

BACTERIEMIA POR *Staphylococcus aureus* meticilino resistente versus *S. aureus* meticilino-sensible EN PACIENTES INTERNADOS POR EL SERVICIO DE CLÍNICA MÉDICA DEL HOSPITAL PROVINCIAL DEL CENTENARIO-ROSARIO

Autor: Ortiz María Jimena

Tutor: Nannini Esteban

Introducción

Staphylococcus aureus meticilino resistente (SAMR) fue descrito por primera vez en 1961, poco después de la introducción de la meticilina (1,2). La resistencia a la misma está mediada por PBP-2a (penicillin binding protein) codificada por el gen *mecA* que le permite al microorganismo dividirse y crecer en presencia de meticilina o cualquier otro antibiótico betalactámico. El gen *mecA* se localiza en un elemento genético móvil llamado staphylococcal chromosome cassette-SCC*mec*.

Desde 1960 en adelante se han descrito 5 clones mayores de SAMR a lo largo del mundo (3). La diseminación de la resistencia es mediada por transmisión horizontal de los genes *mecA* y sus secuencias reguladoras (4). Desde aquellas épocas la prevalencia a lo largo del mundo ha aumentado tanto a nivel de la comunidad como nosocomial.

SAMR nosocomial difiere del SAMR de origen en la comunidad en la epidemiología clínica y molecular.

SAMR nosocomial se asocia con enfermedades severas e invasivas en pacientes hospitalizados (5). Estas cepas de SAMR suelen ser multiresistentes y presentan el SCC*mec* tipo II (6). Desde la década del 60 representan un problema para los hospitales dado el incremento de la prevalencia de resistencia antibiótica. A lo largo del mundo la prevalencia varía considerablemente de <1% en Escandinavia a >40% en Japón, Israel y Europa (7, 8). En Argentina no existen series publicadas con gran número de casos y que abarquen diferentes áreas geográficas en adultos, pero si en niños. Según un estudio multicéntrico sobre infecciones pediátricas causadas por SAMR provenientes de la comunidad en la Argentina publicado en 2008 muestra que la tasa de resistencia a la meticilina en los aislados de *S. aureus* provenientes de la comunidad superó el 58% en todos los centros, excepto en Jujuy, donde no

alcanzó el 30% (9). La mayor tasa de resistencia en el lado Este de la república puede asociarse a la vecindad con Uruguay, donde la tasa comunicada de meticilinoresistencia fue alta (9).

Tiene alta prevalencia en infecciones nosocomiales. Esto puede ser debido a su capacidad de formar biofilms sobre diferentes dispositivos como tubos endotraqueales, catéteres endovasculares, sondas vesicales, etc. El biofilm facilita a SAMR la supervivencia y multiplicación sobre las superficies, prolongando la duración de la exposición al microorganismo, así como posibilitando la transferencia de resistencia antibiótica entre los microorganismos (10,11).

Dentro de los factores de riesgo para la infección por SAMR se han descrito: el uso de antibióticos (principalmente cefalosporinas y ciprofloxacina), la infección por HIV, las hospitalizaciones prolongadas, la infección del sitio quirúrgico, la internación en UTI, la hemodiálisis, la colonización previa por SAMR, y la proximidad a otras personas colonizadas o infectadas por SAMR (12-22).

La transmisión de estas cepas se da comúnmente a través de las manos transitoriamente contaminadas del personal de salud. También se puede adquirir de las superficies contaminadas del medio ambiente (principalmente en habitaciones de pacientes con infecciones de partes blandas o del tracto urinario). La colonización puede ocurrir a través del contacto con heridas o ropa contaminada de otros pacientes, contacto con piel intacta pero colonizada, contacto con objetos inanimados contaminados, y/o inhalación de gotitas aerosolizadas de personas portadoras nasales crónicas. El orificio nasal anterior es el sitio más frecuente de colonización por *S. aureus*, aunque otros sitios potenciales incluyen las heridas quirúrgicas, las úlceras de decúbito, el sitio de entrada de catéteres endovasculares, la garganta, el esputo, la materia fecal y el tracto genitourinario. La duración de la colonización puede durar de pocos días a semanas o años (22-31).

Los pacientes con infección invasiva por SAMR tienen mayor mortalidad, prolongación de días de internación, y mayor costo en los gastos asociados al cuidado de la salud que aquellos pacientes infectados por *S. aureus* meticilino sensible (SAMS) (32).

Se ha descrito SAMR de origen en la comunidad (SAMROC) en pacientes sin factores de riesgo típicos, frecuentemente asociados con infecciones de la piel o partes blandas en individuos jóvenes y previamente sanos, y sin exposición reciente a cuidados de salud (11). Generalmente son portadores del SCCmec tipo IV o V, y de los genes que codifican la leucocidina Pantón-Valentine (PVL) que le confiere mayor virulencia (33-38).

Estas cepas fueron por primera vez reportadas a mediados de los '80 en pacientes que consumían drogas endovenosas, pero luego también se describieron en múltiples grupos, incluyendo aborígenes, equipos de deportes, personal militar, hombres que tienen sexo con hombres, y reclusos de prisión y sus guardias. Esto lleva a identificar algunos factores de riesgo con pobre valor predictivo, en general, como trauma de la piel (laceración, abrasión, tatuajes, utilización de jeringas), afeitado, encarcelamiento, compartir ropa que no es lavada entre uso y uso, y contacto físico con otras personas colonizados o infectados por SAMR. Sin embargo muchos pacientes con SAMROC no presentan estos factores de riesgo (39-50).

Se ha demostrado que la bacteriemia a SAMR presenta complicaciones metastásicas en un 20% y un 40% de las infecciones nosocomiales y de las adquiridas en la comunidad respectivamente, que tiene una mortalidad del 20 al 30%,y que su tratamiento incluye múltiples dificultades debido a la resistencia antibiótica observada en comparación con cepas SAMS (51, 52). Se deduce la importancia de conocer la incidencia local, la sensibilidad antibiótica, los factores de riesgo y la mortalidad asociada, entre otros datos, a los episodios de bacteriemia por *S. aureus* en nuestro medio

Objetivos

1. Determinar la incidencia de bacteriemia a *S. aureus*, SAMR y SAMS en nuestro hospital en los pacientes internados por el servicio de clínica médica durante 1 año.
2. Determinar porcentaje de bacteriemias a SAMR y SAMS de origen en la comunidad, asociados a los cuidados de salud e intrahospitalarios y la principal fuente de cada uno de ellos.
3. Comparar las poblaciones de pacientes con bacteriemia a SAMR y SAMS en relación a las comorbilidades, motivo de internación, procedimientos invasivos, requerimiento de UTI y shock séptico, para definir factores de riesgo de infección para uno y otro.
4. Determinar las tasas de sensibilidad antibiótica de las cepas *S. aureus* aisladas.
5. Analizar la proporción de pacientes que recibieron tratamiento antibiótico adecuado inicialmente.
6. Evaluar el tiempo de defervescencia y la tasa de bacteriemia persistente y los factores asociados a la misma.

