

TRABAJO FINAL DE GRADO 6º MEDICINA

Características clínico- microbiológicas y del manejo diagnóstico y terapéutico de la bacteriemia por *S. aureus* en un hospital terciario.

Clinical-microbiological features and diagnostic and therapeutic management
of *S. aureus* bacteremia in a tertiary hospital



Autora: Iris Sanz Espinosa
Director: Jose Ramón Paño Pardo.
Servicio de Enfermedades infecciosas.
Hospital Clínico Lozano Blesa
NIP: 636743

Universidad de Zaragoza

Índice

Resumen	4
Abstract	5
Introducción	8
<i>S. aureus</i>	8
Infecciones por <i>S. aureus</i>	9
Bacteriemia. Bacteriemia por <i>S. aureus</i>	9
Tratamiento antibiótico de las BSA	12
Intervenciones que han demostrado mejorar el pronóstico de la BSA	13
Objetivos	16
Material y métodos	18
Diseño	18
Ámbito	18
Pacientes. Criterios de inclusión y exclusión	18
Variables	18
Recogida y análisis de los datos	24
Aspectos éticos	24
Resultados	26
Número de pacientes identificados y principales características demográficas y de las cepas.	26
Características clínicas y epidemiológicas de las BSA	27
Manejo diagnóstico-terapéutico	30
Evolución de los pacientes con bacteriemia por <i>S. aureus</i>	32
Discusión	36
Conclusiones	40
Bibliografía	42

Resumen:

Antecedentes: Las bacteriemias por *S. aureus* (BSA) son infecciones graves que asocian una morbi-mortalidad importante que va a depender principalmente de las circunstancias del huésped y del abordaje diagnóstico y terapéutico realizado.

Objetivos: Describir las características clínicas y microbiológicas de las bacteriemias por *S. aureus* en un hospital terciario.

Métodos: Estudio observacional retrospectivo unicéntrico en el Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa de Zaragoza. La población a estudio son los pacientes ≥ 14 años del HCLB con BSA entre septiembre de 2015 y abril de 2016. Se revisaron las historias clínicas de los pacientes para registrar las diferentes variables relacionadas con paciente, microbiológicas, del manejo, tratamiento y evolución. Desde el punto de vista clínico se estudió la comorbilidad de los pacientes, la gravedad y foco de la infección así como el presumible lugar de adquisición. Desde el punto de vista diagnóstico se evaluó el grado de cumplimiento de la obtención de hemocultivos de control y de la realización de ecocardiograma. Desde el punto de vista terapéutico se analizó la duración del tratamiento antibiótico así como la utilización de betalactámicos antiestafilocócicos en las cepas sensibles a cloxacilina.

Resultados: El 58% eran pacientes mujeres. La media de edad fue 69,91 años. Se incluyeron 26 pacientes, el 62% de las cepas eran SASM y el 38% SARM. De forma global el 50% de las cepas (n=13) tenían una CMI >1 , el 43,75% (n=7) de las SASM y el 60% (n=10) de las SARM. La mayoría de las BSA (n=13; 46,15%) estaban relacionadas con la asistencia sanitaria (IRAS) mientras que 9 (34,62%) y 4 (15,38%) fueron nosocomiales o comunitarias respectivamente. El principal foco fue el catéter central (23,07%). El 38,46% presentaron sepsis grave. Se realizaron hemocultivos de control en el 80% de los pacientes, ecocardiograma transtorácico (ETT) en el 48% (n=12) y ecocardiograma transesofágico en el 16% (n=4). De las 16 cepas SASM el 31,25% (n=5) se trataron con cloxacilina, antibiótico de elección para este microorganismo y el 50% (n=8) con cefazolina, que se considera de eficacia similar. La mortalidad al mes fue 29,17%.

Conclusiones: La BSA en nuestro hospital ocurre sobre pacientes ancianos y con importante comorbilidad. La frecuencia de BSA por SARM es elevada, muy por encima

de la frecuencia de SARM entre *S. aureus*. Se cumplen las recomendaciones para la duración del tratamiento. La mortalidad observada está dentro del rango descrito en las series de nuestro entorno, pero en el límite alto. Hay una mayor mortalidad por SARM cuando la CMI a vancomicina es $>1,5$ mg/L. Los principales aspectos de mejora son la optimización de la obtención de hemocultivos de control y la selección de β -lactámicos antiestafilocócicos en pacientes con SASM. Interesa realizar en un futuro una evaluación de asociaciones entre distintos factores de riesgo de mortalidad.

Abstract:

Background: *S. aureus* bacteremia (BSA) are serious infections associated with a significant morbidity and mortality which depend on the circumstances of the host and the performed diagnostic and therapeutic approach.

Purpose: To describe the clinical and microbiological characteristics of BSA in a tertiary hospital.

Methods: Single-center retrospective observational study at Hospital Universitario Lozano Blesa of Zaragoza. The study population included patients ≥ 14 years of HCLB with BSA between September 2015 and April 2016. The medical records of patients were reviewed to register the different variables related to patient, microbiological, management, treatment and evolution. From the clinical standpoint, comorbidity of patients, seriousness, site of infection and the probable place of acquisition were studied. From the diagnostic point of view the degree of compliance of obtaining blood cultures and control echocardiogram was evaluated. From the therapeutic point of view the duration of antibiotic treatment and use of antistaphylococcal betalactams in cloxacilin sensitive strains was analyzed.

Results: 58% were female patients and 42% male patients. The arithmetic mean of age was 69,91 years old. 26 patients were included in the study, 62% of the strains were MSSA and 38% MRSA. Globally, 50% of the strains (n=13) had a CMI >1 ; 43,75% (n=7) of the MSSA and 60% (n=10) of the MRSA. Most BSA (n=13; 46,15%) were related to health care assistance (IRAS) while 9 (34,62%) and 4 (15,38%) were nosocomial or community respectively. The main focus was the central catheter (23,07%). 38,46% of patients had severe sepsis. Control blood cultures were performed

in 80% of patients. ETT were performed in 48% (n=12) of patients, ETE in 16% (n=4). 31,25% (n=5) of the MRSA strains were treated with cloxacilin and 50% (n=8) with cefazolin, considered similarly effective. Mortality rate per month was 29,17%.

Conclusions: The BSA in our hospital occurs on elderly and patients with significant comorbidity. BSA frequency is high due to MRSA, well above the frequency of MRSA between *S. aureus*. Recommendations for duration of therapy are follow. The observed mortality is within the range described in the series of our environment, but at the upper limit. There is a higher mortality MRSA when vancomycin CMI is > 1.5 mg / L. The main areas for improvement are optimizing obtaining blood cultures control and selection of anti-staphylococcal β -lactams in patients with MSSA. Interested in the future make an assessment of associations between different risk factors of mortality.

Palabras clave/ Key Words: *Staphylococcus aureus*; Bloodstream infection; Bacteremia; bacteraemia; Risk factors; Mortality.

Introducción

Las bacteriemias por *S. aureus* (**BSA**) son infecciones graves que asocian una morbi-mortalidad importante que va a depender principalmente de las circunstancias del huésped y del abordaje diagnóstico y terapéutico realizado.

A continuación se realiza una presentación de las características generales de *S. aureus* para posteriormente comentar la bacteriemia que puede ocasionar dicho microorganismo.

S. aureus:¹

Sabemos que los miembros del género *Staphylococcus* son cocos gram-positivos catalasa positivos que pueden aparecer de manera aislada o bien conformando parejas, tétradas, cadenas o grupos se agrupan en racimos (del griego *staphylé* racimo de uvas); son bacterias inmóviles que no forman esporas. Se clasifican según si presentan, o no, la enzima **coagulasa** (la cual coagula el plasma mediante la transformación del fibrinógeno en fibrina). *S. aureus* es el único de este género que presenta dicha enzima mientras que el resto de *Staphylococcus* no lo harían, por lo que pertenecen a la categoría “coagulasa negativos”.

