se cultivó MRSA en el esputo o sangre menos

de 48h después de su ingreso, y sin factores de riesgo como son: hospitalización reciente, la cirugía, diálisis, vivir en centros de cuidado crónico por al menos 1 año, catéteres permanentes o dispositivos percutáneos.

Mientras que en el caso de la NAC el germen más frecuente es CA-MRSA aumentando su incidencia de la misma manera que aumenta la de las infecciones de piel y tejidos blandos. Causando infecciones cada vez más severas.

Se ha encontrado además la frecuencia alta de infección respiratoria por influenza de manera concomitante de entre 21 a 41%<sup>8</sup>

LA NAC causada por CA-MRSA se presenta frecuentemente con hemoptisis y evidencia radiográfica de necrosis y una tasa de mortalidad muy alta.

Todo paciente a quien a su ingreso se documente neumonía aguda con lesiones cavitadas sin factores de riesgo para broncoaspiración deben hacer pensar en neumonía por CA-MRSA.<sup>8</sup>

Factores de virulencia como la PVL positiva se han encontrado en asociación a neumonías severas, en pacientes jóvenes sin factores de riesgo con PVL positivo y neumonía necrotizante. Siendo los efectos del PVL en los neutrófilos los causantes de necrosis, hemoptisis y leucopenia. Liberación de PVL provoca la quimiotaxis de neutrófilos, la activación y liberación de elementos citotóxicos, lo que resulta en el daño tisular local y lisis de neutrófilos.<sup>4,13</sup>

Se han encontrado características similares a los pacientes que presentan mortalidad por neumonía por estafilococo aureus meticilino resistente como son:

Falla multiorgánico, leucopenia, ingreso a UCI, la ventilación mecánica, shock, SDRA, síntomas similares a la gripe, y CID.<sup>8</sup>

En todo paciente con neumonía grave adquirida en la comunidad con factores de riesgo para CA-MRSA deben recibir terapia empírica de acuerdo a las recomendaciones actuales, (ver recomendaciones de tratamiento de la IDSA).<sup>6</sup>

## **Tratamiento**

Se recomienda el inicio temprano de tratamiento antibiótico empírico, y basar los cambios en los resultados de cultivos de esputo y gran en el cual se pueden identificar racimos de cocos gran positivos y hemocultivos.

Se recomienda el inicio de vancomicina sin embargo existe controversia por el hecho de la baja concentración en tejido pulmonar y el espacio alveolar en comparación con linezolid con el cual después del fracaso con vancomicina se genera mejoría

Linezolid y clindamicina reducen la producción PVL, mientras que la vancomicina no tiene efecto sobre la síntesis de proteínas

Por otro lado, linezolid es mucho más caro que la vancomicina y se ha asociado con efectos adversos graves, tales como la mielosupresión y el síndrome de la serotonina.

## **Vancomicina**

El estafilococo aureus es la principal causa de neumonía asociada al cuidado de la salud, neumonía Nosocomial y neumonía asociada al ventilador.

## **Daptomicina**

Se utiliza como tratamiento de elección en las infecciones graves por MRSA, sin embargo se asocia la resistencia in vitro a la vancomicina con disminución de la susceptibilidad a Daptomicina en aislamientos de MRSA con MIC entre 4-6 (sensibilidad intermedia) entre 15 y 38%. Sin embargo los estudios presentan limitaciones dado que las sepas se pierden con el almacenamiento y en vivo no se conoce si esta susceptibilidad a la Daptomicina se pierde con el fracaso con el tratamiento con vancomicina, identificándose hasta el momento mutaciones puntuales que generan este tipo de resistencia cruzada. Sin embargo se deben seguir las recomendaciones de tratamiento en las infecciones por MRSA hasta que se realicen más estudios al respecto. Se debe sospechar la resistencia en todo caso de aislamiento de MRSA con bacteriemia persistente durante el curso de tratamiento<sup>7,9, 10, 11</sup>

## RECOMENDACIONES DE MANEJO ACTUAL

### Guías IDSA 2011<sup>7</sup>

- Para forúnculos y abscesos no complicados el drenaje es el tratamiento inicial **(A-II)**
- Tratamiento antibiótico se recomienda para los abscesos asociados a fiebre o extensa infección que compromete múltiples sitios o rápida progresión de la celulitis, signos o síntomas de enfermedad sistémica, comorbilidades asociadas o inmunosupresión, extremos de la vida, áreas de difícil drenaje (cara, manos, área genital), asociados a flebitis séptica, falta de respuesta a la incisión y al drenaje. **(A-III)**
- Para los paciente ambulatorios con celulitis no purulenta (exudativo o absceso), se recomienda tratamiento empírico para estreptococo b hemolítico (A-II). El rol de CA-MRA se desconoce. Sin embargo se recomienda el tratamiento empírico para los pacientes que no responden a los betalactámicos y en aquellos con toxicidad sistémica, se recomiendan 5 a 10 días de tratamiento empírico acuerdo a la respuesta
- Tratamiento empírico para pacientes ambulatorios con infecciones de piel y de tejidos blandos existen las siguientes opciones, clindamicina, trimetropin sulfametoxazol, **(A-II)**, doxiciclina **(a-II)**, linezolid **(A-II)**. Para dar espectro antibiótico para estreptococo y CA-MRSA, se recomienda clindamicina o trimetropin sulfametoxazol o una tetraciclina en combinación con una betalactámicos como amoxicilina o linezolid sola **(A-II)**
- El uso de rifampicina como tratamiento único de infecciones de tejidos blandos por estafilococo no se recomienda. **(A-III)**
- Para pacientes hospitalizados con infecciones en piel y tejidos blandos complicadas definidas como aquellas profundas, infecciones quirúrgicas, abscesos de gran tamaño, celulitis, y úlceras y quemaduras sobreinfectados, además del tratamiento quirúrgico y antibióticos de amplio espectro se debe considerar el uso de antibiótico terapia para CA-MRSA, con vancomicina (A-I), linezolid 600 mg VO o IV cada 12 horas (A-I), Daptomicina 4mg/kg/dosis iv una vez al día (A-I), telavancina 10/k/dosis Iv una vez al día(A-I), clindamicina 600 mg iv cada 8 horas

(a-III). Se puede considerar a un betalactámico como las cefalosporinas (cefazolina) para celulitis no purulenta con modificación para espectro de CA-MRSA si no hay respuesta clínica (A-II). 7 a 14 días de terapia se recomiendan individualizando cada caso en particular.

- Se recomienda la toma de cultivos de abscesos y otras infecciones de piel y tejidos blandos purulentos en pacientes con terapia antibiótica,
- Manejo de las infecciones de piel y tejidos blandos recurrentes
- Se basa en las medidas de higiene personal y el cuidado de las heridas
- Mantener las heridas limpias y cubiertas
- Mantener buena higiene personal con lavado frecuente de manos con agua y jabón, gel sobre todo después de tocar a los pacientes infectados (A-III).
- No compartir objeto de cuidado personal
- En pacientes con SSTI recurrentes: limpiar las superficies de contacto con el paciente
- Descolonización:
- En pacientes con SSTI recurrentes a pesar de las medidas de higiene (C.III)
- Y si la remisión se produce entre los contactos cercanos a pesar de optimizar las medidas higiénicas.
- Con mupirocina 2 veces al día de 5 a 10 días.
- Tratamiento antibiótico oral se recomienda para el tratamiento de la infección activa solamente y no se recomienda de rutina para la desculturación (**A-III**). Un agente oral en combinación con rifampicina, si la cepa es susceptible, puede ser considerado para la desculturación si las infecciones de recurrir a pesar de las medidas anteriores (**CIII**)
- Cultivos de detección antes de la desculturación no se recomiendan rutinariamente si por lo menos una de las infecciones anteriores se documentó como debido a SAMR (**B-III**).