7. Estudiar la morbimortalidad y los días de internación en relación a las bacteriemias por SAMR y SAMS.

Método

Estudio prospectivo, observacional, de pacientes internados en el Hospital Provincial del Centenario desde el mes de Abril 2011 a Mayo 2012. Se incluyeron a todos aquellos pacientes que presenten por lo menos un hemocultivo positivo para *Staphylococcus aureus*, tomados al ingreso al hospital o durante la internación.

Al ser observacional no representa ningún cambio en el tratamiento, ni en la evolución de los pacientes, tampoco implica ninguna medida invasiva para el paciente que difiera de la práctica cotidiana del servicio. La confidencialidad de los datos estuvo está plenamente asegurada.

El análisis estadístico se realizará con el programa SPSS.

Criterios de inclusión:

- Todo paciente internado por el Servicio de Clínica Médica del Hospital Provincial del Centenario desde el mes de Abril de 2011 a Mayo 2012, que presente al menos 1 hemocultivo positivo para *S. aureus*, tomados al ingreso al hospital o durante la internación. Dichos cultivos serán tomados según las prácticas habituales del servicio, cuando hay sospecha clínica de infección o aumento de la $T^{\circ} > 38^{\circ}C$. Los hemocultivos son procesados con el método de BacT/Alert, con un inóculo estándar de 5 cm³. Se determina la sensibilidad a meticilina utilizando discos de Kirby-Bauer para oxacilina y cefoxitina.
- Se utilizó una planilla excell completada a partir del momento en que el paciente presente alguno de los cultivos positivo, hasta el momento del egreso del hospital.

Definiciones

- Bacteriemia nosocomial: hemocultivos positivos después de 48 hs de internación.
- Bacteriemia asociada a cuidados de salud: cuando la infección se diagnostica dentro de las 48 hs de admisión al hospital, en un paciente con un contacto extenso con los cuidados médicos, definido como:
 - Terapia endovenosa, curación de heridas o cuidados de enfermería especializados en el domicilio.

- Residente de un asilo
- Hospitalización en un hospital de agudos por 2 o más días en los 90 días previos
- Que haya recibido diálisis o receptor de terapia endovenosa dentro de los 30 días previos
- Bacteriemia de origen en la comunidad: hemocultivos positivos antes de las 48 hs de ingreso al hospital y no encuadra en la definición de bacteriemia asociada a cuidados de salud.
- Con respecto a las comorbilidades se utilizará la Escala de Comorbilidades de Charlson:
 - **1 – 2** **3 – 4** **> 4**
 - Infarto agudo de miocardio 1
 - Insuficiencia cardíaca congestiva 1
 - Enfermedad vascular periférica 1
 - Enfermedad cerebro-vascular 1
 - Demencia 1
 - EPOC 1
 - Enfermedad del tejido conectivo 1
 - Enfermedad ulcerosa 1
 - Enfermedad hepática leve 1
 - Diabetes (sin complicaciones) 1
 - Diabetes con daño de órgano blanco 2
 - Hemiplejía 2
 - Enfermedad renal moderada a severa 2
 - Segundo tumor sólido no metastásico 2
 - Leucemia 2
 - Linfoma, mieloma múltiple 2
 - Enfermedad hepática moderada a severa 3
 - Metastasis de tumor sólido 6
 - SIDA 6
- Mortalidad general: se considerará la ocurrida durante la internación hospitalaria.
- Mortalidad relacionada a la bacteriemia: la causa de muerte se considerará relacionada a la bacteriemia cuando ocurra debido a:

- 1) complicación aguda vinculada con la bacteriemia
- 2) endocarditis o complicación de la misma
- 3) ambas causas cuando se presenta la bacteriemia y la infección no se encuentra controlada

Resultados

En el período comprendido entre Abril 2011 y Mayo de 2012, se registraron 44 pacientes con bacteriemia a *S. aureus*, de un total de 979 pacientes internados por clínica médica en el hospital Provincial del Centenario en ese lapso de tiempo, lo que da una incidencia del 4.5%.

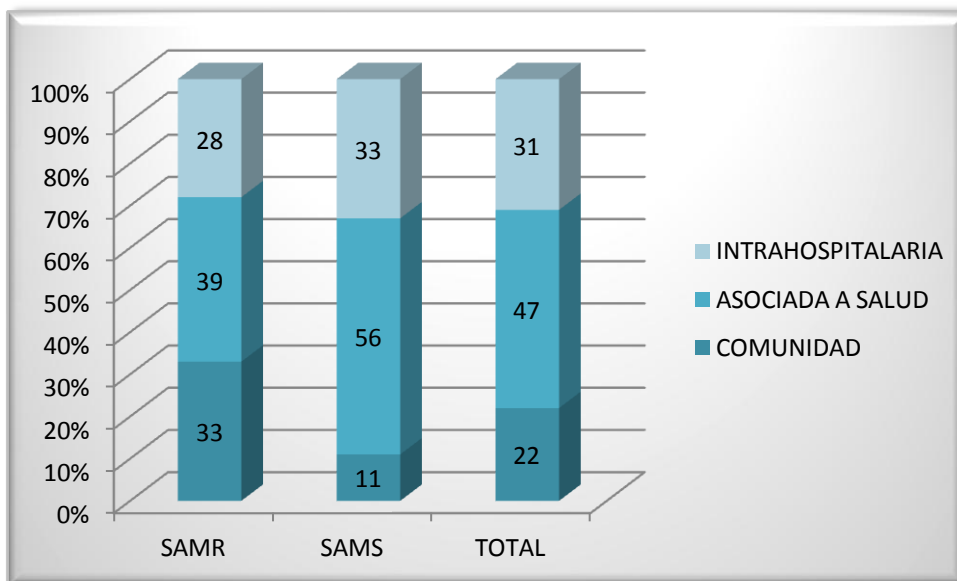
Se pudieron revisar retrospectivamente las historias clínicas de 36 de los 44 pacientes, sobre los cuales se realizaron todos los análisis.