Respecto a la patogenicia:

S. aureus produce enfermedad por invasión directa o mediante toxinas:

- Invasión directa: por su gran capacidad de adherirse a la superficie del endotelio vascular, desde donde puede invadir el tejido adyacente.
- Toxinas:
 - Hemolisinas, leucocidina de Panton-Valentine (actividad leucocitolítica).
 - Superantígenos: enterotoxinas A y E (en la toxoinfección alimentaria) y TSST-1 (en el síndrome del shock tóxico estafilocócico).
 - Toxinas exfoliativas ETB Y ETA (en el síndrome de la piel escaldada).

Respecto a la sensibilidad de *S. aureus* el 90% de las cepas de *S. aureus* son resistentes a penicilina, por producción de penicilinasas. La mayoría de los *S. aureus*

(75% en nuestro país) son sensibles a meticilina (**SASM**) mientras que el resto (25%) son resistentes (**SARM**).

Estas cifras varían significativamente según los países, e incluso entre distintos centros sanitarios/regiones de un mismo país. La resistencia a vancomicina es hoy día excepcional.

Infecciones por *S. aureus*:

S. aureus es responsable de un gran abanico de infecciones, desde piel y partes blandas (principal puerta de entrada) hasta infecciones por diseminación hematógene, (por ejemplo endocarditis e infecciones osteoarticulares) produciendo también enfermedades mediadas por toxinas (Síndrome del shock tóxico estafilocócico “SSTE”, síndrome de la piel escaldada estafilocócico, intoxicación alimentaria) e infecciones nosocomiales (herida quirúrgica, neumonía, bacteriemia, bacteriemia asociada a catéter). Rara vez causa infección urinaria, por lo que su presencia en los urocultivos debe hacernos sospechar que exista diseminación hematógene desde otro foco o una bacteriemia primaria.

Ser **portador** de *S. aureus* es el **factor de riesgo** más importante para padecer una infección por este microorganismo (piel y mucosas, las narinas son el principal reservorio). La tasa de portadores en población sana se sitúa entre el 20-40%, siendo mayor en aquellos pacientes clasificados como grupos de riesgo como son los diabéticos, neutropénicos, oncológicos o pacientes en diálisis.

Bacteriemia. Bacteriemia por *S. aureus*:

Definición y contexto epidemiológico:

Bacteriemia es la presencia de bacterias viables en sangre, detectada mediante hemocultivo positivo. La etiología va a depender del contexto epidemiológico del que hablemos:

- Bacteriemia de **adquisición comunitaria**: Las causas más frecuentes de sepsis comunitaria son las infecciones del tracto urinario y las neumonías. Los microorganismos más frecuentemente aislados en bacteriemias comunitarias son bacilos gram negativos, y de ellos más frecuentemente *E. coli*, siendo el origen

más frecuente el urinario (paciente prototipo, mujer con bacteriemia de origen urinario por *E. coli* en el contexto de una pielonefritis). *S. aureus* compite con *E. coli* por ser la causa principal de estas bacteriemias.

- Bacteriemia en **pacientes que reciben “asistencia sanitaria”** (pacientes institucionalizados en residencias, pacientes portadores de sondas vesicales crónicas...) Es muy similar a la de adquisición comunitaria pero el SARM se aísla con mucha más frecuencia en este grupo, aproximadamente en un 20% de los casos.
- Bacteriemia de **adquisición nosocomial**. Los gérmenes más frecuentemente aislados son los estafilococos coagulasa negativos y su origen más frecuente, catéteres venosos periféricos o centrales. La incidencia de SARM es variable y depende de las características de cada centro.

Debido a que el *S. aureus* es un importante patógeno humano y una de las causas principales de ambas bacteriemias, nosocomiales y comunitarias en el mundo merece la pena profundizar en su conocimiento.

Morbi-mortalidad de la BSA:

La bacteriemia por *S. aureus* asocia una elevada tasa de morbilidad y mortalidad (20-30%), este hecho ocasiona una importante carga económica al sistema de sanitario² que se ve incrementado por las frecuentes complicaciones que tienen lugar debidas a la diseminación a cualquier parte del organismo, pudiendo ser potencialmente mortales. La elevada morbi-mortalidad de la BSA puede ser explicada por:

- La dificultad asociada a un **correcto diagnóstico:**
 - Ya que la presentación clínica de la BSA es muy pleomórfica con presentaciones diversas, lo que dificulta el diagnóstico por parte del médico.
- La **localización anatómica:**
 - Frecuentemente la infección metastatiza desde su foco de infección, dificultando aún más su diagnóstico y manejo.
 - La endocarditis infecciosa es una complicación común en estas bacteriemias, a menudo resulta clínicamente indistinguible y por tanto letal si no se establece un correcto tratamiento. Es importante mantener

la sospecha de esta complicación ya que va a condicionar el manejo y pronóstico de estos pacientes. Para llegar a su diagnóstico el ecocardiograma transesofágico (ETE) ha demostrado ser significativamente más eficaz que el transtorácico (ETT) aunque no se recomienda realizarlo de forma sistemática y universal a todos los pacientes sino sólo en aquellos casos en los que la endocarditis sea más probable (adquisición comunitaria, hemocultivos positivos seriados, paciente portador de dispositivo cardíaco, en tratamiento de hemodiálisis, si aparecen signos clínicos de endocarditis, etc) en relación a los costes y riesgos intrínsecos de la prueba.³

Los **factores de riesgo** que predisponen a desarrollar complicaciones dependen de:⁴

- La vía de adquisición.
- El sitio de infección.
- La presencia o ausencia de material extraño. (prótesis, sondas, marcapasos...)
- Las características del patógeno (resistencias antibióticas).
- Predisposición del huésped (enfermedades de base).

En diferentes estudios se han identificado **predictores independientes de mortalidad**:

- La edad. Incrementándose la mortalidad en los pacientes ancianos.
- La estancia hospitalaria en UCI.⁵
- Foco indeterminado de infección.
- No retirada de los dispositivos si son el foco de infección (catéteres, sondas vesicales...)
- Elección inapropiada del tratamiento antibiótico empírico.
- La puntuación alta en la escala Charlson (índice de comorbilidad).
- También se encontró una asociación estadísticamente significativa entre el *S. aureus resistente a meticilina* (SARM) y la mortalidad por bacteriemia por *S. aureus*⁶⁷

Tratamiento antibiótico de las BSA:

A la hora de comenzar el tratamiento, antes de haber identificado al *S. aureus* como microorganismo patógeno responsable de la bacteriemia es importante señalar que el tratamiento empírico inadecuado está independientemente asociado con el incremento de la mortalidad en los pacientes con bacteriemia. En general, en infecciones que son potencialmente graves para la vida del paciente o para la aparición de secuelas el tratamiento empírico es difícil muy de seleccionar, y es cada vez más complicado proporcionar una cobertura adecuada a medida que aumentan las resistencias a antibióticos tanto en el hospital como en la comunidad; por lo que surge el dilema entre proporcionar una cobertura antibiótica empírica de muy amplio espectro, sabiendo que en muchas de las ocasiones que tratemos puede ser de forma excesiva y que ello puede contribuir a una mayor selección de resistencias antimicrobianas o bien emplear un tratamiento con un espectro más estrecho, aceptando que puede no cubrir el patógeno causante y que podría requerir una corrección una vez que conocemos los resultados del hemocultivo y del antibiograma⁸. Es importante por tanto tener en cuenta a la hora de comenzar el tratamiento cual es el patógeno más probable de la bacteriemia en nuestro paciente, considerando las enfermedades de base, edad del paciente, tratamientos que recibe y teniendo también en cuenta los posibles focos de infección, individualizando el tratamiento pero no olvidando que el *S. aureus* una de las principales causa de bacteriemia en nuestro medio, poniendo un ejemplo, en los pacientes en hemodiálisis SASM y SARM son la etiología principal de la bacteriemia por lo que elegiremos vancomicina como tratamiento empírico de elección hasta recibir el resultado de los hemocultivos.