### ***Endocarditis infecciosa y bacteriemia, válvulas nativas***

- Para adultos con bacteriemia no complicada con hemocultivo sin endocarditis el seguimiento se hace cada 48 a 72 horas con hemocultivos de seguimiento hemocultivos con mejoría del cuadro a las 72 horas el manejo se hace con, vancomicina (**A-II**) o Daptomicina 6 mg / kg / dosis IV una vez al día (**AI**) durante al menos 2 semanas.
- Para bacteriemia complicada se utiliza de 4 a 6 semanas de tratamiento antibiótico (**B-III**).
- Endocarditis infecciosas se recomienda vancomicina (**A-II**) o Daptomicina 6 mg / kg / dosis IV una vez al día (**AI**) durante 6 semanas. (**B-III**). No se recomienda adicionar gentamicina o rifampicina a las endocarditis de válvulas nativas o bacteriemia en tratamiento con vancomicina (**A-II**).
- Se deben identificar otros posibles focos para ser eliminados (**A-II**).
- Se recomienda cultivos cada 2 a 4 días para verificar la desaparición de la bacteriemia (**A-II**).
- Se recomienda el eco TE para los pacientes con endocarditis infecciosas y bacteriemia (**A-II**). En la cual se identifican los pacientes susceptibles de manejo quirúrgico con válvulas con vegetaciones de gran tamaño (> 10 mm de diámetro),

la ocurrencia de  $\geq 1$  episodio embólico durante las 2 primeras semanas de tratamiento, la insuficiencia valvular severa, perforación o dehiscencia valvular, insuficiencia cardíaca descompensada, absceso o perivalvular miocardio, bloqueo cardíaco nueva o fiebres persistentes o bacteriemia están presentes **(A-II)**.

### ***Endocarditis infecciosa en válvula protésica***

- vancomicina más rifampicina 300 mg vo o iv cada 8 h durante al menos 6 semanas más gentamicina 1 mg / kg / dosis IV cada 8 h durante 2 semanas **(B-III)** .y evaluar la necesidad de manejo quirúrgico **(A-II)**.

### ***Neumonía***

- NAC en paciente hospitalizado con requerimiento de UCI, NAC con cavitación, empiema o necrosis del parénquima pulmonar se recomienda tratamiento empírico mientras se reportan los cultivos **(A-III)**.
- Neumonía asociada al cuidado de la salud (HA-MRSA) o NAC CA-MRSA, vancomicina **(A-II)** o linezolid 600 mg PO / IV dos veces al día **(A-II)** o clindamicina 600 mg PO / IV 3 veces al día **(B -III)**, de 7 a 21 días, mas drenaje si esta asociada a empiema

### ***Osteomielitis***

- Se basa en el desbridamiento y el drenaje de los tejidos blandos **(A-II)** .asociado a la terapia antibiótica con vancomicina IV **(B-II)** o Daptomicina 6 mg / kg / dosis IV una vez al día **(B-II)**.
- Tratamiento oral puede ser así: TMP-SMX 4 mg / kg / dosis dos veces al día en combinación con rifampicina 600 mg una vez al día **(B-II)**, linezolid 600 mg dos veces al día **(B -II)**, y clindamicina 600 mg cada 8 h **(B-III)**. Hasta completar el tiempo planeado de 8 semanas de tratamiento **(A-II)**. y hasta 1 a 3 meses adicionales con rifampicina, o TMP-SMX, doxiciclina -minociclina, clindamicina o una fluoroquinolona de acuerdo a la susceptibilidad de los cultivos **(C-III)**.
- Algunos recomiendan la adición de rifampicina 600 mg al día o 300-450 mg dos veces al día al esquema anterior **(B-III)**. siempre y cuando la bacteriemia halla sido tratada y los hemocultivos negativos
- La resonancia magnética con gadolinio es la técnica de imagen de elección, especialmente para la detección precoz de la osteomielitis y asociada a la infección de tejidos blandos **(A-II)**.
- La VSG y la PCR pueden ser utiles para el seguimiento de la respuesta al tratamiento **(B-III)**.

### ***Artritis séptica***

- Se debe realizar siempre drenaje o desbridamiento del espacio articular **(A-II)**. con un esquema de tratamiento como el de la osteomielitis por 3 a 4 semanas de tratamiento **(A-III)**.

### ***Relacionados con el dispositivo infecciones osteoarticulares***

- En caso de infección de prótesis articular agudo menor de 3 semanas se usa un esquema similar al de la osteomielitis más rifampicina 600 mg al día o 300-450 mg

PO dos veces al día durante 2 semanas, seguido de rifampicina más una fluoroquinolona, TMP-SMX, una tetraciclina o clindamicina durante 3 o 6 meses para las caderas y las rodillas, respectivamente **(A-II)** el desbridamiento y la remoción del dispositivo siempre que sea posible, se recomienda para los implantes inestables, infecciones de inicio tardío, o en aquellos con larga duración (> 3 semanas) de los síntomas **(A-II)** .

- Para implantes espinales menos de 30 días de la cirugía tratamiento antibiótico parenteral + oral de rifampicina **(B-II)** hasta que se ha producido la fusión vertebral. **(B-II)** Para infecciones tardías (> 30 días), se debe retirar el material protésico **(B- II)**. si este no se pudiera retirar se recomienda la terapia con antibióticos orales TMP-SMX, una tetraciclina, una fluoroquinolona + rifampicina **(B-III)**.

### ***Meningitis***

- Vancomicina por 2 semanas **(B-II)**. En algunos casos + rifampicina **(B-III)**. O linezolid 600 mg VO / IV dos veces al día **(B-II)** o TMP SMX-5 mg / kg / dosis IV cada 8 a 12 h **(C-III)**. en caso de válvula de derivación esta se debe retirar hasta que los cultivos sean negativos **(A-II)**.

### ***El absceso cerebral, empiema subdural, absceso epidural espinal***

- Se recomienda la evaluación neuroquirúrgica y el drenaje **(A-II)**. Más vancomicina durante 4-6 semanas **(B-II)**. Algunos recomiendan la adición de rifampicina 600 mg al día o 300-450 mg dos veces al día **(B-III)** .o linezolid 600 mg vo / IV dos veces al día **(B-II)** y TMP-SMX-5 mg / kg / dosis IV cada 8 a 12 h **(C-III)**.

### ***La trombosis séptica del seno cavernoso o seno venoso dural***

- Cirugía mas drenaje **(A-II)**. vancomicina durante 4-6 semanas **(B-II)**. Algunos recomiendan la adición de rifampicina 600 mg al día o 300-450 mg dos veces al día **(B-III)**. o linezolid 600 mg VO / IV dos veces al día **(B-II)** y TMP-SMX-5 mg / kg / dosis IV cada 8 a 12 h **(C-III)**.
- Ajuste de vancomicina
- vancomicina 15-20 mg / kg / dosis (peso real) cada 8-12 h, sin exceder de 2 g por dosis, se recomienda en pacientes con función renal normal **(B-III)**.
- Pacientes gravemente enfermos (por ejemplo, aquellos con sepsis, endocarditis meningitis, neumonía, o infecciosos) con sospecha de infección MRSA, una dosis de carga de 25 a 30 mg / kg (peso corporal real) puede ser considerado. Con una dosis de antihistamínico y en infusión de dos horas para evitar anafilaxis y el síndrome de hombre rojo **(C-III)**.
- No se recomiendan las infusiones continúan de vancomicina **(A-II)**.
- La respuesta a la terapia es clínica independiente de la MIC en el caso del uso de vancomicina y se debe usar una alternativa a la vancomicina en aislamientos con MIC mayor de 2 **(A-III)**.
- En caso de fracaso terapéutico se deben buscar otros focos persistentes **(A-III)**. y se deben considerar altas dosis de Daptomicina (10 mg / kg / día), si el aislado

es susceptible, en combinación con otro agente (por ejemplo, gentamicina 1 mg / kg IV cada 8 h, rifampicina 600 mg vo / IV diaria o 300-450 mg vo / IV dos veces al día, linezolid 600 mg VO / IV 2 veces al día o TMP-SMX 5 mg / kg IV dos veces al día, o un antibiótico beta-lactámicos **(B-III)**).

- Si hay resistencia a vancomicina o Daptomicina usar quinupristina-dalfopristina 7,5 mg / kg / dosis IV cada 8 h, TMP-SMX 5 mg / kg / dosis IV dos veces al día, linezolid 600 mg PO / IV dos veces diario, o telavancina 10 mg / kg / dosis IV una vez al día **(C-III)**. solos o combinados

#### **4. IDENTIFICACION Y FORMULACION DEL PROBLEMA.**

##### **PROBLEMA:**

La aparición creciente de infecciones principalmente bacteriemia por estafilococo aureus en personas sanas procedentes de la comunidad así como en paciente hospitalizados.

La aparición de resistencia bacteriana de las sepsis adquiridas en la comunidad.

Los factores de virulencia del germen y los factores predisponentes del paciente.