En la mitad de los casos, 18 (50%) el microorganismo aislado fue SAMS y en la otra mitad fue SAMR.

De los pacientes analizados, 11 (30,5%) padecieron infecciones intrahospitalarias, 17 (47,2%) infecciones asociadas a cuidados de salud y 8 (22,2%) originadas en la comunidad. En el *Gráfico 1* se muestra la distribución de las mismas de acuerdo a si fueron SAMR o SAMS.

El valor p de la comparación de distribución de pacientes según lugar de adquisición de la infección entre los pacientes con SAMR y SAMS fue 0,3792.

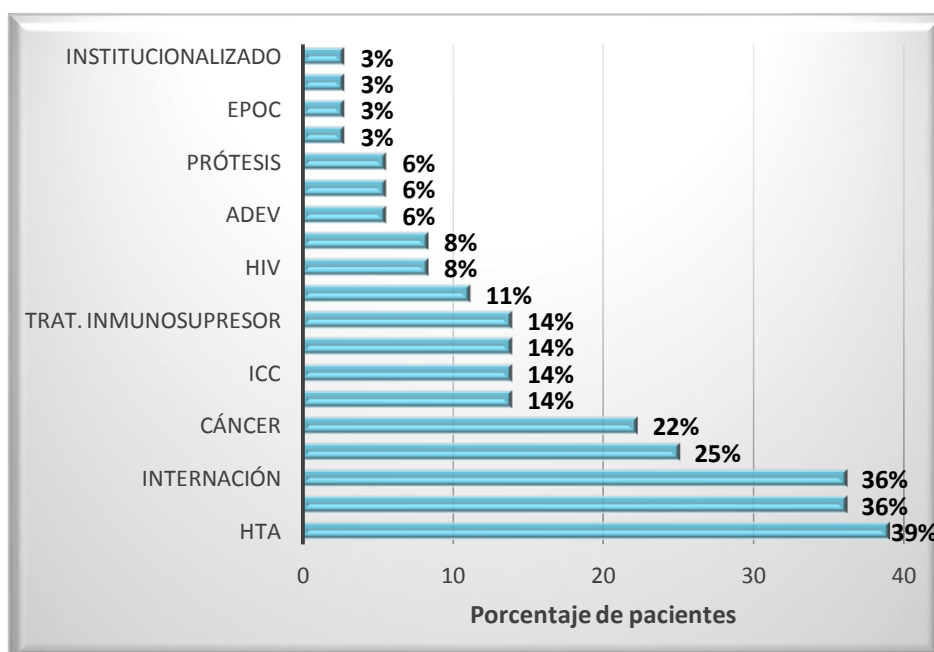
Gráfico 1. Distribución del lugar de adquisición de bacteriemias según sean SAMS o SAMR.



La edad promedio de los 36 pacientes internados fue 43 ± 16 años (rango: 16 a 78 años). Aproximadamente la mitad de los pacientes eran de sexo masculino, 15 (42%) y el resto de sexo femenino, 21 (58%), sin diferencias entre ambos subgrupos.

En el *gráfico 2* se presenta el porcentaje de pacientes según las comorbilidades que padecían. Hipertensión arterial, diabetes e internación previa por 2 o más días en los últimos 90 días fueron las comorbilidades presentadas con mayor frecuencia (39%, 36% y 36% respectivamente).

Gráfico2. Porcentaje de comorbilidades



EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; ADEV: adictos a drogas endovenosas; HIV: virus de inmunodeficiencia humana; TRAT. INMUNOSUPRESOR: tratamiento inmunosupresor (quimio o radioterapia en los últimos 30 días, prednisona a $>10\text{mg}$ día por >15 días o equivalentes); ICC; insuficiencia cardíaca congestiva; HTA: hipertensión arterial.

Un 25% de los pacientes presentaron insuficiencia renal crónica, de ellos 5 (56%) realizaban hemodiálisis por catéter (4 transitorio y 1 permanente) y los 4 (44%) restantes por fistula arterio-venosa. Cinco pacientes se encontraban bajo tratamiento antibiótico previo al ingreso. Los motivos de dicho tratamiento fueron bacteriemia por infección de CVC 3 (60%) casos, infección en partes blandas en 1 (20%) y NAC en 1 (20%).

Siete pacientes se encontraban bajo tratamiento inmunosupresor de los cuales 6 (86%) recibían corticoides y 1 (14%) quimioterapia.

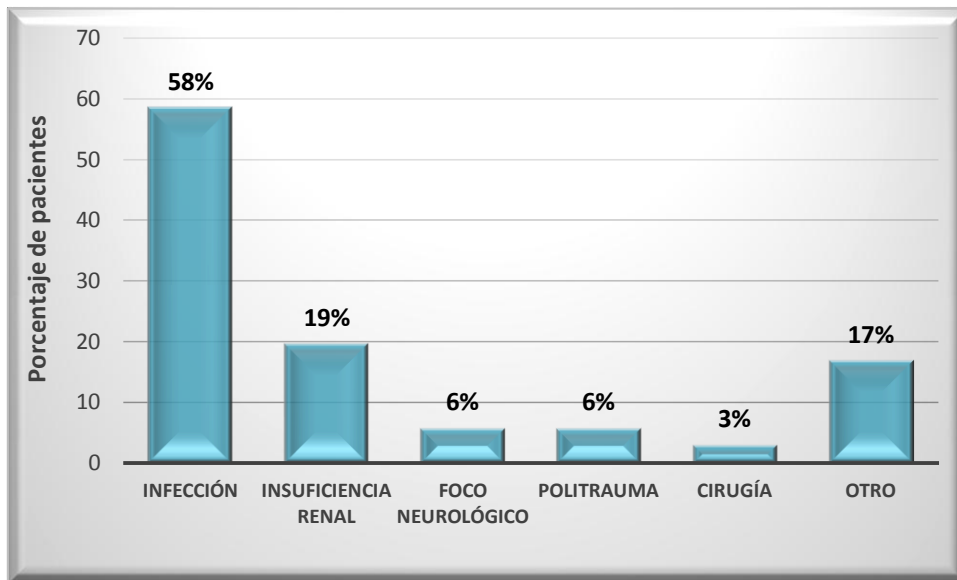
En la *tabla 1* se presenta la comparación de los grupos SAMR y SAMS en relación a sexo, edad y comorbilidades. Las diferencias encontradas entre los grupos no resultaron estadísticamente significativas en relación a porcentaje de mujeres infectadas, edad promedio de los pacientes, y porcentaje de pacientes con diabetes, HIV, insuficiencia renal crónica, trasplante, cáncer, tratamiento inmunosupresor, adicción a drogas, institucionalización, y hospitalización en los últimos 90 días.