La BSA se trata en la inmensa mayoría de los casos con antibióticos a dosis altas por vía intravenosa, con una duración variable (entre 2-6 semanas) según el origen, la existencia de material protésico, así como la evolución clínica y microbiológica. En general, la duración mínima es de 14 días tras el primer hemocultivo. El tratamiento de elección según la cepa:

- **SASM: cloxacilina o cefazolina** en pacientes en hemodiálisis. Puede emplearse vancomicina como alternativa en caso de alérgicos con anafilaxia o cefazolina en pacientes con alergia no anafiláctica (aunque la mayoría de los casos en los

que el paciente refiere alergia a β -lactámicos, resultan no tener realmente una prueba cutánea positiva y podrían beneficiarse del tratamiento con cloxacilina).

- **SARM: vancomicina**, sin embargo hay que tener en cuenta que la mortalidad global de las infecciones graves por SARM tratadas con vancomicina parece ser más elevada si⁹:
 - o la CMI (Concentración mínima inhibitoria, concentración más baja de vancomicina que inhibe el crecimiento del microorganismo después de su incubación) para la vancomicina es $>1,5\text{mg/L}$ (se ha detectado un aumento de los casos.¹⁰). Siendo la causa de esta asociación aún desconocida.¹¹
 - o Según guías de consenso americanas se recomienda fijar como nivel valle superior máximo los 15-20mg/L de vancomicina ante la amenaza de este aumento de CMI para la vancomicina en las cepas SARM; aunque esta relación entre los niveles valle más altos y la mortalidad en los pacientes por SARM tampoco se ha resuelto.¹²
 - o La infección se asocia a formación de biofilms o se localiza en áreas de difusión limitada.

No se recomienda la combinación de amiglucósidos con vancomicina ya que no mejoran los resultados de la endocarditis por SARM y sin embargo sí que incrementan la nefrotoxicidad. Debe considerarse el uso de **daptomicina** en bacteriemia y endocarditis por SARM.¹³¹⁴¹⁵ y **linezolid** en la neumonía y meningitis por SARM .

Intervenciones que han demostrado mejorar el pronóstico de la BSA:

La adhesión a las siguientes **intervenciones** del manejo clínico, consideradas indicadores de la calidad de la asistencia, ha demostrado **mejorar el pronóstico** de los pacientes con BSA reduciendo la mortalidad¹⁶, se ha consultado la guía para el diagnóstico y tratamiento del paciente con bacteriemia de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC) para definir las:¹⁷

- **Realización de hemocultivos seriados de control.** Cuando tenemos la sospecha clínica de una bacteriemia la rentabilidad de los hemocultivos en pacientes

adultos varía entre el 2-20%, dada la gravedad de esta situación para la vida del paciente la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC) recomienda la toma de muestras para el diagnóstico microbiológico y hemocultivos antes de iniciar la antibioterapia incluso con un bajo índice de sospecha, teniendo en cuenta que la frecuencia de bacteriemia aumenta con relación directa a la gravedad del cuadro clínico. En la bacteriemia por *S. aureus* la persistencia de fiebre más allá de 48-96 horas de tratamiento predice un curso complicado de la misma (evolución hacia una complicación supurada, la recidiva o la muerte) para intentar evitar esta situación se recomienda obtener hemocultivos de control a las 48-96 horas del inicio de tratamiento, en los pacientes en los que reaparezca la fiebre y en aquellos con sospecha de endocarditis (grado de recomendación AII).

- **Control de la fuente de la bacteriemia.** Tomar muestras de los posibles focos de infección en los pacientes con sospecha de bacteriemia secundaria antes de iniciar la antibioterapia (grado de recomendación BIII) así como realizar las intervenciones necesarias sobre el mismo para favorecer la eficacia del tratamiento.
- **Seguimiento activo para detectar complicaciones precozmente.** En los pacientes con sospecha específica de infección de órgano se recomienda realizar las pruebas analíticas y de imagen necesarias para su diagnóstico. Realizar: hemograma completo que incluya recuento de leucocitos y bioquímica sérica, determinación de glucosa, creatinina, urea, sodio, potasio y albúmina; transaminasas, bilirrubina, fosfatasa alcalina y amilasa en pacientes con patología hepatobiliar y/o abdominal; radiografía de tórax en los pacientes con síntomas respiratorios, fiebre sin foco y fiebre de origen desconocido.
- **Ecocardiografía de control en pacientes de riesgo.** Como por ejemplo en los usuarios de drogas por vía parenteral o los portadores de prótesis valvulares.
- **Predicción pronóstica.** Se recomienda la clasificación de la gravedad mediante la escala SRIS y el Índice de Pitt que ha mostrado ser predictor de mortalidad en varios estudios de bacteriemias por diferentes microorganismos. (grado de recomendación BII)
- **Administración precoz de un antibiótico adecuado.** Ya que disminuye la mortalidad en pacientes con bacteriemia. La confirmación de la bacteriemia con la identificación del microorganismo y la determinación del antibiograma está

disponible generalmente a las 48-72 horas desde la extracción de los hemocultivos. Esta información junto con la evolución clínica del paciente constituyen la base para modificar en el caso de ser necesario el tratamiento empírico e indicar el tratamiento antimicrobiano dirigido (debe cumplir cinco principios por orden de importancia: ser el más eficaz, el más seguro, el de espectro más reducido, el más fácil de administrar y el más económico). (grado de recomendación AIII)

- **Inicio temprano del tratamiento intravenoso con cloxacilina en SASM.** El tratamiento con cloxacilina en monoterapia es el tratamiento de elección de la bacteriemia por SASM (grado de recomendación AI)
- **Correcto ajuste de la dosificación de vancomicina de acuerdo a los niveles valle.**
- **Apropiada duración del tratamiento de acuerdo a la complejidad de la infección.** En la bacteriemia por *S. aureus* no complicada y sin riesgo de endocarditis se recomiendan 10-14 días. En los pacientes con valvulopatía previa con hemocultivos negativos a las 48-96 horas de tratamiento, sin vegetaciones en la ecografía transesofágica y sin evidencia de complicaciones metastásicas 14 días como mínimo y en las bacteriemias complicadas un mínimo de 28 días.
- **Realizar una interconsulta con enfermedades infecciosas.**^{18 19} Aunque a nivel global se siguen necesitando estudios de mayor nivel de evidencia científica que comparen las diferentes estrategias de tratamiento, antibióticos a emplear y duración del mismo para un mejor manejo de esta infección, en el caso del HCUZ desde mayo de 2015 existe un Programa de Optimización de Uso de Antibióticos (PROA), una de sus actividades consiste en contactar con los médicos responsables de cada paciente para intentar optimizar el manejo diagnóstico y terapéutico de acuerdo con lo señalado anteriormente.²⁰

Objetivos

Al existir una gran dispersión de los pacientes con BSA en el hospital, hasta el momento no se sabe hasta qué extremo se aplican en estos pacientes el conjunto de medidas diagnósticas y terapéuticas basadas en la evidencia que han demostrado mejorar el abordaje integral estos pacientes.

Es por ello que resulta importante saber reconocer en nuestro hospital qué pacientes están en riesgo de desarrollar BSA, mediante un correcto abordaje diagnóstico realizar una rápida identificación del microorganismo y de su sensibilidad a los antimicrobianos, evaluar el foco de origen, detectar sus complicaciones, determinar diferentes valores de laboratorio en el curso de la BSA, así como identificar predictores de mortalidad, ya que algunos aspectos del correcto manejo se asocian con un mejor pronóstico; y así poder seleccionar el tratamiento más adecuado teniendo en cuenta tanto los datos “in vitro” como la penetración del microorganismo en el foco de origen, las diversas comorbilidades que presente el paciente y el posible impacto del tratamiento escogido sobre las resistencias, definir la duración del mismo según las características individuales así como valorar la realización de otros procedimientos terapéuticos.