Estos puntos han sido estudiados en distintas partes del mundo y se ha podido determinar para distintas poblaciones los factores de riesgo, las características clínicas y el curso clínico de las mismas, así como los factores de virulencia y resistencia bacteriana comunes a cada cepa en una población o región.

Sin embargo no existen datos de nuestra población quienes al ser evaluados desde el conocimiento actual son una población particular en la que vale la pena caracterizar para en base a las recomendaciones actuales, establecer protocolos de manejo temprano empírico y la caracterización de las cepas que circulan en nuestro medio y nuestra población, siendo esta institución hospital de referencia para el subsistema de salud de las fuerzas militares.

## **5. JUSTIFICACIÓN**

El desenlace clínico de las infecciones por estafilococo aureus presenta un alto costo en morbimortalidad e impacto en incapacidad relativa o permanente en los individuos que padecen infecciones severas. Un factor de riesgo ampliamente conocido para el desarrollo de dichas infecciones son condiciones propias de las fuerzas militares, sin embargo existe un porcentaje apreciable (alrededor del 60%) de las infecciones bacteriemias en las cuales no es posible identificar uno de estos factores de riesgo. Siendo la población de nuestra institución susceptible a este tipo de infecciones se requiere su caracterización. Siendo este el primero en realizarse en la institución aporta conocimiento adicional sobre las características clínicas y epidemiológicas de la población para establecer protocolos de manejo

## **6. OBJETIVOS E HIPÓTESIS**

### **a. General**

Describir las características de las infecciones bacteriemias por estafilococo aureus tanto sensibles como resistentes a meticilina.

### **b. Específicos.**

Caracterizar los factores de riesgo asociados a la presencia de bacteriemia por estafilococo aureus en nuestra población.

Identificar en la casuística del HOMIC los pacientes que para nuestra institución fueron los que presentaron bacteremia por estafilococo aureus y determinar estrategias de prevención.

Correlacionar las características del germen aislado (sensible o resistentes basados en el valor del MIC para los antibióticos testados) influyen en el desenlace clínico de la infección en los pacientes del HOMIC.

## **7. METODOLOGÍA**

### **a. Tipo y diseño general del estudio**

Estudio descriptivo de corte transversal

### **b. Población.**

- a. Población blanco: Población de pacientes que requieren hospitalización en el Hospital Militar.
- b. Población accesible: Pacientes que requirieron hospitalización el HMC durante el periodo entre enero de 2011 y enero de 2013

### **c. Selección y tamaño de la muestra.**

Pacientes hospitalizados en el hospital militar con aislamiento en hemocultivos de estafilococo aureus durante los años el tamaño de la muestra dependerá del numero de aislamientos durante ese mismo periodo de tiempo

### **d. Criterios de inclusión y exclusión**

**Criterios de inclusión:** Pacientes con hemocultivos positivos para S aureus.

**Criterios de exclusión:** no se excluyen pacientes con ninguna patología

### **e. Procedimientos para la recolección de información, instrumentos utilizar y métodos para el control de calidad de los datos**

Identificación de hemocultivos positivos para estafilococo aureus durante el periodo de tiempo entre enero de 2012 y enero de 2013 y revisión retrospectiva de las historias clínicas realizando una búsqueda activa de los factores de riesgo relacionados con la presencia de dichas infecciones, realizando además una revisión de otras condiciones relacionadas que pueden ejercer influencia en el desarrollo de dichas infecciones.

La información obtenida de la Historia Clínica del paciente se consignará en un cuestionario creado para tal fin y posteriormente esta información se digitalará en una base de datos en Excel y será revisada por un investigador para verificar su validez.

### **f. Variables**

Edad, factores de riesgo, comorbilidades previas, motivo del ingreso, complicaciones asociadas, aislamiento sensibilidad y resistencia antibiótica, duración de la hospitalización, complicaciones, estancia en unidad de cuidados intensivos, tiempo de estancia en uci, necesidad de ventilación mecánica, tiempo en ventilación mecánica, uso de vasopresores, desenlaces.

- g. **instrumentos a utilizar:** determinación de cultivos, sensibilidad y pruebas de resistencia bacteriana a vancomicina y Daptomicina, cuestionarios

## **8. PLAN DE ANÁLISIS**

### **a. Métodos y modelos de análisis de los datos según tipo de variables**

Se realizará un análisis estadístico descriptivo, para las variables categóricas se usarán frecuencias y proporciones y para las numéricas medidas de tendencia central. Para realizar el análisis bivariado se usarán las pruebas de Fisher y Ji Cuadrado de acuerdo al caso y para las variables numéricas pruebas de hipótesis paramétricas o no paramétricas de acuerdo a la distribución de los datos.

### **A. Programas a utilizar para análisis de datos**

Como se mencionó anteriormente la base de datos se creará en el programa Excel de Microsoft y para el análisis de los datos se usará el paquete estadístico STATA 12.

## **9.1 RESULTADOS/PRODUCTOS ESPERADOS Y POTENCIALES BENEFICIARIOS:**

- Se identificarán factores de riesgo asociados con infecciones bacteriemias por estafilococo aureus.
- Se hará un descripción de la morbilidad asociada con este tipo de infecciones

Relacionados con la generación de conocimiento y/o nuevos desarrollos:

Tecnológicos: implementación de la caracterización de las cepas de estafilococo aureus aisladas en la institución

- Conducentes al fortalecimiento de la capacidad científica del Hospital Militar Central:

Establecimiento de protocolos institucionales adaptados al conocimiento de los aislamientos microbiológicos de la institución y ampliar en la población del hospital militar los posibles factores de riesgo y en un futuro plantear intervenciones

- Dirigidos a la apropiación social del conocimiento:

Difundir el conocimiento que se genere a partir del estudio de las características de la población y de las cepas aisladas que puede generar la necesidad de estudios adicionales sobre resistencia bacteriana

## **9. ASPECTOS ÉTICOS**

### **a. Procedimientos para garantizar aspectos éticos en las investigaciones con sujetos humanos**

De acuerdo con lo estipulado en la resolución 008430 de 1993 del Ministerio de Salud de la República de Colombia, por la cual se establecen las normas científicas, técnicas y administrativas para la investigación en salud, este estudio se puede clasificar en la categoría de investigación sin riesgo, teniendo en cuenta que no se realiza ninguna intervención o modificación intencionada en las variables biológicas, fisiológicas, psicológicas o sociales de los individuos sujetos del estudio.

Se respetaran los principios de no maleficencia y de beneficencia.

La normativa actual exige a las investigaciones sin riesgo de la obtención del consentimiento informado, motivo por el cual en este estudio, con autorización del Comité de Ética en Investigación del Hospital Militar Central, no se obtendrá consentimiento.

Los procedimientos realizados dentro de este estudio, están basados en los parámetros éticos determinados por la Universidad Militar Nueva Granada, la revisión de las historias clínicas se hará bajo la autorización del Hospital Militar Central, bajo la custodia de confidencialidad de todos los pacientes ingresados al estudio.

**a. Título del trabajo:**

Caracterización de las bacteremias por *Stafilococcus Aureus*

**b. Autores:**

Frank Leandro Cortés Gómez. Residente de 3 año de medicina interna.

**c. Asesor tematico**

Carlos Alberto Morales Pertuz. Médico especialista en medicina Interna.

Carlos Eduardo Perez Diaz. Md. Especialista En Patología Infecciosa. Especialista En Medicina Tropical.