Tabla 1. Comparación de los pacientes con SAMR y con SAMS con respecto a edad, sexo y comorbilidades.

	SAMS	SAMR	P
Sexo (femenino)	11 (61%)	10 (56%)	1,000
Edad	45±19	41±14	0,636
DBT	7 (39%)	6 (33%)	1,000
HIV	1 (6%)	2 (11%)	1,000
IRC	2 (13%)	3 (19%)	1,000
Trasplantado	1 (6%)	2 (11%)	1,000
Cáncer	5 (28%)	3 (17%)	0,691
Tratamiento inmunosupresor	2 (12%)	1 (7%)	1,000
ADVP	1 (6%)	1 (6%)	1,000
Institucionalizado	0 (0%)	1 (6%)	1,000
Hospitalizado	8 (44%)	5 (28%)	0,489
Escala de Charlson	3,2	2,61	0,308

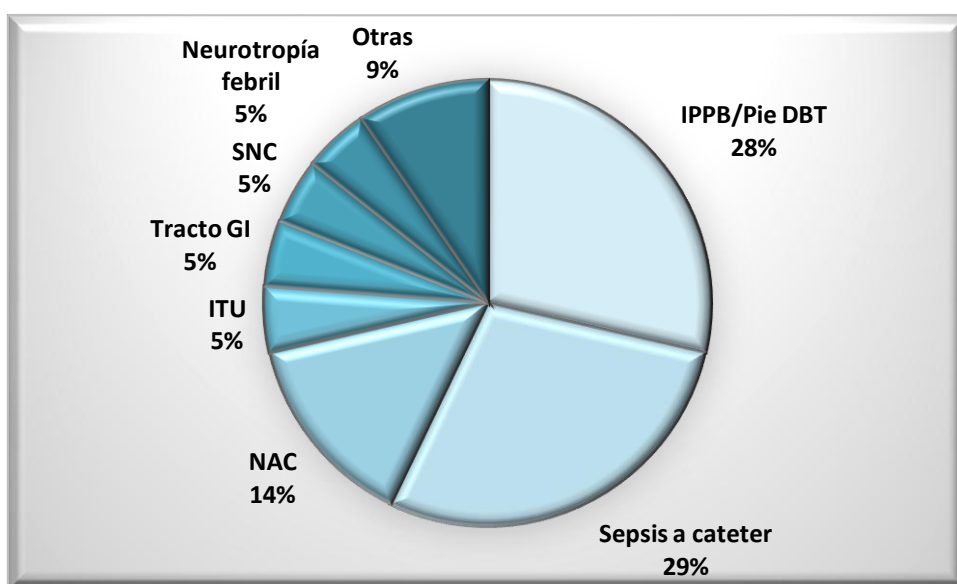
En el *gráfico 3* se exhibe el porcentaje de pacientes según motivo de internación en general. El motivo más frecuente fue infección en 21 pacientes (58%), esto incluye a las infecciones asociadas a los cuidados de salud y las originadas en la comunidad; seguido con una frecuencia bastante menor, de insuficiencia renal aguda y crónica reagudizada (19%).

Gráfico 3. Porcentaje de pacientes según Motivo de Internación General.



Dentro de las 21 infecciones que motivaron la internación, las causas más frecuentes fueron infección de piel y partes blandas / infección asociada a pie diabético, y bacteriemia asociada a catéter venoso central, 28% y 29% respectivamente, *gráfico 4*. En el análisis respecto a SAMR vs SAMS, el 66,6%(4/6) de las infecciones de piel y partes blandas/pie DBT y el 50% de las bacteriemia asociada a catéter venoso central fueron por SAMR.

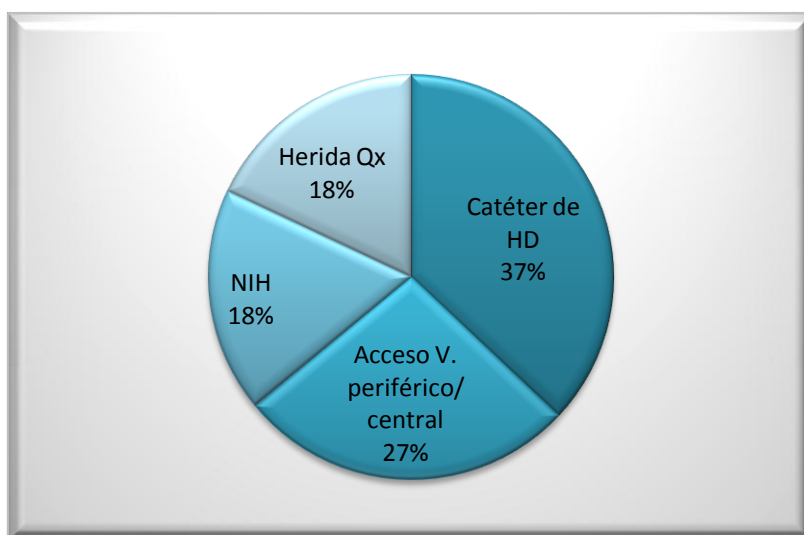
Gráfico4. Tipo de Distribución de bacteriemias originadas en la comunidad y asociadas a los cuidados de salud



IPPB: infección de piel y partes blandas; NAC: neumonía aguda de la comunidad; ITU: infección del tracto urinario; Tracto GI: gastrointestinal; SNC: sistema nervioso central.

Las fuentes de la bacteriemias intrahospitalarias fueron: catéter de hemodiálisis 37% (4/11); acceso vascular periférico o central 27% (3/11); neumonía intrahospitalaria 18% (2/11) e infección de herida quirúrgica 18% (2/11) *Gráfico 5*. En el análisis SAMR vs SAMS, el 50% de las infecciones asociadas a catéter de hemodiálisis y de herida quirúrgica, y el 66% de las asociadas a otros accesos vasculares fueron por SAMR.

Gráfico 5. Origen de bacteriemias intrahospitalarias.



Herida Qx: quirúrgica; Catéter de HD: hemodiálisis; NIH: neumonía intrahospitalaria.

El retiro de los catéteres infectados, principal tratamiento junto con los antibióticos, se realizó en el 80% de los casos, el 20% restante correspondió a pacientes en diálisis con dificultad en los accesos venosos.

Dentro de las siembras secundarias a la bacteriemia inicial por SAMR se registraron 2 pacientes con artritis séptica ($p=0,486$) y 1 con endocarditis ($p=1$). Un paciente con SAMS presentó osteomielitis ($p=1$).