Con el propósito mejorar el pronóstico de los pacientes con BSA, se ha puesto en marcha la realización de un registro de los datos de las BSA en el Hospital Universitario Lozano Blesa, para obtener indicadores que ayuden a optimizar el manejo y validar localmente una aproximación multidisciplinar de mejora de la calidad de asistencia.

- **OBJETIVO PRINCIPAL:** Describir las características clínicas y microbiológicas de las BSA en el Hospital Clínico Lozano Blesa.

- **Objetivos secundarios:**
 1. Evaluar la **mortalidad** entre pacientes con bacteriemia por *S. aureus* (Mortalidad a 2, 7, 14 y 28 días)
 2. Identificar la frecuencia de las **cepas SASM y SARM** como causa de bacteriemia en nuestro hospital.

3. Conocer la **estancia media** en el hospital por BSA.
4. Evaluar la frecuencia de las **intervenciones** realizadas: realización de hemocultivos de control, ecocardiograma y utilización de β -lactámicos antiestafilocócicos (cefazolina o cloxacilina) en pacientes con bacteriemia por SASM o SARM.

Material y métodos

Diseño: Para cumplir los objetivos planteados planteamos establecer un estudio observacional retrospectivo unicéntrico del Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa de Zaragoza (HCUZ).

Ámbito: El HCUZ está integrado en uno de los 8 sectores (sector3) en los que está dividida la asistencia sanitaria en la Comunidad Autónoma de Aragón, es centro de atención especializada y siendo el hospital de referencia para el sector y en algunos procesos para la Comunidad Autónoma, así como para la provincia de Soria y la comunidad de La Rioja. Cuenta con 802 camas instaladas, 18 quirófanos, 3 paritorios, 92 locales de consultas externas, 16 puestos de hemodiálisis, 18 boxes de urgencias, 24 camas de observación de urgencias, 33 especialidades, banco de tejidos, investigación, formación y docencia

Pacientes. Criterios de inclusión y exclusión:

La población a estudio son los pacientes ≥ 14 años del Hospital Clínico Lozano Blesa con bacteriemia por *Staphylococcus aureus* entre septiembre de 2015 y abril de 2016.

No hay criterios de exclusión.

Variables:

Variables relacionadas con los pacientes y microbiológicas:

- **Demográficas y epidemiológicas:**
 - **Edad** del paciente.
 - **Sexo** (hombre o mujer).
 - **Tipo de adquisición** de la infección:
 - **Comunitaria**
 - **Nosocomial:** si el inicio de la infección ocurre durante hospitalización pero más allá de sus primeras 24 horas.
 - **Relacionada con la asistencia sanitaria (IRAS)** si: ingreso reciente (≥ 48 h en los 3 meses previos) o hemodiálisis o residencia u Hospital de Día u Hospitalización a domicilio.

- **Comorbilidad:**

- Se registraron las enfermedades de base de los pacientes y se evaluará según el **Índice de Charlson**. Creado por Mary Charlson y colaboradores en 1987, su objetivo era desarrollar un instrumento de comorbilidades que individualmente o en combinación pudiera incidir en el riesgo de mortalidad a corto plazo de pacientes incluidos en estudios de investigación. En general, se considera ausencia de comorbilidad 0-1 punto, comorbilidad baja 2 puntos y alta >3puntos. La predicción de mortalidad en seguimientos cortos (<3 años), como es en nuestro trabajo, si el índice es 0 (12% mortalidad/año); índice 1-2 (26%); índice 3-4 (52%); índice >5 (85% de mortalidad). Sin embargo si quiere emplearse en seguimientos prolongados, la predicción de mortalidad deberá corregirse con el factor edad, dicha corrección se efectuaría añadiendo un punto al índice por cada década existente a partir de los 50 años. Tiene la limitación de que la mortalidad del SIDA en la actualidad no es la misma que cuando se publicó el índice. Los **diagnósticos incluidos**²¹ en el índice son los siguientes, no son excluyentes:

- **Diabetes sin lesión de órgano diana** (incluye los tratados con insulina o hipoglucemiantes, pero sin complicaciones tardías, no se incluirán los tratados únicamente con dieta) (1punto)
- **Diabetes con lesión de órgano diana** (evidencia de retinopatía, neuropatía o nefropatía, se incluyen también antecedentes de cetoacidosis o descompensación hiperosmolar) (2puntos)
- **Arteriopatía periférica** (incluye claudicación intermitente, intervenidos de by-pass arterial periférico, isquemia arterial aguda y aquellos con aneurisma de aorta (torácica o abdominal) de > 6cm de diámetro) (1 punto)
- **EPOC** (debe existir evidencia en la historia clínica, en la exploración física y en exploración complementaria) (1punto)
- **Insuficiencia renal moderada-grave** (incluye pacientes en diálisis, o bien con creatininas > 3mg/dl objetivadas de forma repetida y mantenida) (2puntos)
- **Insuficiencia cardiaca congestiva** (debe existir historia de disnea de esfuerzos y/o signos de insuficiencia cardiaca en la

exploración física que respondieron favorablemente al tratamiento con digital, diurético o vasodilatador. Los pacientes que estén tomando estos tratamientos, pero no podamos constatar que hubo mejoría clínica de los síntomas y/o signos, no se incluirán como tales) (1punto)

- **Infarto agudo de miocardio** (debe existir evidencia en la historia clínica de que el paciente fue hospitalizado por ello, o bien evidencias de que existieron cambios en enzimas y/o en electrocardiograma)(1punto)
- **Hemiplejia** (evidencia de hemiplejia o paraplejia como consecuencia de un accidente cerebrovascular u otra condición) (2 puntos)
- **Úlcera péptica** (incluye aquellos que han recibido tratamiento por un ulcus y aquellos que tuvieron sangrado por úlceras) (1punto)
- **Enfermedad del tejido conectivo** (incluye lupus, polimiositis, enfermedad mixta del tejido conectivo, polimialgia reumática, arteritis cel.gigantes y artritis reumatoide) (1punto)
- **Demencia** (pacientes con evidencia en la historia clínica de deterioro cognitivo crónico) (1punto)
- **Hepatopatía crónica moderada-grave** (con evidencia de hipertensión portal, ascitis, varices esofágicas o encefalopatía) (3puntos)
- **Trasplante órgano sólido** (2puntos)
- **Trasplante hematopoyético** (2puntos)
- **Cáncer sin metástasis** (incluye pacientes con cáncer, pero sin metástasis documentadas, excluir si >5años desde el diagnóstico) (2puntos)
- **Cáncer con metástasis** (6puntos)
- **Leucemia** (incluye leucemia mieloide crónica, leucemia linfática crónica, policitemia vera, otras leucemias crónicas y todas las leucemias agudas) (2puntos)
- **Linfoma** (incluye todos los linfomas, Waldstrom y mieloma) (2puntos)

- **SIDA** (no únicamente HIV positivo, no incluye portadores asintomáticos) (6puntos)
 - **Fármacos inmunosupresores**
 - **Otras inmunosupresiones.**
 - **Ninguno.** En el caso de no presentar ninguna comorbilidad medida por este índice, es excluyente.
- **Presentación clínica:**
 - Se evaluó la gravedad en el momento de la bacteriemia según el **Índice de Pitt**, (versión de 1998) variable calculada resulta de sumar los puntos en cinco variables no excluyentes, todos los parámetros deben obtenerse los dos días previos o durante el mismo día de la obtención de los hemocultivos:
 - **Fiebre** (medida mediante temperatura oral)
 - $\leq 35^{\circ}\text{C}$ o $\geq 40^{\circ}\text{C}$ (2puntos)
 - 35,1-36 o 39,9 (1punto)
 - 36,1-38,9 (1punto)
 - 36,1-38,9 (0puntos)
 - **Hipotensión:** disminución aguda de la TA sistólica $>30\text{mmHg}$ y diastólica $<20\text{mmHg}$, o requerimiento de drogas vasopresoras intravenosa, o TA sistólica $<90\text{ mmHg}$. (2puntos)
 - **Ventilación mecánica** (2puntos)
 - **Fallo cardiaco** (4puntos)
 - **Estado mental:** alerta (0puntos), desorientado (1punto), estuporoso (2puntos), comatoso (4puntos).
 - **Ninguno.** En el caso de no aparecer alterado ningún parámetro, es excluyente.
 - Se graduó la gravedad según la clasificación **SIRS**. Se reflejará la gravedad máxima desde el inicio de la clínica hasta la última evaluación realizada, valorando de forma excluyente:
 - **Sepsis:** SRIS de causa infecciosa (sospechada o demostrada) SRIS (síndrome de respuesta inflamatoria sistémica):
 - ≥ 2 de los siguientes: fiebre ($<38^{\circ}\text{C}$) o hipotermia ($<36^{\circ}\text{C}$), taquipnea (>20 respiraciones por minuto), taquicardia

(>90 latidos por minuto), leucocitosis (>12.000/ μ L), o leucopenia (<4000/ μ l) o >10% de cayados.