**d. Afiliación institucional**

Hospital Militar Central, servicio de Medicina Interna

**e. Correspondencia**

Frank Leandro Cortes Gomez

Correo electrónico: [franklcortes@hotmail.com](mailto:franklcortes@hotmail.com)

Teléfono: 8013164

Teléfono móvil: 3133934146

Dirección: Hospital Militar Central, servicio de Medicina Interna, Trv 3 # 49-00, 6to piso central

## **Caracterización de las bacteremias por *Stafilococcus Aureus* en el Hospital Militar Central**

**Resumen:** *Estafilococo aureus* es un coco gram positivo, causante de un gran número de infecciones adquiridas en la comunidad y nosocomiales con alta mortalidad. Posee factores de virulencia que le permiten la adherencia y la invasión de los tejidos del huésped y de su capacidad para evadir el sistema inmune, producción de toxinas que inducen la gran mayoría de los síndromes sépticos locales y a distancia. Las infecciones asociadas a este germen constituyen un problema de salud pública en todo el mundo, con incidencia que alcanzan hasta el 20% de las infecciones severas de tejidos blandos, 10% de las bacteremias y hasta 10% de las neumonías adquiridas en la comunidad y en el ambiente hospitalario, con una mortalidad que va del 40 hasta el 60%. 20% de la población tiene factores de riesgo identificables para la infección y 30% colonización nasal hasta un año antes. Aquellas cepas resistentes a meticilina se dividen en patrones identificables acuerdo a la resistencia a betalactámicos, quinolonas y lincosamidas. Y de estas en menor proporción resistentes a vancomicina y desenlaces adversos con su uso y con otros antibióticos como daptomicina. Se incluyeron 89 pacientes entre 2011 a 2013 con bacteremia por *estafilococo aureus* de los cuales el 74.15 % son meticilino sensibles y un 25,84% son meticilino resistentes y de estos 90% de los aislamientos fueron meticilino resistentes de patrón comunitario incluso en aquellos tomados durante la hospitalización más allá de las 48 horas del ingreso y en unidades de cuidados intensivos. No se encontraron aislamientos de MRSA con resistencia a vancomicina. Se encontró de 18 cepas a las que se realizó E test para vancomicina la MIC era más alta que la reportada por VITEK 2 esto en relación a la mayor sensibilidad y especificidad del Etest. No se reportó aumento de la MIC en las cepas con MIC de 1,5 para vancomicina en Etest en contraste con lo reportado en la literatura.

### **Conclusiones.**

Se encuentra que la bacteremia por *estafilococo aureus* en los pacientes adultos del HOMIC hay una mayor tendencia de infecciones por *estafilococo aureus* meticilino resistente de patrón comunitario incluso en aquellos con factores de riesgo para el patrón comunitario, por lo que se recomienda el uso de un esquema dual de vancomicina y oxacilina a los pacientes con bacteremia por cocos gram positivos. Se debe tener en cuenta la aparición de infecciones por MRSA de patrón comunitario en el ambiente hospitalario por su mayor tasa de mortalidad. Se debe considerar evaluar el sistema de determinación de sensibilidad a los antibióticos actual para el caso de *estafilococo aureus* meticilino resistente por métodos más sensibles y específicos como los evaluados en el presente estudio.

**Palabras clave:** *estafilococo aureus*, meticilino resistente, VISA, VISAh, Etest, bacteremia.

## ESTAFILOCOCO AUREUS

### Características microbiológicas<sup>3</sup>.

Stafilococcus Aureus es un coco gram positivo, no móvil, no formador de esporas, anaerobio facultativo, que en la coloración de Gram crea agrupaciones en forma de racimos de uvas, productor de catalasa y que en la pruebas preliminares de identificación en agar es productor de coagulas . Quizás de los más estudiados en los que han identificado factores de virulencia que le permiten la adherencia y la invasión de los tejidos del huésped y de su capacidad para evadir el sistema inmune producción de toxinas que inducen la gran mayoría de los síndromes sépticos <sup>7</sup>.

- 20 a 30 genes de toxinas y adhesinas.
- Proteínas de superficie de unión a proteínas, colágeno, fibronectina y lactoferrina.
- Polisacáridos capsulares anti fagocitosis.
- 4 hemolisinas y leucocidina PVL.
- Superantígenos, enterotoxinas, exfoliatinas y toxina de síndrome de choque tóxico, codificados en bacteriófagos, secuencias de inserción u plásmidos.
- Múltiples enzimas proteolíticas.

Es un habitante normal de la piel y colonizador de la mucosa nasal hasta 30% de la población normal, dicha colonización se relaciona como un factor de riesgo para infecciones hasta un año después del inicio de la colonización. Así mismo con datos aún insuficientes para definir una estrategia de descolonización y basados principalmente en recomendaciones de grupos de expertos, se han realizado estudios con el fin de definir esta como una estrategia para la prevención de las infecciones invasivas y recurrentes. Sin embargo el conocimiento del comportamiento, de los factores de virulencia y de las medidas de control de pacientes asintomáticos, la búsqueda activa de portadores ha logrado disminuir la incidencia de la infección por estafilococo aureus y aquellas por el temido metilicilino resistente. <sup>2</sup>.

La importancia de la infección por estafilococo aureus radica en aquellas formas de MRSA que se asocian a peores desenlaces entre los síndromes más frecuentes están la bacteriemia (75,2%), la neumonía (13,3%), celulitis (9,7%), osteomielitis (7,5%), endocarditis (6,3%), y el shock séptico (4,3%).<sup>13</sup> Infecciones recurrentes en casos de endocarditis que alcanzan tasas de hasta 20%.

Y la mortalidad asociada con el diagnóstico: shock séptico (55,6%) y neumonía (32,4%), celulitis (6,1%) bacteriemia (10,2%), endocarditis (19,3%).<sup>13, 15</sup>

Se caracteriza por ser altamente oportunista y comúnmente aislado en infecciones piel y tejidos blandos (celulitis, piomiositis, artritis séptica) e invasivas en los hospitales (como bacteriemia y neumonía necrotizante), así como lesión a distancia del sitio de infección como síndrome de choque tóxico estafilococcico y secundarios a toxinas y Superantígenos <sup>4, 7</sup>

Entre las toxinas más importantes se encuentra la toxina o leucocidina de Pantón Valentine: descrita en 1932 como una hemolisina que está codificada en un fago transferible. La liberación de PVL provoca la quimiotaxis de neutrófilos, la activación y liberación de elementos citotóxicos, lo que resulta en el daño tisular local y lisis de neutrófilos. Siendo los efectos del PVL sobre los neutrófilos los causa necrosis, hemoptisis y leucopenia en los casos de neumonía. Su incidencia es de solo 2% al 10% en los aislamientos adquiridos en hospitales (HA-MRSA) y hasta 100% de los adquiridos en la comunidad (CA-MRSA) con una alta mortalidad. Asociada con infecciones de tejidos blandos, como fascitis necrotizante, neumonía adquirida en la comunidad y neumonía necrotizante.<sup>1,2</sup> Menos frecuente en osteomielitis, septicemia y endocarditis. Así mismo se asocia a la presentación de forúnculos con apariencia necrótica<sup>2,4,13</sup>.

La infección por estafilococo aureus es una de las más frecuentes en las infecciones adquiridas en la comunidad siendo aquellas por *S.aureus* metilino resistente (CA-MRSA) una de las principales causas de infecciones en el mundo.<sup>1,2</sup> Cepas que cada vez más se han ido desplazando al ambiente hospitalario así como los fagos y secuencias de inserción se han transferido a las cepas con patrón hospitalario con alta mortalidad en los casos de bacteremia y otras infecciones invasivas como la neumonía.<sup>15</sup>

Siendo este uno de los principales aislamientos en infecciones nosocomiales, alcanzando un 25 y hasta un 50% de los aislamientos en estadísticas de Europa, con distintas estrategias para su control como el control de los reservorios y vías de transmisión<sup>1,2</sup>

### **STAFILOCOCO AUREUS METICILINO RESISTENTE**

La resistencia a la metilina en *Estafilococo aureus* se define como una concentración inhibitoria mínima (CIM)  $\geq 4$  mcg / ml para la oxacilina lo cual también se asocia a resistencia a otros betalactámicos.

Patrón hospitalario HA-MRSA: presenta un patrón identificable de resistencia a macrólidos y/o clindamicina mediante el gen *MLSb* que da resistencia cruzada identificable por método de D-test, así como resistencia a quinolonas.<sup>6</sup>

Patrón comunitario CA-MRSA: el cual es resistente a oxacilina y sensible a macrólidos, lincosamidas y quinolonas.

### **Definición de caso de MRSA resistente a vancomicina de acuerdo los parámetros establecidos por la CLSI:**

Sensible menor de 2 ug/dl, intermedia (VISA) 4 a 8 ug/dl resistente mayor de 16 ug/dl  
VISA se asocia a MIC elevadas a vancomicina que no se detectan por métodos convencionales, siendo el gold estándar la dilución en caldo la cual por ser costosa y dispendiosa solo se realiza en

laboratorios de referencia de investigación, mientras que el E test la detecta con sensibilidad 95% y especificidad de 94%.

Datos que se han estudiado dada la mayor mortalidad cuando el aislamiento tiene MIC para vancomicina determinada como sensible con MIC mayor de 1,5 a 2 (sensible), en los que se ha encontrado resultados adversos con el uso de vancomicina y disminución de la sensibilidad a Daptomicina

La presencia de resistencia intermedia se debe a mutaciones cromosómicas de la estructura del peptidoglucano parietal, con una pared gruesa con incremento en las terminales D-ala-D-ala libres sin enlaces cruzados que capturan el antibiótico y en el caso de resistencia completa con una pared más gruesa que repele la entrada del antibiótico y colonización hasta un año antes por enterococos.