Se pudo realizar ecocardiograma para evaluar la posibilidad de endocarditis infecciosa a 24 (67%) pacientes. El ecocardiograma fue de tipo trastorácico en la mayoría de los casos, 22 (92%), y sólo se pudieron realizar 2 de tipo trasesofágico

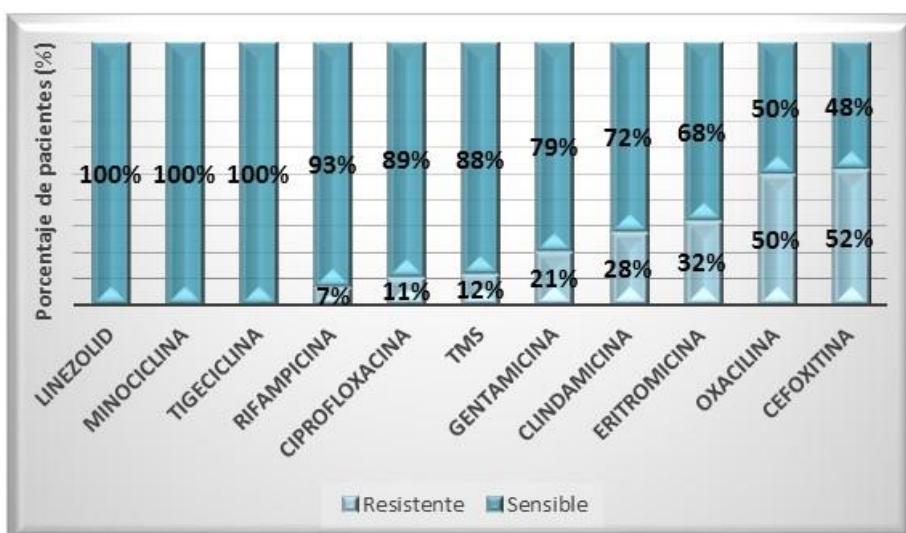
Se realizó el subanálisis de los grupos SAMS y SAMR con respecto a las variables motivo de internación-infección, número promedio de procedimiento invasivos, requerimiento de UTI y shock séptico. Las diferencias no resultaron estadísticamente significativas *Tabla 2*.

Tabla 2. Comparación de los pacientes con SAMR y con SAMS con respecto a motivo de internación, número de procedimientos invasivos, UTI y shock séptico.

	SAMS	SAMR	P
Motivo internación: infección	10 (56%)	8 (44%)	0,740
Nº procedimientos invasivos	3±2	3±2	1,000
Requerimiento de UTI	8 (44%)	7 (39%)	1,000
Shock séptico	2 (11%)	4 (22%)	0,658

El *gráfico 6* exhibe el porcentaje de pacientes según sensibilidad a los antibióticos. La totalidad o la gran mayoría de los casos fueron sensibles a linezolid, minociclina, tigeciclina, rifampicina, ciprofloxacina, y trimetropima-sulfametoxazol (TMS). Entre el 79 y el 68% de los casos fueron sensibles a gentamicina, clindamicina y eritromicina.

Gráfico 6.- Porcentaje de pacientes según Sensibilidad.



En la *Tabla 3* se muestra la resistencia antibiótica de los aislados SAMS y SAMR. Notese la alta resistencia de SAMR a clindamicina (44%), eritromicina (50%), gentamicina (33%) y a ciprofloxacina (21%). Se observó diferencia estadísticamente significativa entre SAMR y SAMS en cuanto a la sensibilidad a clindamicina y eritromicina. Todas las cepas fueron sensibles a linezolid, minociclina y tigeciclina.

Tabla 3. Resistencia antibiótica SAMS vs SAMR

Resistentes	SAMS	SAMR	P
TMS	1 (10%)	2 (13%)	1,000
Clindamicina	1 (8%)	7 (44%)	0,044
Eritromicina	1 (8%)	8 (50%)	0,039
Rifampicina	0 (0%)	2 (14%)	0,481
Gentamicina	1 (6%)	6 (33%)	0,090
Ciprofloxacina	0 (0%)	3 (21%)	0,222

Se subanalizó la resistencia antibiótica de SAMR según causen infecciones originadas en la comunidad, asociadas a los cuidados de salud o intrahospitalarias *Tabla 4*.

Se observa en SAMROC y en los asociados a cuidados de salud menor resistencia que en los intrahospitalarios. De las cinco cepas de SAMROC (por definición epidemiológica), una presentó resistencia a clindamicina, 2 a eritromicina, 1 a ciprofloxacina y una a rifampicina) ; todas fueron sensibles a TMS.

Tabla 4. Resistencia de los SAMR según sean de la comunidad, asociados a cuidados de salud o intrahospitalarios

ATB	COMUNIDAD	ASOCIADOS A CUIDADOS DE SALUD	INTRAHOSPITALARIOS
TMS	0%	0%	50% (2/4)
Clindamicina	20%(1/5)	42,8%(3/7)	75%(3/4)
Eritromicina	40%(2/5)	42,8%(3/7)	75%(3/4)

Rifampicina	16,6%(1/6)	20% (1/5)	0%
Gentamicina	33,3%(2/6)	14,3% (1/7)	60%(3/5)
Ciprofloxacina	25%(1/4)	0%	66,6%(2/3)

Se expresan como porcentajes (pacientes resistentes/total de SAMR probados para dicho ATB)

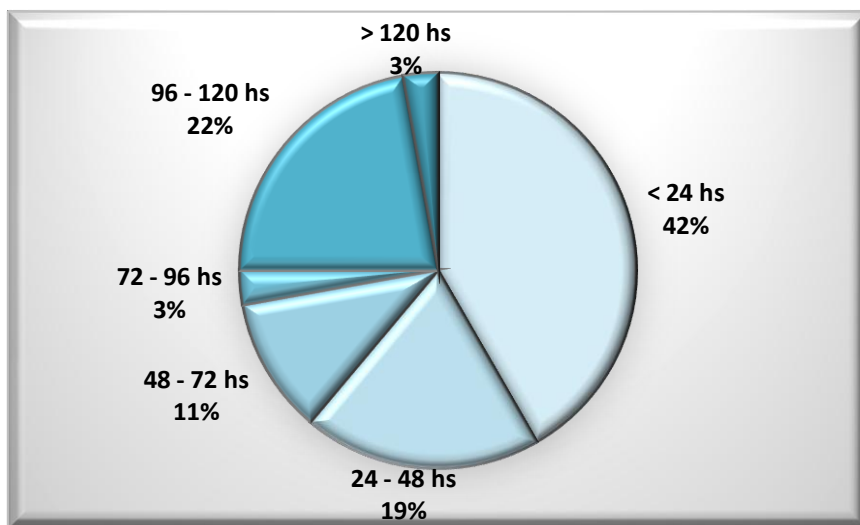
A 20 (55,5%) pacientes se les suministró vancomicina como plan antibiótico inicial, de ellos el 60% padecían una bacteriemia por SAMS. De los pacientes que recibieron inicialmente AMS 3 eran SAMROC sin factores de riesgo asociados. De los 5 pacientes con SAMR que recibieron inicialmente ciprofloxacina y/o clindamicina, 4 eran de OC, de los cuales la mitad eran resistentes a dichos antibióticos. A ningún paciente se le indico TMS o gentamicina como antibióticos de inicio. Ver *Tabla 5*.