- **Sepsis grave:** Sepsis + 1 de los siguientes: hipotensión, oliguria pese a fluidoterapia, hipoxemia, trombocitopenia (<100.000/ μ L), lactato >4 mmol/L, fracaso renal (creatinina >2mg/dL), hiperbilirrubinemia (BR >2mg/dl), coagulopatía (INR >1,5), ileo.
 - **Shock séptico:** sepsis con hipotensión que no revierte tras 1 hora de fluidoterapia adecuada o requiere la administración de fármacos vasopresores.
 - **Ninguno.** En el caso de no aparecer alterado ningún parámetro, es excluyente.
- **Fuente o foco de infección,** según datos clínicos, radiológicos y microbiológicos disponibles en la historia clínica. Señalando el foco más probable de infección. Considerando los siguientes focos:
- Respiratorio
 - Genito-urinario
 - Abdominal
 - Piel y partes blandas
 - Osteoarticular
 - Cateter central
 - Cateter periférico
 - Desconocido
 - Otros.
- **Microbiológicas:**
- **Sensibilidad o resistencia a cloxacilina.** Diferencias cepas SARM de cepas SASM.
 - **CMI a vancomicina.** CMI definida como la concentración más baja de vancomicina que inhibe el crecimiento del microorganismo después de su incubación.
 - **Tiempo en días hasta hemocultivo positivo** (desde la bacteriemia (fecha de solicitud de los primeros hemocultivos positivos del episodio actual) hasta que microbiología informa de la positividad de los hemocultivos).

- **Tiempo en días hasta antibiograma** (desde bacteriemia a la fecha en que microbiología informa el antibiograma).

Variables relacionadas con el manejo y tratamiento:

- **Manejo:**
 - **Realización de hemocultivos de control.**
 - Realización de ecocardiograma transtorácico (**ETT**).
 - Realización de ecocardiograma transesofágico (**ETT**).
 - **Retirada de dispositivo** si lo hubiera (incluidos los siguientes dispositivos: catéter venoso periférico, catéter venoso central, sonda vesical).
 - **Nada.** En el caso de no realizar ninguna intervención, es excluyente.
- **Tratamiento:**
 - **Tiempo en días hasta tratamiento apropiado** desde la bacteriemia (a partir de la fecha en que el paciente recibe la primera dosis de un tratamiento sistémico con actividad frente al microorganismo).
 - **Tiempo en días hasta tratamiento adecuado** (a partir de la fecha en el paciente recibe la primera dosis de un tratamiento sistémico con actividad frente al microorganismo y foco a las dosis correctas)
 - **SASM que han sido tratados con cloxacilina/ cefazolina/ otro.**
 - **Duración del tratamiento antibiótico** (número de días que recibe el tratamiento antimicrobiano con actividad frente al microorganismo).
 - **Duración del tratamiento antibiótico intravenoso**, (número de días que recibe tratamiento antimicrobiano con actividad frente al microorganismo por vía intravenosa).

Variables relacionadas con la evolución:

- **Complicaciones por la infección** (existencia de afectación infecciosa distancia del foco; absceso visceral, artritis, émbolos sépticos pulmonares, endocarditis, endoftalmítis, osteomielitis vertebral, otras osteomielitis, en piel, en sistema nervioso central u otras)
- **Complicaciones derivadas del tratamiento** (flebitis, sangrado (catéter), sangrado (cirugía), trombosis, iatrogenia quirúrgica, otras)
- **Fecha última supervivencia**

- **Traslado a UCI**, si el paciente ha precisado traslado a UCI tras la fecha de la bacteriemia.
- **Reingreso a los 60 días tras el alta del episodio.**
- Duración de la **estancia hospitalaria** tras intervención inicial. (Fecha de alta-fecha de bacteriemia)
- **Mortalidad a los 2, 7, 14 y 28 días**
- **Exitus relacionado** con la bacteriemia.

Recogida y análisis de los datos:

Mediante la aplicación web anonimizada del programa PROA el Hospital Clínico Lozano Blesa registra a partir de las historias clínicas del hospital los casos de bacteriemias y su evolución, empleando esta aplicación se han registrado las bacteriemias por *S. aureus* y mediante muestreo de casos consecutivos se han reclutado a los individuos que cumplen con los criterios de inclusión definidos para el estudio.

El análisis estadístico de los datos empleado es de tipo descriptivo por lo que se ha calculado:

- Para las variables **cuantitativas**: la media (\bar{x}), la mediana y el rango intercuartílico (IQR)
- Para las variables **cualitativas**: expresadas mediante porcentaje, indicando el porcentaje de observaciones que presenta cada categoría de la variable

El análisis estadístico de los datos se realizó con hojas de cálculo de Microsoft Excel.2010.

Aspectos éticos:

Este trabajo se ha realizado como parte de la actividad asistencial del Programa de Optimización del Tratamiento Antimicrobiano (PROA) del HCUZ, en el contexto de un proyecto de mejora de la calidad asistencial aprobado por el Servicio Aragonés de Salud y no en el de un proyecto de investigación. Con el objetivo de preservar protección de datos (LOPD 15/1999), no se han incluido datos de identificación personal.

Resultados

Número de pacientes identificados y principales características demográficas y de las cepas:

Durante el periodo estudiado se han objetivado 26 bacteriemias por *S. aureus* correspondiendo 58% (n=15) a pacientes mujeres y 42% (n=11) a pacientes hombres.

La media de edad de la población fue de 69,61 años, siendo la mediana de 73,5 años, y la moda 87 años, el rango intercuartílico (IQR) de 25,5 años, correspondiendo 58,25 al cuartil 1 y 83,75 al cuartil 3. Siendo el mínimo 22 años y el máximo 98 años. (Tabla1)

Respecto a la sensibilidad a los antibióticos (fenotipo) el 62% de las bacteriemias (n=16) estaban causadas por cepas sensibles a la meticilina (SASM) mientras que el 38% estaban causadas por cepas SARM (n=10).

La CMI a vancomicina media para el total de pacientes (n=26) fue de: 1,64 y el IQR=1. Para las cepas SASM la media fue de 1,5 y para las cepas SARM de 1,88. De forma global el 50% de las cepas (n=13) tenían una CMI >1, el 43,75% (n=7) de las SASM y el 60% (n=10) de las SARM.

		SASM	SARM	TOTAL
Cepa		16	10	26
Sexo	TOTAL			
Hombre	11	6	5	42% (n=11)
Mujer	15	10	5	58% (n= 15)
CMI vancomicina;		\bar{x} : 1,5	\bar{x} : 1,88	\bar{x} : 1,64. IQR=1

CMI > 1	43,75% (n=7)	60% (n=6)	50% (n=13)
T° Hasta hemocultivo;	\bar{x} : 1,625	\bar{x} : 1,7	\bar{x} :1,65. IQR=1
T° Hasta antibiograma;	\bar{x} : 2,94	\bar{x} : 2,9	\bar{x} : 2,92. IQR=4

Tabla 1. Características generales y microbiológicas.