**Resistencia a meticilina:** codificada por el gen mec A ubicada en un casete o isla genética llamado SCCmec (cromosoma estafilocócico mec) que codifica resistencia a todos los antibióticos beta-lactámicos

Existe de varios tipos:

- HA-MRSA SCCmec tipos I, II y III (III asociado a resistencia a otros antibióticos no betalactámicos)
- CA-MRSA SCCmec IV y V Así,(IV codifica para resistencia a meticilina)

Tiende a ser susceptible a antibióticos no-beta-lactámicos, tales como clindamicina, trimetropin-sulfametoxazol, tetraciclinas y clindamicina <sup>2,6</sup>, con adecuada respuesta aunque con reportes en la literatura de creciente aumento de la resistencia a estos antibióticos principalmente con rifampicina así como la los macrólidos, con resistencia inducible a clindamicina en aquellos aislamientos resistentes a macrólidos <sup>6</sup>.

### **Estafilococo aureus meticilino resistente de la comunidad CA-MRSA**

Es en el momento un problema de salud pública en muchas regiones del mundo, con prevalencias cambian de acuerdo a las cohortes en regiones de Europa con reportes de hasta 40% de las infecciones de tejidos blandos y neumonía adquirida en la comunidad con aislamientos identificados para este germen.

En el caso del patrón comunitario está más asociado a infecciones severas de tejidos blandos (fascitis necrotizante, piomiositis, infecciones osteoarticulares y neumonía necrotizante) en

estudios de prevalencia de la infección invasiva por MRSA se ha podido establecer que las mismas tienen la incidencia más alta en población procedente de la comunidad aproximadamente del 70%, más frecuente en poblaciones con factores de riesgo, sin embargo de estos en los ingresos a urgencias en estados unidos solo 20% son identificables, por lo que la descolonización no ha tomado fuerza como una medida de control.<sup>1,5,7,13</sup>

Por lo que se debe considerar el inicio de tratamiento antibiótico empírico para aquellos pacientes sin aislamiento al momento de su ingreso al servicio de urgencias, con factores de riesgo para infección por CA-MRSA ya que hasta un 50% de los mismo pueden ser resistentes a los antibiótico generalmente usados como betalactámicos y asociar el uso de clindamicina o linezolid para disminuir la producción de toxinas estafilocócicas.<sup>6.</sup>

Factores de riesgo identificados para la infección por CA-MRSA <sup>1,5</sup>

Tipo de infección inicia como forúnculo
Personas que viven con un caso confirmado
Presos en cárceles
Reclutas militares
Niños que asisten a guarderías
Participantes en deportes de contacto
Habitantes urbanos que viven bajo el nivel socioeconómico en condiciones de hacinamiento
Receptores de tatuajes
Jóvenes sin hogar
Hombres que tienen relaciones sexuales con hombres
Individuos infectados con VIH
Embarazadas y las mujeres después del parto con recién nacidos saludables
Afroamericanos
Habitantes de las islas del pacífico
Nativo americanos

### **Estafilococo aureus meticilino resistente asociada al cuidado de salud y del ambiente hospitalario HA y HCA MRSA**

Asociado con bacteremia y endocarditis infecciosa principalmente.

De los factores de riesgo para la adquisición en el ambiente hospitalario y el cuidado de la salud están el antecedente de hospitalización (76,6% ), antecedentes de cirugía (37,0% y 37,6%), habitar en unidades de cuidado médico (38,5% y 21,9%), y infección o colonización por MRSA (30,3% y 17,4%).<sup>13</sup>

Factores de riesgo tradicionales para infección por S. aureus mecilino resistente.<sup>4</sup>

- Aislamiento de MRSA dos o más días después de la hospitalización
- Antecedentes de hospitalización
- Cirugía
- Diálisis
- Residencia en un centro de atención a largo plazo dentro de un año antes de la fecha del cultivo para MRSA-cultura
- La presencia de un catéter permanente o percutánea dispositivo médico (por ejemplo, tubo de traqueotomía, tubo de gastrostomía, o catéter Foley) en el momento de la cultura, o aislamiento previo de MRSA.

**Infecciones en piel y tejidos blandos** Son las más frecuentes asociadas con la infección por MRSA con estadísticas que están entre el 77 y el 96% para CA-MRSA <sup>2,6</sup>.

El diagnóstico se hace sobre la base de las características clínicas de la infección principalmente cuando esta es superficial y no complicada con abscesos, caso en el que se sugiere el drenaje como manejo de la lesión y en el que no se recomienda la toma de cultivos, dado que los mismos no generarán cambios en la terapéutica y solo se indican en caso de pacientes inmunocomprometidos y en abscesos complicados los cuales están acompañados por fiebre, linfangitis o celulitis importante circundante, y no se recomienda el hisopado nasal <sup>2</sup>.

Así mismo solo se indica el tratamiento antibiótico en infecciones complicadas, presencia de secreción purulenta y síntomas generales. Y en aquellas sin colección o absceso considerar el tratamiento para estreptococo del grupo A.

Considerar el tratamiento además del drenaje en casos de

**Abscesos complicados**

- Enfermedad rápidamente progresiva o grave
- Absceso con diámetro superior a 5 cm
- Condiciones de comorbilidades o la supresión inmune
- Incapacidad para vaciar completamente la cavidad del absceso
- Extremos de edad

Drenaje y cubrimiento de las lesiones pustulosas y abscesos, para los primeros se considera que el manejo de las infecciones superficiales en piel no requieren tratamiento antibiótico con placebo las tasas de curación son similares, lo cual se puso en evidencia en un estudio de 166 pacientes con infecciones no complicadas en piel para recibir cefalexina y placebo con drenaje de los abscesos encontrando tasas de curación similares 84.1% vs 90% de los cuales 87,8% de los aislamientos eran MRSA, el 93% de los cuales fueron positivos para Pantón-Valentine leucocidina <sup>6,14</sup>

### **Fascitis necrotizante por estafilococo aureus meticilino resistente**

Complicación rara pero progresiva y mortal sin tratamiento. Más común en poblaciones con factores de riesgo para CA-MRSA generalmente es polimicrobiana.<sup>13</sup>

Requiere de desbridamiento quirúrgico inmediato, antibióticos de amplio espectro, que incluye generalmente clindamicina para reducir la producción de toxinas bacterianas.

La adición de vancomicina se recomienda en los casos que se producen en usuarios de drogas por vía intravenosa y en comunidades con una alta prevalencia de CA-MRSA<sup>2,4</sup>

### **Infecciones profundas**

Incluyen artritis séptica, osteomielitis y piomiositis y son menos frecuentes

*S aureus* es el microorganismo causal en el 75% y el 95% de los casos siendo los factores de riesgo la diabetes, la inmunosupresión entre ellos el SIDA y la diálisis

En estas infecciones la mortalidad puede llegar al 18% y los cultivos positivos hasta 30%

### **La neumonía adquirida en la comunidad**

Estafilococo aureus CA-MRSA constituye un 25% de todas las infecciones adquirida en la comunidad en estudios realizados en estados unidos en pacientes que consultan a los servicios de urgencias<sup>5</sup> no hay datos de la incidencia en nuestro medio. Y en el caso de la neumonía las tasas de detección son tan bajas y variables como entre 2 y 10% por la poca costumbre realizar hisopados, cultivos y asilamientos microbiológicos.<sup>8</sup>

Siendo las tasas de mortalidad altas relacionadas con aquellas con presentaciones severas asociadas con choque séptico (55.6%) neumonía (32.4%) que las infecciones relacionadas con CA-MRSA (6.2–19.3%).<sup>8,13</sup>

Causa de 10% de las neumonías adquiridas en la comunidad<sup>8</sup>. Sin embargo la incidencia no es exacta por la falta de cultivos frecuentes, así como desde la vacunación para neumococo disminuyo su incidencia con el aumento de las infecciones invasivas por CA-MRSA, en pacientes de edades extremas, asociado a bajas condiciones de higiene y pobreza<sup>5,8,13</sup>

MRSA es una causa importante de neumonía adquirida en el ámbito de la salud y asociada al ventilador, siendo l causa más común de neumonía Nosocomial del HA-MRSA hasta en un 25% de los casos<sup>5,6,8</sup>.