Tabla 5. Antibióticos administrados al inicio.

ATB	TOTAL	SAMS	SAMR
Vancomicina	20 (55,5%)	12 (60%)	8 (40%)
Clindamicina o ciprofloxacina	6 (17%)	1 (17%)	5 (83%)
Ampicilina-sulbactam	5 (14%)	2 (40%)	3 (60%)
Otros	7 (19,4%)	5(71%)	2 (29%)

Con respecto a la duración de la fiebre una vez iniciado el antibiótico, en el 61% de los pacientes se logró la defervescencia dentro de las 48hs *Gráfico 7*. Lo que correspondió al 55,5% de los pacientes con SAMR y al 66,7% de los pacientes con SAMS. De los 8 pacientes que persistieron con fiebre más de 5 días a pesar del plan antibiótico, la mayoría (62,5%), correspondía al grupo SAMR.

Gráfico 7. Distribución de los pacientes según duración de la fiebre.



Se contó con hemocultivos de control en 75% de los pacientes (27/36), de ellos sólo 2 (7,4%) persistieron positivos, ambos a SAMR. Estos 2 pacientes habían iniciado plan antibiótico con ciprofloxacina/clindamicina. Uno de ellos había recibido previamente tratamiento antibiótico (penicilina y cefalexina) por infección de pie DBT, la otra paciente había estado internada en los últimos 90 días. Ambos pacientes tardaron más de 48 horas luego del inicio de la vancomicina en negativizar los hemocultivos; y presentaron fiebre por más de 120hs.

En promedio, los pacientes estuvieron internados 27 ± 28 días (rango de 2 a 106 días). El tiempo promedio en sala fue $24,1 \pm 27,7$ días (rango de 1 a máximo 105 días). Del total de pacientes, 15 (42%) requirieron UTI siendo $8 \pm 8,9$ días el promedio del tiempo de internación (rango de 1 a 30 días) *Tabla 6*.

Tabla 6. Tiempo promedio de internación de los pacientes.

Tiempo de internación	Número de pacientes (Porcentaje)	Media \pm DS	Mínimo-Máximo
En sala	36 (100%)	24 ± 28	1-105
En UTI	15 (42%)	8 ± 9	1-30
Total	36 (100%)	27 ± 28	2-106

El tiempo medio de internación ya sea total, en sala o en UTI no presentó diferencias estadísticamente significativas entre los grupos en comparación. En la *tabla 7* se presentan los tiempos medios junto al valor p de la comparación.

Tabla 7. Comparación de los pacientes con SAMR y con SAMS con respecto a tiempo de internación.

Tiempo de internación	SAMS	SAMR	P
En sala	29±30	19±25	0,197
En UTI	10±8	6±10	0,186
Total	33±30	22±26	0,128

Fallecieron 6 (17%) pacientes durante la internación, con igual distribución entre SAMS y SAMR. La mortalidad asociada a bacteriemia fue del 13,8%, 17% para el grupo SAMR (3/5) y 11% para el grupo SAMS(2/5), lo que da una p=1,000.

Discusión

Luego de haber analizado los datos se observa que la incidencia de bacteriemias a *S. aureus* en los pacientes internados por Clínica Médica durante 1 año fue de un 4,5%. Alta si se compara por ejemplo con las cifras publicadas en Australia de bacteriemia de origen en la comunidad de 0,8 episodios por cada 1000 hospitalizaciones y para las de inicio intrahospitalario 0,72/1000 hospitalizaciones (53).

Se observó resistencia a meticilina en la mitad de los casos.

Es de destacar que de las de bacteriemias a *S. aureus* provenientes de la comunidad el 75% correspondió a SAMR, coincidiendo con las series nacionales (>58%). A diferencia de las bacteriemias intrahospitalarias y asociadas a los cuidados de salud en donde el SAMR representó el 43% de los casos; lo cual contrasta con lo reportado hasta hace unos años, lo que se explica por el auge observado de las cepas de SAMR de origen comunitario.

Se pudieron observar como factores de riesgo asociados a bacteriemia: diabetes, internación previa por más de 2 días en los últimos 90 días, hemodiálisis, fundamentalmente por catéter transitorio, inmunosupresión por tratamiento quimioterápico o corticoides a altas dosis y encontrarse bajo tratamiento antibiótico previo. Sin embargo, no se encontraron diferencias en este punto en relación a la resistencia a la meticilina.

Si se analizan las fuentes de bacteriemia de OC, asociadas a cuidados de salud e intrahospitalarias, la mayoría provenía de una infección de piel y partes blandas (incluyendo pie DBT) y de las sepsis a catéter de hemodiálisis. Esto se entiende por el hecho de que los principales sitios de colonización son la piel y el sitio de entrada de los catéteres endovasculares. Como se remarcó anteriormente es importante tener en cuenta que en la población de pacientes que ingresaron con infección a nivel de piel y partes blandas se aisló en el 66,6% de los casos SAMR, todos ellos provenientes de la comunidad, no asociados a cuidados de salud, uno de ellos preso, lo cual también coincide con la bibliografía.

No sucedió lo mismo con las bacteriemias asociadas a hemodiálisis, en este caso el 50% era meticilino resistente, menor a lo que se esperaría en estas circunstancias.

Si bien no llega a ser estadísticamente significativo, por el bajo número de pacientes en el estudio, las cepas SAMR predominaron en los pacientes con endocarditis infecciosa, artritis séptica y shock séptico en relación a infección por SAMS. Lo cual podría deberse a una mayor tasa de siembra metastásica asociada a SAMR en comparación con SAMS, asociado a factores propios o defectos propios del tratamiento.