Características clínicas y epidemiológicas de las BSA:

Comorbilidad:

El valor medio en el índice de Charlson corresponde con una puntuación de 2,34 y la mediana con un valor de 2.

Las comorbilidades presentes con mayor frecuencia entre la población a estudio, medidas por el índice de Charlson fueron: el infarto agudo de miocardio (IAM), la insuficiencia renal y la insuficiencia cardiaca congestiva (ICC), en un 19,23% de los pacientes cada una. (n=5); también tomaban fármacos inmunosupresores el 19,23% de los pacientes (n=5).

El porcentaje de pacientes que no presentaban ninguna comorbilidad previa a la bacteriemia era de 11,54% (n=3)

Adquisición:

Respecto a la adquisición de la bacteriemia en el 34,6% (n=9) de los pacientes el origen es de tipo nosocomial, en el 50% (n=13) se trata de IRAS, y en el 15,38% (n=4) la adquisición es de origen comunitario.

Foco:

Como el principal foco de infección destaca el catéter central con un 23,07% (n=6) aunque también en 23,07% (n=6) el foco fue desconocido.

En segundo lugar por orden de frecuencia encontramos piel y partes blandas y el foco respiratorio, ambos con un 15,38% de frecuencia (n=4) en la población a estudio.

En el otro extremo encontramos el foco abdominal que en la población a estudio no se identificó en ninguno de los pacientes (n=0).

Gravedad:

El valor medio en el Pitt Score fue de 2,58 puntos y la mediana de 2 puntos.

La mayor parte de los pacientes presentaron fiebre en un porcentaje del 61,54% (n=16). El 46,15% (n=12) de los pacientes presentaron hipotensión y cierta disminución de la conciencia. el 11,54% (n=3) requirió ventilación mecánica.

El fallo cardiaco se presentó en el 3,85% de los pacientes (n=1) y el 26,92% no presentó ninguna alteración evaluada por el Pitt Score (n=3).

La mayoría de los pacientes, el 38,46%, presentaron sepsis grave (n=10). El 19,23% (n=5) sepsis, y el 15,38% (n=4) shock séptico durante la evolución de la bacteriemia.

	Frecuencia	Porcentaje
ADQUISICIÓN		
Nosocomial	9	34,6%
IRAS	13	50%
Comunitaria	4	15,38%
FOCO		
Respiratorio	4	15,38%
Genitourinario	2	7,69%
Abdominal	0	0%
Piel y partes blandas	4	15,38%
Osteo-articular	1	3,85%
Cateter central	6	23,07%
Cateter periférico	1	3,84%
Desconocido	6	23,07%
Otros	2	7,69%
ÍNDICE CHARLSON		
Diabetes sin LOD	3	11,54%
Diabetes con LOD	5	19,23%
Arteriopatía periférica	0	0%

EPOC	4	14,38%
Insuficiencia renal mod-grave	5	19,23%
ICC	5	19,23%
IAM	1	3,85%
Hemiplejía	3	11,54%
Úlcera péptica	1	3,85%
Enf. Tejido conectivo	1	3,85%
Demencia	2	7,69%
Hepatopatía crónica	1	3,85%
Transplante órgano sólido	0	0%
Trasplante hematopoyético	1	3,85%
Cáncer sin metástasis	1	3,85%
Cáncer con metástasis	2	7,69%
Leucemia	1	3,85%
Linfoma	1	3,85%
SIDA	0	0%
Fcos. Inmunosupresores	5	19,23%
Otras inmunosupresiones	0	0%
Ninguno	3	11,54%
Score PITT		
Fiebre	16	61,54%
Hipotensión	12	46,15%
Ventilación mecánica	3	11,54%
Fallo cardiaco	1	3,85%
Disminución de la conciencia	12	46,15%

Ninguno	7	26,92%
GRAVEDAD escala SIRS		
Sepsis	5	19,23%
Sepsis grave	10	38,46%
Shock séptico	4	15,35%
Ninguno	7	26,92%

Tabla 2. Características clínicas y epidemiológicas de los pacientes.

Días hasta hemocultivo y antibiograma:

La media de días en el total de pacientes (n=26) hasta el primer hemocultivo positivo fue de 1,65 y el IQR=1. La media de días en el total de pacientes (n=26) hasta el antibiograma de 2,92 y el IQR=2.

Para las cepas SASM la media de días hasta el hemocultivo fue de 1,625 y la media de días hasta el antibiograma de 2,94.

Para las cepas SARM la media de días hasta el hemocultivo fue de 1,7 y la media de días hasta el antibiograma de 2,9.

Manejo diagnóstico-terapéutico:

Debido al traslado de un paciente a otro centro, se ha podido evaluar el manejo diagnóstico-terapéutico en 25 de los 26 pacientes.

Intervenciones:

- Hemocultivo de control: realizado en el 80% (n=20) de los pacientes.
- Ecocardiograma transtorácico: realizado en el 48% (n=12) de los pacientes.
- Ecocardiograma transesofágico: realizado en el 16% (n=4) de los pacientes.
- Retirada de dispositivo: realizado en el 24% (n=6) de los pacientes, que supone el 86% de los pacientes en los que el catéter era el origen de la infección.
- No se realizó ningún tipo de intervención en el 24% (n=6) de los pacientes.

Tratamiento con cloxacilina:

De los 26 *S. aureus* de nuestro estudio, 16 eran cepas SASM, de las cuales el 31,25% (n=5) fueron tratadas con cloxacilina, el 50% (n=8) con cefazolina.

Tiempo hasta tratamiento apropiado:

La media de días hasta que los pacientes recibieron el tratamiento apropiado fue de 2,66 y la mediana de 2.

Tiempo hasta tratamiento adecuado:

La media de días hasta que los pacientes recibieron el tratamiento adecuado fue de 3,06 y la mediana de 2.

Días de tratamiento:

La media de días de duración del tratamiento fue de 17,92 y la mediana de 12.

Días de tratamiento i.v:

La media de días de duración del tratamiento intravenoso fue de 16,2 y la mediana de 12.

	Frecuencia	Porcentaje
Intervenciones:		
Hemocultivos de control	20	80%
ETT	12	48%
ETE	4	16%
Retirada de dispositivo	6	24% (86% de los pacientes en los que el origen de la infección era un catéter)
Nada	6	24%
Tratamiento SASM con cloxacilina		
SASM tratados con cloxacilina	5	31,25%
SASM no tratados con cloxacilina	8	50%
SASM tratadas con otro antibiótico	3	18,75%

Tabla 3. Manejo y tratamiento.

Evolución de los pacientes con bacteriemia por *S.aureus*:

En el 15,38% (n=4) de los pacientes se presentaron complicaciones debidas a la propia infección.

Y el 19,23% (n=5) de los pacientes presentaron complicaciones derivadas del tratamiento:

- Toxicidad farmacológica: en el 15,38% (n=4) de los pacientes.
- Flebitis: en el 3,85% (n=1) de los pacientes.
- Otras complicaciones: en el 3,85% (n=1) de los pacientes.
- Ninguno de los pacientes presentó sangrado por el catéter, sangrado debido a intervención quirúrgica o iatrogenia quirúrgica (n=0).

Traslado a UCI:

El 7,69% (n=2) de los pacientes precisó ser trasladado a UCI durante su ingreso.

Reingreso:

El 15,38% (n=4) de los pacientes ingresó en los 60 días posteriores a la fecha del alta. De los cuales el 11,54% (n=3) reingresaron debido al episodio de la bacteriemia a estudio y el 3,85% (n=1) por otros motivos.