Se ha encontrado además la frecuencia alta de infección respiratoria por influenza de manera concomitante de entre 21 a 41%<sup>8</sup>

Todo paciente a quien a su ingreso se documente neumonía aguda con lesiones cavitadas sin factores de riesgo para broncoaspiración deben hacer pensar en neumonía por CA-MRSA.<sup>8</sup>

Se han encontrado características similares a los pacientes que presentan mortalidad por neumonía por estafilococo aureus meticilino resistente como son:

Falla multiorgánico, leucopenia, ingreso a UCI, la ventilación mecánica, shock, SDRA, síntomas similares a la gripe, y CID.<sup>8</sup>

## Materiales y Métodos

Dado los datos de la literatura existente y la ausencia de datos de nuestra población se realizó el presente estudio con el fin de caracterizar las bacteremias por *Stafilococcus Aureus*, y la evolución clínica de los pacientes en nuestra institución.

Se incluyeron en el estudio los pacientes adultos con bacteremia por *Stafilococcus Aureus* que fueron reportados por el laboratorio de microbiología del hospital militar en los años 2011 a 2013 de la siguiente manera:

De los 89 pacientes en los que en el periodo de 2011 a 2013 se documentó bacteremia por estafilococo aureus de los cuales el 74.15 % son meticilino sensibles y un 25,84% son meticilino resistentes y de estos 90% de los aislamientos fueron meticilino resistentes de patrón comunitario incluso en aquellos tomados durante la hospitalización más allá de las 48 horas del ingreso y en unidades de cuidados intensivos, dato muy relevante y que supone un cambio en la conducta de formulación al ingreso de un paciente con bacteremia por estafilococo aureus en el cual independiente de la existencia o no de factores de riesgo para MRSA procedente de la comunidad o del ambiente hospitalario se debe dar manejo con espectro antibiótico para ambos en los pacientes que ingresan al hospital militar.

Tabla 1.

Aislamientos de acuerdo a su patrón de sensibilidad en HOMIC 2011 a 2013 para <i>Estafilococo Aureus</i> y procedencia de la muestra					
	Urgencias	Hospitalización	UCIs	TOTAL	PORCENTAJE
Oxacilino sensible	30	18	18	66	74,15%
Oxacilino resistente	10	9	4	23	25.84%
<b>Total</b>	<b>40</b>	<b>27</b>	<b>22</b>	<b>89</b>	
<b>MRSA</b>					
Comunitario	10	9	2	21	90,47%
Hospitalario	0	0	2	2	9.52%
<b>Total</b>	<b>10</b>	<b>9</b>	<b>4</b>	<b>23</b>	

Se dividió en dos el estudio para los aislamientos de 2011 a 2012 los cuales se incluyeron en el estudio : 19 mujeres 52 hombres en la primera fase entre enero de 2011 y noviembre de 2012

para un total de 71 pacientes y 18 más seleccionados posterior a la aprobación del estudio para la realización de pruebas de E test para Daptomicina y Vancomicina para definir la MIC de ambos y establecer si existían cepas con MIC definida como de sensibilidad intermedia a vancomicina, las cuales se relacionan a aumento de la MIC para Daptomicina y peores desenlaces

No se encontraron aislamientos de MRSA con resistencia a vancomicina en los 89 pacientes con reportes de aislamiento de estafilococo aureus en el HOMIC de 2011 a 2013.

En la tabla 2 se muestra los patrones de sensibilidad y el porcentaje de los mismos

Nombre del antibiótico	Puntos de corte	porcentaje de resistencia	porcentaje de sensibilidad intermedia	porcentaje de sensibles
Oxacilina	S<=2 R>=4	23,9	0	76,1
Gentamicina	S<=4 R>=16	2,8	0	97,2
Rifampicina	S<=1 R>=4	1,4	0	98,6
Ciprofloxacina	S<=1 R>=4	2,8	0	97,2
Levofloxacina	S<=1 R>=4	2,8	0	97,2
Moxifloxacina	S<=.5 R>=2	1,4	1,4	97,2
Trimetoprima/Sulfametoxazol	S<=2 R>=4	0	0	100
Clindamicina	S<=.5 R>=4	2,8	0	97,2
Eritromicina	S<=.5 R>=8	12,7	1,4	85,9
Nitrofurantoina	S<=32 R>=128	0	2,8	97,2
Linezolid	S<=4	0	0	100
Vancomicina	S<=2 R>=16	0	0	100
Quinupristina/Dalfopristina	S<=1 R>=4	0	0	100
Tetraciclina	S<=4 R>=16	16,9	0	83,1

De los 89 pacientes en total de ambos grupos seleccionados entre 2011 y 2013 se realizó la búsqueda de las historias clínicas para analizar los datos de acuerdo al instrumento, se seleccionaron 40 historias clínicas de las cuales se logró encontrar registros completos. Y se aplicó el instrumento a las mismas.

Se realizó identificación, susceptibilidad por sistema automatizado y montaje manual para E-test de Vancomicina y Daptomicina de cepas de *Staphylococcus aureus* provenientes de muestras de hemocultivos de pacientes adultos del Hospital Militar Central obtenidas entre Enero de 2012 y Enero de 2013 que cumplieron con los criterios de inclusión planteados en el estudio.

Se excluyeron 49 pacientes de la cohorte seleccionada por no existir registros completos de la historia clínica en medio impreso o digital.

Para las pruebas de identificación y susceptibilidad se utilizaron los siguientes reactivos y equipos:

Tarjetas de identificación GP para gérmenes Gram positivos Vitek 2XL Referencia 21342, equipo automatizado VITEK 2

Tarjetas de susceptibilidad AST-P577 para gérmenes Gram positivos Vitek 2XL Referencia 22218.  
Equipo automatizado VITEK 2

Para la prueba de susceptibilidad manual con E-TEST se realizó técnica de Kirby-Bauer con protocolo y recomendaciones de CLSI, se utilizaron los siguientes reactivos y equipos:

Tiras de E-test Vancomicina Referencia 525510

Tiras de E-test Daptomicina Referencia 535010

Agar Mueller Hinton 2 ajustado en iones calcio y magnesio para el montaje de daptomicina.

Agar Mueller Hinton común para el montaje de vancomicina

Asas estériles y Solución salina 0,45%

Esteroscopio: Lectura de halos de inhibición

Incubadora a 35°C

Control de Calidad: Cepa ATCC 29213 *Staphylococcus aureus*.

Se procesaron 18 cepas de *Staphylococcus aureus* que cumplían con los criterios de inclusión.

ORIGEN DE LA MUESTRA	PERFIL	VANCOMICINA	VANCOMICINA	DAPTOMICINA
		VITEK 2	E-TEST mg/ml	E-TEST mg/ml
PISOS	OXA=R	1.0	1.5	0.75
PISOS	OXA=R	<=0.5	1.5	1.0
PISOS	OXA=R	<=0.5	1.5	1.0
PISOS	OXA=S	<=0.5	1.5	0.5
UCI	OXA=S	<=0.5	1.0	0.5
UCI	OXA=S	<=0.5	1.5	0.75
UCI	OXA=S	<=0.5	1.0	0.5
UCI	OXA=S	<=0.5	1.0	0.25
UCI	OXA=S	1.0	1.5	1.0
UCI	OXA=S	1.0	1.5	1.0
URG	OXA=R	<=0.5	1.5	1.0
URG	OXA=S	1.0	1.5	0.75
URG	OXA=S	<=0.5	1.5	0.25
URG	OXA=R	1.0	1.5	0.75
URG	OXA=S	1.0	1.0	0.5
URG	OXA=S	<=0.5	1.5	0.75
URG	OXA=R	1.0	1.5	0.75
URG	OXA=S	1.0	1.5	0.38

	<b>VANCOMICINA E-TEST mg/ml</b>	<b>DAPTO E-TEST mg/ml</b>
CONTROL DE CALIDAD CEPA ATCC Staphylococcus aureus 29213	1.5	0.75
Rango esperado	0,5 - 2	0.25 - 1.0

### Puntos de corte utilizados para interpretación de E-TEST

<b>VANCOMICINA</b>	<b>DAPTOMICINA</b>
SENSIBLE : $\leq 2 \mu\text{G/ML}$	SENSIBLE : $\leq 1 \mu\text{G/ML}$
INTERMEDIO : 4-8 $\mu\text{G/ML}$	NO EXISTEN PUNTOS DE CORTE INTERMEDIO NI
RESISTENTE : $\geq 16 \mu\text{G/ML}$	RESISTENTE EN EL INSERTO DE LAS TIRAS.