No se pudo encontrar diferencia estadísticamente significativa entre los pacientes con SAMR y SAMS en relación a los procedimientos invasivos a los que fueron sometidos, ni el requerimiento de internación en Unidad de Terapia Intensiva.

Se encontró en la población estudiada una alta resistencia del SAMR a clindamicina (44%), eritromicina (50%), gentamicina (33%) y a ciprofloxacina (21%), y en menor medida a TMS (13%) y rifampicina (14%). Todos fueron sensibles a linezolid, minociclina y tigeciclina. Si se subdivide el análisis según sean OC, asociados a cuidados de salud o intrahospitalarios, se observa en los provenientes de la comunidad importante resistencia a todos los ATB mencionados, salvo TMS (0%). En los pacientes asociados a cuidados de salud se observa baja

resistencia a TMS y ciprofloxacina. Y en los intrahospitalarios mayor resistencia a todos los antibióticos en relación a los otros dos grupos de pacientes, salvo a rifampicina.

Si bien estos resultados son en base a un muy bajo número de pacientes, podrían servir de guía al momento de decidir el plan antibiótico empírico en pacientes en quienes se sospeche infección por SAMR, haciendo la disquisición de si tienen origen en la comunidad, están asociados a los cuidados de salud o son infecciones intrahospitalarias.

Es sabido que iniciar el tratamiento con un antibiótico adecuado tiene consecuencias sobre la morbimortalidad de los pacientes. En nuestro caso del total de pacientes en los que se sospecho infección por SAMR y se inicio plan antibiótico con vancomicina, ésta se confirmó en el 40% de los casos. De los pacientes en quienes se inicio plan antibiótico con ciprofloxacina y/o clindamicina el 50% fue resistente. En los pacientes con SAMR que iniciaron plan con AMS, por infección de piel y partes blandas, no se pudieron encontrar factores de riesgo que nos permitan alertar de la situación.

Independientemente de la disquisición sobre los antibióticos indicados al inicio del tratamiento, la mayoría de los pacientes lograron la defervescencia dentro de las 48hs de instaurado el tratamiento y sólo en el 7,4% persistieron los hemocultivos positivos. Siendo todos estos pacientes en su mayoría SAMR.

La media de internación del conjunto de pacientes fue prolongada (27 ± 28 días), sin poder encontrar diferencias entre SAMR y SAMS. Con respecto a la mortalidad asociada a la bacteriemia fue de un 13,8%, sin diferencia estadísticamente significativa entre SAMR y SAMS.

La principal limitación del trabajo es el bajo número de pacientes estudiados, sin embargo, es sumamente importante realizar estudios epidemiológicos locales para observar los cambios en la presentación y la tasas de resistencia antibiótica en esta patología de alto impacto clínico.

Conclusión

Podemos concluir que los factores de riesgo y las fuentes de bacteriemia en la población estudiada coinciden con los de la bibliografía, que un alto porcentaje de SAMR fueron de origen en la comunidad, siendo estos sensibles a TMS. Con respecto a la severidad de las infecciones por SAMR, se observó mayor número de complicaciones metastásicas y del tiempo

de defervescencia, pero no se pudo demostrar aumento de los días de internación, ni de la mortalidad asociada.

REFERENCIAS

1. Barber, M. Methicillin-resistant staphylococci. *J Clin Pathol* 1961; 14:385
2. Benner, EJ, Kayser, FH. Growing clinical significance of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Lancet* 1968; 2:741
3. Enright MC; Robinson DA; et al. The evolutionary of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002 May 28; 99(11): 7687-92
4. Archer, GL, Niemeyer, DM, Thanassi, JA, Pucci, MJ. Dissemination among staphylococci of DNA sequences associated with methicillin resistance. *Antimicrob Agents Chemother* 1994; 38:447.
5. Wisplinghoff, H, Bischoff, T, Tallent, SM, et al. Nosocomial bloodstream infections in US hospitals: Analysis of 24,179 cases from a prospective nationwide surveillance study. *Clin Infect Dis* 2004; 39:309.
6. Naimi, TS, LeDell, KH, Como-Sabetti, K, et al. Comparison of community- and health care-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection. *JAMA* 2003; 290:2976.
7. Sader, HS, Streit, JM, Fritsche, TR, Jones, RN. Antimicrobial susceptibility of gram-positive bacteria isolated from European medical centres: results of the Daptomycin Surveillance Programme (2002-2004). *Clin Microbiol Infect* 2006; 12:844.
8. Voss, A, Milatovic, D, Wallrauch-Schwarz, C, et al. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in Europe. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1994; 13:50.
9. Dr. Hugo Paganini, et al. Estudio multicéntrico sobre las infecciones pediátricas por *Staphylococcus aureus* meticilino-resistente provenientes de la comunidad en la Argentina. *Arch Argent Pediatr* 2008; 106(5):397-403

10. Shorr, AF. Epidemiology of staphylococcal resistance. Clin Infect Dis 2007; 45 Suppl 3:S171.
11. Fridkin, SK, Hageman, JC, Morrison, M, et al. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* disease in three communities. N Engl J Med 2005; 352:1436.
12. Furuno, JP, McGregor, JC, Harris, AD, et al. Identifying groups at high risk for carriage of antibiotic-resistant bacteria. Arch Intern Med 2006; 166:580.
13. MacDougall, C, Powell, JP, Johnson, CK, et al. Hospital and community fluoroquinolone use and resistance in *Staphylococcus aureus* and *Escherichia coli* in 17 US hospitals. Clin Infect Dis 2005; 41:435.
14. Hill, DA, Herford, T, Parratt, D. Antibiotic usage and methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: an analysis of causality. J Antimicrob Chemother 1998; 42:676.
15. Asensio, A, Guerrero, A, Quereda, C, et al. Colonization and infection with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: associated factors and eradication. Infect Control Hosp Epidemiol 1996; 17:20.
16. Schneider-Lindner, V, Delaney, JA, Dial, S, et al. Antimicrobial drugs and community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, United Kingdom. Emerg Infect Dis 2007; 13:994.
17. Hidron, AI, Kourbatova, EV, Halvosa, JS, et al. Risk factors for colonization with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) in patients admitted to an urban hospital: emergence of community-associated MRSA nasal carriage. Clin Infect Dis 2005; 41:159.
18. Mathews, WC, Caperna, JC, Barber, RE, et al. Incidence of and risk factors for clinically significant methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection in a cohort of HIV-infected adults. J Acquir Immune Defic Syndr 2005; 40:155.
19. Szumowski, JD, Wener, KM, Gold, HS, et al. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* colonization, behavioral risk factors, and skin and soft-tissue infection at an ambulatory clinic serving a large population of HIV-infected men who have sex with men. Clin Infect Dis 2009; 49:118.