Mortalidad:

Durante la bacteriemia por *S. aureus* fallecieron 9 pacientes, el 34,62% de la población a estudio sin embargo en 2 de ellos (7,69%) el exitus es debido a LET (limitación del esfuerzo terapéutico: no iniciación de reanimación cardiopulmonar o la retirada de medidas terapéuticas cuando el profesional sanitario considera que en esa situación en concreto son fútiles y sólo consiguen alargar la vida del paciente sin proporcionarle mejora en la calidad de vida) por lo que los exuiremos a la hora de calcular la mortalidad, considerando a la población de estudio de 24 pacientes en lugar de 26.

La mortalidad excluyendo los casos LET es:

- Mortalidad a los 2 días: 16,67 % (n=4)

- Mortalidad a los 7 días: 16,67% (n=4)
- Mortalidad a los 14 días: 25 % (n=6)
- Mortalidad a 28 días: 29,17 % (n=7)

El 26,92% (n=7) fueron exitus relacionados directamente con la bacteriemia, incluimos en este cálculo aquellos pacientes en los que se decidió aplicar limitación del esfuerzo terapéutico.

Estancia hospitalaria tras intervención inicial (Fecha alta – Fecha de bacteriemia): En el momento de la evaluación de las variables 4 pacientes se encontraban aún ingresados por lo que la estancia se ha calculado tomando la fecha de la evaluación como fecha del alta para conocer la estancia media hasta ese momento, la media de días de estancia hospitalaria fue 13,56 días y el IQR 13días

	Frecuencia	Porcentaje
Complicaciones por la infección	4	15,38%
Complicaciones derivadas del tratamiento	5	19,25%
Toxicidad farmacológica	4	15,38%
Flebitis	1	3,85%
Sangrado (Cateter)	0	0%
Sangrado quirúrgico	0	0%
Yatrogenia quirúrgico	0	0%
Otras	1	3,85%
Traslado a UCI	2	7,69%
Reingreso	3	11,54%

Tabla 4. Complicaciones.

	Frecuencia	Porcentaje
Mortalidad		
2 Días	4	16,67%
7 días	4	16,67%
14 días	6	25%
28 días	7	29,17%
Exitus relacionado con la bacteriemia	7	26,92%

Tabla 5. Mortalidad.

Discusión

Nuestro estudio describe las características clínicas, microbiológicas, del manejo y tratamiento de las BSA en el HCUZ, la importancia de este primer paso reside en el objetivo final de mejorar la calidad de la asistencia sanitaria y satisfacer las necesidades y aspiraciones de los pacientes, tanto reales como percibidas, con el menor consumo de recursos posible, ya que debemos conocer en un primer lugar cómo estamos actuando para así poder realizar los cambios pertinentes basados en la mejor evidencia científica. Ya que el *S. aureus* es un importante patógeno humano y la BSA causa una elevada morbilidad y mortalidad, como ya sabíamos y hemos comprobado con este estudio, es fundamental seguir investigando en este campo y hacer conscientes de la importancia de implicarse en el correcto diagnóstico, manejo y tratamiento a los profesionales sanitarios de nuestro hospital.

Características demográficas, clínicas y epidemiológicas:

La BSA en nuestro hospital ocurre sobre pacientes fundamentalmente ancianos (media de edad de la población; 69,61 años) y con una importante comorbilidad. El valor obtenido en el Í.Charlson de media es 2,34 puntos, lo que implica 26% de mortalidad a 3 años. Ya que el 11,54% de los pacientes no presentaban ninguna comorbilidad, el 88,46% de la población a estudio presentaba alguna comorbilidad, las más frecuentes el IAM, la insuficiencia renal y la ICC. Una puntuación ≥ 3 puntos en el I.Charlson se ha identificado como factor independiente de mortalidad en las BSA en diversos estudios, en nuestra población 10 pacientes (38,46%) presentaban dicha puntuación, de los cuales fallecieron la mitad (n=5).

La frecuencia de BSA por SARM es elevada, de casi el 40%, muy por encima de la frecuencia de SARM entre *S. aureus*. Seguramente esto está asociado al elevado porcentaje de infecciones relacionadas con la asistencia sanitaria (n=12; 50%) y nosocomiales (n=9; 34,62%). Podría investigarse qué intervenciones son las que han sido realizadas con mayor frecuencia en estos pacientes.

Se ha identificado una elevada frecuencia de casos con una CMI a vancomicina >1 . En nuestro estudio el 50% BSA tenían una CMI >1 (37,5% de las SASM y el 60% de las SARM). Destaca que de las 4 muertes por SARM, 3 de ellas (75%) presentaban una

CMI a vancomicina $>1,5\text{mg/L}$, de acuerdo a lo expuesto en otros estudios que relacionan una mayor mortalidad de las BSA por SARM cuando la CMI para vancomicina es $>1,5\text{mg/L}$, aunque la causa de dicha asociación aún se desconozca.

El foco más probable de infección es el catéter central ($n=6$; 23,07%) lo que obliga a investigar si se pueden diseñar e implementar estrategias preventivas, siendo para ello necesario un estudio más exhaustivo de los pacientes con este tipo de infecciones. Gracias a un estudio descriptivo previo, sabemos que la presencia de *S. aureus* en las bacteriemias asociadas a catéter central en nuestro hospital es entre 10-12%.

Manejo diagnóstico y terapéutico:

Desde el punto de vista del manejo los principales aspectos de mejora son la optimización de la obtención de hemocultivos de control (ayuda a definir la duración del tratamiento antibiótico) y la selección de β -lactámicos antiestafilocócicos en pacientes con SASM.

La media de días hasta el resultado del primer hemocultivo positivo es de 1,65 y la media de días hasta el antibiograma de 2,92, por lo que cabría esperar que antes o a partir de esos días se haya iniciado el tratamiento antibiótico adecuado, en nuestra población la media de días hasta que los pacientes recibieron un tratamiento adecuado fue de 3,06, por lo que observamos que una vez que se recibe el resultado del antibiograma con las resistencias antibióticas del microorganismo en concreto se tarda en instaurar el tratamiento adecuado una media de 3,36 horas.

Se realizaron hemocultivos de control en el 80% de los pacientes ($n=20$), ETT en el 48% ($n=12$), ETE en el 16% ($n=4$), se retiraron dispositivos en el 24% ($n=6$) y no se realizó ningún tipo de intervención en el 24% ($n=6$). Ya que se recomienda la realización de hemocultivos de control en todos los pacientes con BSA a las 48-96 horas sugerimos investigar las causas de no realizarse en el 20% de los pacientes e informar a los médicos de la importancia de los mismos.

Se cumplen las recomendaciones para la duración del tratamiento. La media de duración del tratamiento antibiótico es de 17,92 días y la media de días de duración del tratamiento intravenoso de 16,2 días (duración mínima recomendada 10-14 días en aquellas bacteriemias no complicadas y un mínimo de 28 días en las complicadas).

De las 16 cepas SASM el 31,25% (n=5) se trataron con cloxacilina, antibiótico de elección para este microorganismo y el 50% (n=8) con cefazolina, que se considera de eficacia similar, el 18,75% (n=3) fueron tratados con otro antibiótico aunque uno de ellos fue trasladado de centro y no disponemos de los datos necesarios para confirmarlo.

Evolución de los pacientes con BSA:

La mortalidad observada está dentro del rango descrito en las series de nuestro entorno, pero está en el límite alto. Esto puede estar condicionado por las características de la población (no evitable) o por el manejo recibido.

En nuestro hospital fallecieron un total de 9 pacientes (35,62%) lo que define como infecciones graves y con una elevada mortalidad a las BSA. Entre los casos de exitus la mayoría presentaba BSA por SASM (n=5; 55%) en lugar de por SARM (n=4; 45%) aunque debemos tener en cuenta que había más pacientes infectados por esta cepa (SASM n=16; SARM n=10), sin embargo analizando la frecuencia de exitus en estas dos categorías (SASM y SARM) nos encontramos que la mortalidad observada es mayor entre las cepas SARM ya que falleció el 40% de los infectados, frente al 31,25% de los infectados por SASM lo que concuerda con diferentes estudios que identifican las cepas SARM como predictor independiente de mortalidad en las BSA.