Grafico 1. Muestra Prueba de E-TEST para Daptomicina de uno de los pacientes del estudio. Se utilizó técnica de Kirby Bauer de difusión en Agar.



Grafico 2. Muestra prueba de E-TEST para Vancomicina de uno de los pacientes del estudio. Se utilizó técnica de Kirby Bauer de difusión en Agar.



## RESULTADOS.

Se encontró que de las 18 cepas de las cuales se realizó E test para vancomicina si bien no se encontró resistencia a la vancomicina, 17 de las mismas al utilizarse el método de E- test el mismo arrojó un resultado con una MIC mas alta para la vancomicina, este ultimo método es el recomendado fuera del área de investigación para determinar la MIC dado un mayor nivel de sensibilidad y especificidad. En ninguno de los 17 pacientes los resultados de las MIC mas altas de 1,5 se tradujeron en MIC superiores a 1 para Daptomicina.

Tampoco en los análisis exploratorios se encontró relación entre la MIC para vancomicina en aquellos con MIC 1,5 y resultados adversos, mayor estancia en Uci, uso de vasopresores, necesidad de ventilación mecánica ni de muerte.

De las características demográficas del grupo el rango de edad estaba entre los 20 y los 98 años con una media de 60,1 años 11 mujeres y 29 hombres. Con mayor tendencia en las edades de pacientes mayores de 40 años. Tabla 3.

**Tabla 3. Características Demográficas**

<b>Variable</b>	<b>N = 40</b>
<b>Edad</b>	<b>Años</b>
Media	60,1
Desv. típ.	19,8
Mediana	63
Rango	20 - 98
<b>Sexo</b>	<b>n (%)</b>
Femenino	11 (27,5)
Masculino	29 (72,5)

Se analizaron los factores de riesgo encontrando que el 82,5% (32) tenían algún factor de riesgo de los conocidos para la infección por tanto para MRSA HA, HCA como para CA, y solo 7 no tenían ningún factor de riesgo.

Solo un paciente con un aislamiento de MRSA HA tenía un factor de riesgo para la infección por el mismo dado por el uso de catéter central. Tabla 3

**Tabla 4. Factores de Riesgo para MRSA CA, HA y HCA**

Factor de Riesgo	Frecuencia	Porcentaje
Uso de catéteres centrales	6	15
Hospitalización previa	5	12,5
Confinamiento	4	10
Hemodiálisis	3	7,5
CVC* y hemodiálisis	3	7,5
Quemaduras	2	5
CVC* y confinamiento	2	5
Inmunosupresión farmacológica	2	5
Lesiones en piel	2	5
Diálisis peritoneal	1	2,5
Quimioterapia	1	2,5
Confinamiento y VIH	1	2,5
Institucionalización	1	2,5
Ninguno	7	17,5
<b>Total</b>	<b>40</b>	<b>100</b>

De las comorbilidades previas que se asocian a la infección por estafilococo aureus meticilino resistente se encontró que 11 pacientes (27,%) no presentaban ninguna, 7 (17,5%) tenían diabetes mellitus y enfermedad renal crónica, 6 (15%) tenían diabetes mellitus, 6 (15%) enfermedad renal crónica, 4 (10%) neoplasia en tratamiento, para un total de 84% de los pacientes tenían algún factor de riesgo de los descritos en la literatura, los demás no tenían factores de riesgo o las patologías de base no están definidas como determinantes de la infección por estafilococo aureus, lo cual contrasta con las descripciones en de series de casos y meta análisis en las que solo 20% de los pacientes tienen algún factor de riesgo.

**Tabla 5. Comorbilidades previas**

Comorbilidad	Frecuencia	Porcentaje
Ninguna	11	27,5
Diabetes y enfermedad renal crónica	7	17,5
Diabetes	6	15
Enfermedad renal crónica	6	15
Neoplasia	4	10
Pénfigo	2	5
Esclerosis múltiple	2	5
Cirrosis	1	2,5
VIH	1	2,5
<b>Total</b>	<b>40</b>	<b>100</b>

De los pacientes seleccionados de los cuales se obtuvieron datos completos de la historia clínica 27 eran sensibles a oxacilina y 13 fueron resistentes, sin embargo no se encontraron ninguna de

las cepas resistentes a vancomicina, en este sentido en la literatura mundial el Hospital Militar tienen una baja cantidad de casos en relación con el total, ya que en algunas poblaciones de Europa, Oriente Medio y Australia se describen que hasta un 60% de los aislamientos son resistentes a oxacilina lo que genera un problema de salud pública. Tabla 6.

**Tabla 6. Sensibilidad y resistencia antibiótica**

<b>Factor de Riesgo</b>	<b>Frecuencia</b>	<b>Porcentaje</b>
SENSIBLE A OXACILINA	27	67,5
RESISTENTE A OXACILINA	13	32,5
<b>Total</b>	<b>40</b>	<b>100</b>

De los pacientes seleccionados 62,5% no requirieron ventilación mecánica y los que la requirieron tuvieron estancias más prolongadas en UCI, mayor cantidad de complicaciones, requerimiento de terapia de remplazo renal de urgencias en distintas modalidades y uso de vasopresores, datos que no se correlacionaron con mayor mortalidad en el análisis exploratorio.

Dos pacientes fallecieron de los 40 seleccionados, el primero un paciente joven con quemaduras extensas y disfunción orgánica múltiple secundaria al síndrome de falla cutánea aguda secundario y el alto requerimiento de 3 vasopresores y una evolución clínica muy rápida al deceso. El segundo un paciente de 88 años con enfermedad renal crónica en hemodiálisis que ingresa por cuadro de abdomen agudo por apendicitis y quien como complicación durante su estancia en UCI presenta la bacteremia por MSSA . Tabla 7

Así mismo los pacientes con diabetes mellitus y enfermedad renal crónica previa definida por los criterios de KDIGO tuvieron una tendencia a requerir terapia de remplazo renal con más frecuencia que el resto de la población. Así como una mayor tendencia a requerir vasopresores en aquellos con motivo de ingreso por causa médica

Se realizaron los análisis exploratorios sin encontrar una relación entre la edad, las comorbilidades, los factores de riesgo, el aislamiento microbiológico y su patrón de sensibilidad antibiótica, la condición de militar activo, el motivo de ingreso por causa medica o quirúrgica y la evolución clínica como el ingreso a UCI, el requerimiento de ventilación mecánica, uso de vasopresores, requerimiento de terapia de remplazo renal, requerimiento trasfusiones y mortalidad. Ni de factores de riesgo y el tipo de aislamiento en cuanto a sensibilidad o resistencia a los antibióticos.

No se encontró relación en los análisis exploratorios entre el tipo de aislamiento ya sea sensible a o resistente a oxacilina y la evolución clínica.

**Tabla 7. Necesidad de ventilación mecánica**

Factor de Riesgo	Frecuencia	Porcentaje
NINGUNA	25	62,5
INVASIVA	7	17,5
INVASIVA + TRAQUEOSTOMIA	4	10
NO INVASIVA	3	7,5
INVASIVA + NO INVASIVA	1	2,5
<b>Total</b>	<b>40</b>	<b>100</b>

**Tabla 8. Uso de vasopresores**

Vasopresor	Frecuencia	Porcentaje
NINGUNO	29	72,5
NORADRENALINA	7	17,5
VASOPRESINA	1	2,5
NORADRENALINA + VASOPRESINA	1	2,5
NORADRENALINA + VASOPRESINA + LEVOSIMENDAN	1	2,5
BALON DE CONTRAPULSACION	1	2,5
<b>Total</b>	<b>40</b>	<b>100</b>

**Tabla 9. Necesidad de terapia de remplazo renal de urgencia**

Necesidad	Frecuencia	Porcentaje
NO	31	77,5
SI	9	22,5
<b>Total</b>	<b>40</b>	<b>100</b>

**Tabla 10. Tipo terapia de remplazo renal**

Tipo terapia	Frecuencia	Porcentaje
Ninguna	30	75
Hemodiálisis	7	17,5
Hemodiálisis + Hemofiltración	2	5
Peritoneal	1	2,5
<b>Total</b>	<b>40</b>	<b>100</b>

**Tabla 11. Estancia**

<b>Tipo de Estancia</b>	<b>Días</b>
<b>Duración de la hospitalización</b>	<b>Días</b>
Media	29,7
Mediana	19
Desviación estándar	27,9
Rango	3 - 150
<b>Estancia en UCI</b>	<b>Días</b>
Media	6,3
Mediana	0
Desviación estándar	10,3
Rango	0 - 50

## **Discusión**

En el Hospital Militar central en los años 2011 a 2013 se documentó la presencia de estafilococo aureus meticilino resistente de patrón comunitario y/u hospitalario en los casos de bacteremia tanto en pacientes procedentes del ambiente comunitario como hospitalario del 25%, un porcentaje alto si se considera la alta mortalidad en los casos de infecciones invasivas por estafilococo aureus por sus múltiples mecanismos de virulencia, y en el caso de las cepas resistentes la probabilidad de falla terapéutica se aumentan, así como los efectos adversos asociados al tratamiento tanto con vancomicina que se asocia a falla renal como con linezolid por su efectos de toxicidad de la médula ósea como de neuropatía. .