20. Invasive methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections among dialysis patients-United States, 2005. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2007; 56:197.
21. Spindel, SJ, Strausbaugh, LJ, Jacobson, C. Infections caused by *Staphylococcus aureus* in a veteran's affairs nursing home care unit: A 5-year experience. Infect Control Hosp Epidemiol 1995; 16:217.
22. Coello, R, Jiminez, J, Garcia, M, et al. Prospective study of infection, colonization and carriage of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in an outbreak affecting 990 patients. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1994; 13:74.
23. Sanford, MD, Widmer, AF, Bale, MJ, et al. Efficient detection and long-term persistence of the carriage of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. Clin Infect Dis 1994; 19:1123.
24. Reagan, DR, Doebbeling, BN, Pfaller, MA, et al. Elimination of coincident *Staphylococcus aureus* nasal and hand carriage with intranasal application of mupirocin calcium ointment. Ann Intern Med 1991; 114:101.
25. Boyce, JM, Havill, NL, Maria, B. Frequency and possible infection control implications of gastrointestinal colonization with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. J Clin Microbiol 2005; 43:5992.
26. Boyce, JM, Opal, SM, Potter-Bynoe, G, Medeiros, AA. Spread of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in a hospital after exposure to a health care worker with chronic sinusitis. Clin Infect Dis 1993; 17:496.
27. Robicsek, A, Beaumont, JL, Peterson, LR. Duration of colonization with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. Clin Infect Dis 2009; 48:910.
28. Boyce, JM, Potter-Bynoe, G, Chenevert, C, King, T. Environmental contamination due to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: Possible infection control implications. Infect Control Hosp Epidemiol 1997; 18:622.
29. Smith, MA, Mathewson, JJ, Ulert, IA, et al. Contaminated stethoscopes revisited. Arch Intern Med 1996; 156:82.

30. Guinto, CH, Bottone, EJ, Raffalli, JT, et al. Evaluation of dedicated stethoscopes as a potential source of nosocomial pathogens. *Am J Infect Control* 2002; 30:499.
31. Boyce, JM, Havill, NL, Otter, JA, Adams, NM. Widespread environmental contamination associated with patients with diarrhea and methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* colonization of the gastrointestinal tract. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2007; 28:1142.
32. Cosgrove, SE, Sakoulas, G, Perencevich, EN, et al. Comparison of mortality associated with methicillin-resistant and methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* bacteremia: a meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2003; 36:53.
33. Diep, BA, Gill, SR, Chang, RF, et al. Complete genome sequence of USA300, an epidemic clone of community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Lancet* 2006; 367:731.
34. Baba, T, Takeuchi, F, Kuroda, M, et al. Genome and virulence determinants of high virulence community-acquired MRSA. *Lancet* 2002; 359:1819.
35. Diep, BA, Carleton, HA, Chang, RF, et al. Roles of 34 virulence genes in the evolution of hospital- and community-associated strains of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *J Infect Dis* 2006; 193:1495.
36. Ma, XX, Ito, T, Tiensasitorn, C, et al. Novel type of staphylococcal cassette chromosome mec identified in community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* strains. *Antimicrob Agents Chemother* 2002; 46:1147.
37. Tenover, FC, McDougal, LK, Goering, RV, et al. Characterization of a strain of community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* widely disseminated in the United States. *J Clin Microbiol* 2006; 44:108.
38. King, MD, Humphrey, BJ, Wang, YF, et al. Emergence of community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* USA 300 clone as the predominant cause of skin and soft-tissue infections. *Ann Intern Med* 2006; 144:309.
39. Kazakova, SV, Hageman, JC, Matava, M, et al. A clone of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* among professional football players. *N Engl J Med* 2005; 352:468.

40. Nguyen, DM, Mascola, L, Brancoft, E. Recurring methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in a football team. *Emerg Infect Dis* 2005; 11:526.
41. Begier, EM, Frenette, K, Barrett, NL, et al. A high-morbidity outbreak of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* among players on a college football team, facilitated by cosmetic body shaving and turf burns. *Clin Infect Dis* 2004; 39:1446.
42. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections among competitive sports participants--Colorado, Indiana, Pennsylvania, and Los Angeles County, 2000-2003. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2003; 52:793.
43. Campbell, KM, Vaughn, AF, Russell, KL, et al. Risk factors for community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in an outbreak of disease among military trainees in San Diego, California, in 2002. *J Clin Microbiol* 2004; 42:4050.
44. Aiello, AE, Lowy, FD, Wright, LN, Larson, EL. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* among US prisoners and military personnel: review and recommendations for future studies. *Lancet Infect Dis* 2006; 6:335.
45. From the Centers for Disease Control and Prevention. Public health dispatch: outbreaks of community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* skin infections--Los Angeles County, California, 2002-2003. *JAMA* 2003; 289:1377.
46. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* skin or soft tissue infections in a state prison--Mississippi, 2000. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2001; 50:919.
47. Gilbert, M, MacDonald, J, Gregson, D, et al. Outbreak in Alberta of community-acquired (USA300) methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in people with a history of drug use, homelessness or incarceration. *CMAJ* 2006; 175:149.
48. Lowy, FD, Aiello, AE, Bhat, M, et al. *Staphylococcus aureus* colonization and infection in New York State prisons. *J Infect Dis* 2007; 196:911.
49. Turbeville, SD, Cowan, LD, Greenfield, RA. Infectious disease outbreaks in competitive sports: a review of the literature. *Am J Sports Med* 2006; 34:1860.

50. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* skin infections among tattoo recipients--Ohio, Kentucky, and Vermont, 2004-2005. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2006; 55:677.
51. Abramson, MA, Sexton, DJ. Nosocomial methicillin-resistant and methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* primary bacteremia: at what costs? Infect Control Hosp Epidemiol 1999; 20:408.
52. Chang, FY, MacDonald, BB, Peacock, JE Jr, et al. A prospective multicenter study of *Staphylococcus aureus* bacteremia: incidence of endocarditis, risk factors for mortality, and clinical impact of methicillin resistance. Medicine (Baltimore) 2003; 82:322.
53. Collignon, P., et al., *Staphylococcus aureus* bacteremia, Australia. Emerg Infect Dis, 2005. 11(4): p. 554-61.