Interesaría en un futuro realizar una evaluación de asociaciones entre distintos potenciales factores de riesgo de mortalidad pero con el tamaño muestral que tenemos no sería factible.

Limitaciones: La base de datos del PROA no contaba con todas las bacteriemias por *S. aureus* introducidas por lo que hubo que introducirlas. Debido a que una parte importante de la información (microbiológica, tratamiento) sólo estaba disponible en los sistemas de información del hospital y como estudiante no dispongo de acceso al sistema informativo, era precisa la presencia tanto del tutor como de la alumna, ya que tutor revisaba las historias clínicas (no anónimas) a través del sistema informativo y la alumna introducía las variables en la base de datos (anonimizada).

Conclusiones

- La BSA en nuestro hospital ocurre fundamentalmente sobre pacientes ancianos con una importante comorbilidad.
- La frecuencia de BSA por SARM es elevada, muy por encima de la frecuencia de SARM entre *S. aureus*.
- Encontramos una elevada frecuencia de casos con CMI > 1, especialmente entre las SARM.
- Existe una elevada mortalidad entre las SARM con una CMI > 1,5
- El foco más probable de infección es el catéter central.
- No se han realizado hemocultivos de control a todos los pacientes.
- Se cumplen las recomendaciones en cuanto a la duración del tratamiento

Entre las **líneas de actuación** que se plantean destacamos:

- Diseño e implementación de estrategias preventivas frente a las BSA por catéter central.
- Optimización de la obtención de hemocultivos de control.
- Selección de β -lactámicos antiestafilocócicos en pacientes con SASM.
- Conocer qué intervenciones son las que en mayor frecuencia se asocian a desarrollar una IRAS que derive en una BSA.
- Evaluar asociaciones entre distintos potenciales factores de riesgo de mortalidad con un mayor tamaño muestral.

En definitiva, es necesario realizar una evaluación en profundidad de las variables ya obtenidas y establecer relaciones entre ellas para conocer mejor las bacteriemias por *S. aureus*, así como concienciar a los profesionales sanitarios de nuestro hospital para mejorar la asistencia sanitaria, esto debe realizarse no solo en las bacteriemias por *S. aureus* sino en todas las bacteriemias en general, independientemente del microorganismo causante, adaptando las necesidades en función de sus características.

BIBLIOGRAFÍA

- ¹ Mandell G.L., Bennett J.E., Dolin R. Eds. Principles and practice of Infectious Diseases. Philadelphia. Churchill Livingstone. 7th Edition, 2010.
- ² Thwaites GE, Edgeworth JD, Clinical management of *Staphylococcus aureus* bacteraemia. *Lancet Infect Dis.* 2011 Mar;11(3): 208-22.
- ³ Thomas L. Holland, MD1,2, Clinical Management of *Staphylococcus aureus* Bacteremia. *JAMA.* 2014 October 1; 312(13): 1330–1341. doi:10.1001/jama.2014.9743.
- ⁴ Keynan Y, Rubinstein E. *Staphylococcus aureus* bacteremia, risk factors, complications, and management. *Crit Care Clin.* 2013;29:547–562. doi:10.1016/j.ccc.2013.03.008
- ⁵ Anantha RV, Jegatheswaran J, Pepe DL, et al. Risk factors for mortality among patients with *Staphylococcus aureus* bacteremia: a single-centre retrospective cohort study. *CMAJ Open.* 2014;2(4):E352-E359. doi:10.9778/cmajo.20140018.
- ⁶ Yilmaz M, Elaldi N, Balkan İİ, et al. Mortality predictors of *Staphylococcus aureus* bacteremia: a prospective multicenter study. *Annals of Clinical Microbiology and Antimicrobials.* 2016;15:7. doi:10.1186/s12941-016-0122-8.
- ⁷ Pastagia M, Kleinman LC, Lacerda de la Cruz EG, Jenkins SG. Predicting Risk for Death from MRSA Bacteremia. *Emerging Infectious Diseases.* 2012;18(7):1072-1080. doi:10.3201/eid1807.101371
- ⁸ Retamar P, Portillo MM, López-Prieto MD, et al. Impact of Inadequate Empirical Therapy on the Mortality of Patients with Bloodstream Infections: a Propensity Score-Based Analysis. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy.* 2012;56(1):472-478. doi:10.1128/AAC.00462-11.

-
- ⁹ Van Hal SJ, Lodise TP, Paterson DL. The clinical significance of vancomycin minimum inhibitory concentration in *Staphylococcus aureus* infections: a systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis*. 2012; 54(6):755–771. [PubMed: 22302374]
- ¹⁰ Deresinski S. Counterpoint: Vancomycin and *Staphylococcus aureus*--an antibiotic enters obsolescence. *Clin Infect Dis*. 2007; 44(12):1543–1548. [PubMed: 17516396].
- ¹¹ van Hal SJ, Fowler VG Jr. Is it time to replace vancomycin in the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections? *Clin Infect Dis*. 2013; 56(12):1779–1788. [PubMed: 23511300].
- ¹² Rybak M, Lomaestro B, Rotschafer JC, et al. Therapeutic monitoring of vancomycin in adult patients: a consensus review of the American Society of Health-System Pharmacists, the Infectious Diseases Society of America, and the Society of Infectious. doi: 10.2146/ajhp080434 *American Journal of Health-System Pharmacy* January 1, 2009 vol. 66 no. 1 82-98
- ¹³ Fowler VG Jr, Boucher HW, Corey GR, et al. Daptomycin versus standard therapy for bacteremia and endocarditis caused by *Staphylococcus aureus*. *N Engl J Med*. 2006; 355(7):653–665. [PubMed: 16914701]
- ¹⁴ Murray KP, Zhao JJ, Davis SL, et al. Early use of daptomycin versus vancomycin for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia with vancomycin minimum inhibitory concentration >1 mg/L: a matched cohort study. *Clin Infect Dis*. 2013; 56(11):1562–1569. [PubMed: 23449272]
- ¹⁵ Moore CL, Osaki-Kiyan P, Haque NZ, Perri MB, Donabedian S, Zervos MJ. Daptomycin versus vancomycin for bloodstream infections due to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* with a high vancomycin minimum inhibitory concentration: a case-control study. *Clin Infect Dis*. 2012; 54(1):51–58. [PubMed: 22109947]

¹⁶ Luis E.López-Cortés, María Dolores del Toro. Impact of an Evidence-Based bundle Intervention in the Quality-of-Care Management and Outcome of Staphylococcus aureus Bacteremia. *Clinical Infectious Diseases*. 2013.

¹⁷ Jose Miguel Cisneros, Javier Cobo-Reinoso. Guía para el diagnóstico y tratamiento del paciente con bacteriemia. Guías de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC). Documento de consenso. 2007;25 (2):111-130

¹⁸ Saunderson RB, Gouliouris T Impact of infectious diseases consultation on the management of Staphylococcus aureus bacteraemia in children. *BMJ Open*. 2014 Jul 1;4(7):e004659. doi: 10.1136/bmjopen-2013-004659.

¹⁹ Paulsen J, Solligård E, Damås JK, DeWan A, Åsvold BO, Bracken MB. The Impact of Infectious Disease Specialist Consultation for Staphylococcus aureus Bloodstream Infections: A Systematic Review. *Open Forum Infectious Diseases*. 2016;3(2):ofw048. doi:10.1093/ofid/ofw048.

²⁰ Jesús Rodríguez-Baño, Jose Ramón Paño-Pardo. Programas de optimización de uso de antimicrobianos (PROA) en hospitales españoles. Documento de consenso. Enero 2012.Vol30.Núm 01. Doi: 10.1016/j.eimc.2011.09.018

²¹ Charlson M, Pompei P, Ales KL, McKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chron Dis* 1987; 40: 373-83.