De la misma manera se encontró que la gran mayoría de los aislamientos de estafilococo aureus meticilino resistente en nuestra institución es de patrón comunitario, incluso en aquellos pacientes en los que presentaban algún factor de riesgo y aquellos aislados en el ambiente de la hospitalización los cuales corresponden a un 90% de los mismos, lo cual siendo este el primer estudio hecho en el HOMIC constituye un cambio en las recomendaciones del servicio de Infectología de los pacientes con bacteremia por cocos gram positivos en los que se debe instaurar un manejo antibiótico con espectro para MRSA y MSSA hasta los resultados de los cultivos definitivos para definir el desescalamiento de la terapia ya que las cepas de MSSA en las que se da tratamiento con vancomicina se asocian a un aumento del 13% en la mortalidad.

Se observa una diferencia importante en los puntos de corte de cepas de MRSA entre los dos test utilizados el **VITEK 2** y el **E Test** lo cual coincide con los datos de la literatura que recomiendan el segundo, por lo que se debe considerar su adquisición para la práctica clínica en el HOMIC, para detectar las cepas con resistencia intermedia a Vancomicina (VISA) y que se correlacionan con aumento de la MIC para Daptomicina y peores resultados.

Ya que en los 89 pacientes reportados en los años de 2011 a 2013 no se encontraron resistencia a vancomicina ni aumento de la MIC que correspondan a resistencia intermedia, no se justifica la incorporación en los esquemas de tratamiento inicial de los pacientes con bacteremia por estafilococo aureus de antibióticos como Daptomicina ni linezolid, más costosos para el sistema siendo esta acorde con la recomendación actual del servicio de Infectología, esta vez con base en los resultados del presente estudio.

Se debe evaluar medidas de adecuado manejo de la terapia antibiótica y seguimiento a los aislamientos de MRSA en pacientes con colonización previa por enterococos para evitar la resistencia a vancomicina como las medidas de descolonización de acuerdo a las recomendaciones actuales.

Así como se observo un predominio del S. aureus de patrón comunitario en las infecciones asociadas con el cuidado de la salud lo que refleja la tendencia mundial del desplazamiento de estas cepas a los hospitales dato que se debe tener en cuenta dado el potencial de infecciones invasivas y de alta mortalidad.

No se logro encontrar una relación entre los factores de riesgo, la edad y las comorbilidades previas con la evolución clínica ni con los desenlaces adversos o el uso de terapia intensiva o de soporte avanzado ventilatorio y renal, sin embargo si se encontró una mayor tendencia a requerirlas en la necesidad de terapia de remplazo renal en pacientes diabéticos y con enfermedad renal previa lo cual es reflejo del impacto del estado de enfermedad previa en el requerimiento de este tipo de terapias.

Se observa en aquellos pacientes con mayores comorbilidades una estancia en UCI más prolongada así como durante su hospitalización lo que en costos puede generar un gasto importante y un impacto en el sistema de salud.

El presente estudio es el primero hecho en el Hospital Militar en este sentido y aporta un conocimiento importante sobre la epidemiología de la institución, y al conocimiento actual y generando la toma de nuevas conductas en el tratamiento de los pacientes con una patología que genera una alta morbimortalidad

## **Conclusiones.**

Se encuentra que la bacteremia por estafilococo aureus en los pacientes adultos del HOMIC hay una mayor tendencia de infecciones por estafilococo aureus meticilino resistente de patrón comunitario incluso en aquellos con factores de riesgo para el patrón comunitario, por lo que se recomienda el uso de un esquema dual de vancomicina y oxacilina a los pacientes con bacteremia por cocos gram positivos, dado la alta mortalidad evidenciada en estudios clínicos en los casos en los que el agente causal es el estafilococo aureus con tasa que llegan hasta el 40% durante la hospitalización y hasta un 60% al año

Se debe tener en cuenta la aparición de infecciones por MRSA de patrón comunitario en el ambiente hospitalario por su mayor tasa de mortalidad.

En el HOMIC en el periodo de tiempo y en la muestra a analizada el MRSA con patrón de resistencia intermedia a vancomicina no ha sido un problema sin embargo se debe tener en cuenta dado el riesgo de falla terapéutica descrito en la literatura en tratamientos como Daptomicina como alternativa racional debido al aumento de morbimortalidad en relación al uso de vancomicina en los aislamientos en los que se documenta resistencia intermedia a la vancomicina, sin que aun exista una recomendación definida por estudios clínicos comparativos.

Se debe considerar evaluar el sistema de determinación de sensibilidad a los antibióticos actual para el caso de estafilococo aureus meticilino resistente por métodos mas sensibles y específicos como los evaluados en el presente estudio.

## Bibliografía.

1. Community-Associated Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Thomas R. Wallin, MDa, H. Gene Hern, MDb, Bradley W. Frazee, MDb,\* *Emerg Med Clin N Am.* 26 (2008) 431–455
2. Clínicas de Enfermedades Infecciosas de América del Norte. Volumen 25, número 1 marzo de 2011. El control de *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina
3. Mandell: Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases, 7th ed. Chapter 139 *Staphylococcus aureus* (Including Staphylococcal Toxic Shock).
4. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* disease in three communities. *N Engl J Med* 2005;352:1436; and Moran GJ, Krishnadasan A, Gorwitz RJ, et al.
5. Methicillin-resistant *S aureus* infections among patients in the emergency department. *N Engl J Med* 2006; 355:666.
6. Rajendran PM, D. Young, Maurer T., et al: Ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo de Cefalexina para el tratamiento de abscesos de la piel no complicadas en una población de riesgo para la adquirida en la comunidad resistente a la meticilina *Staphylococcus aureus* Infección . *Antimicrob Agents Chemother* 51. 4044-4048.2007
7. Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America for the Treatment of Methicillin-Resistant *Staphylococcus Aureus* Infections in Adults and Children. IDSA guidelines, *Clinical Infectious Diseases*, 2011:52
8. Incidence, characteristics and outcomes of patients with severe community acquired-MRSA pneumonia, K.Z. Vardakas. *Eur Respir J* 2009; 34: 1148–1158
9. Daptomycin non-susceptibility in vancomycin-intermediate *Staphylococcus aureus* (VISA) and heterogeneous-VISA (hVISA): implications for therapy after vancomycin treatment failure
10. An RpoB Mutation Confers Dual Heteroresistance to Daptomycin and Vancomycin in *Staphylococcus aureus*, Longzhu Cui, *Antimicrobial Agents And Chemotherapy*, Dec. 2010, p. 5222–5233
11. Rapid Loss of Daptomycin Susceptibility in Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Blood Culture Isolates from an Infective Endocarditis Patient. Case Report. Armando S. Paez, MD. *Infectious Diseases in Clinical Practice* \_ Volume 14, Number 5, September 2006
12. Relationship of Vancomycin Minimum Inhibitory Concentration to Mortality in Patients With Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Hospital-Acquired, Ventilator-Associated, or Health-care-Associated Pneumonia. Nadia Z. Haque, *Chest* 2010;138;1356-136.
13. Klevens RM, Morrison MA, Nadle J, et al. Invasive methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in the United States. *JAMA* 2007; 298: 1763–1771
14. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of cephalexin for treatment of uncomplicated skin abscesses in a population at risk for community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection. Rajendran PM, Young D, *Antimicrob Agents Chemother.* 2007;51(11):4044.

15. Healthcare-associated vs. hospital-acquired *Staphylococcus aureus* bacteremia. Jihad BisharaTel-Aviv University,. *International Journal of Infectious Diseases*. 16 (2012) e457–e463