

UNIVERSIDAD DE COSTA RICA  
SISTEMA DE ESTUDIOS DE POSGRADO  
PROGRAMA DE POSGRADO EN ESPECIALIDADES MÉDICAS

***PREVALENCIA DE LAS TOXINAS PVL, TSST-1 Y LAS TOXINAS  
EXFOLIATIVAS EN LAS BACTERIEMIAS DE ORIGEN COMUNITARIO POR  
STAPHYLOCOCCUS AUREUS Y SU RELACIÓN CON LA EVOLUCIÓN  
CLÍNICA DE LOS PACIENTES, EN EL PERÍODO ENTRE JULIO 2018 Y JUNIO  
2019 EN EL HOSPITAL SAN JUAN DE DIOS***

Trabajo final de graduación sometido a la consideración del Comité de la Especialidad en Medicina Interna para optar por el grado y título de Especialista en Medicina Interna

SILVIA GABRIELA ALVARADO ARCE

Ciudad Universitaria Rodrigo Facio, Costa Rica

2020

## DEDICATORIA

A mis papás y hermanos y a David, por supuesto.

## **AGRADECIMIENTOS**

A Dios que siempre está conmigo, a mis papás y hermanos por el apoyo incondicional y fomentar en mí el deseo de superación y el cumplimiento de todos mis sueños y metas.

A mis profesores de posgrado por haber compartido conmigo su amplia experiencia y por tantas enseñanzas.

A la doctora Natalia Solís y a los doctores Manuel Villalobos y Manuel Ramírez por su entusiasmo y dedicación respecto a mi trabajo final de graduación.

A mis compañeros y amigos de residencia, en especial a mi querido grupo A, por todo lo compartido y aprendido juntos.

Este trabajo final de graduación fue aceptado por la Subcomisión de la Especialidad en Medicina Interna del Programa de Posgrado en Especialidades Médicas de la Universidad de Costa Rica, como requisito parcial para optar al grado y título de Especialista en Medicina Interna.



---

**Dra. Flory Morera González**  
Directora del Programa de Posgrado en Especialidades Médicas



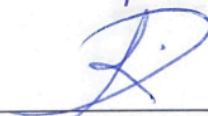
---

**Dr. Daniel Murillo Castro**  
Coordinador Posgrado Medicina Interna



---

**Dra. Natalia Solís Rojas**  
Tutora académica



---

**Dr. Julio César Víquez Rojas**  
Lector



---

**Silvia Gabriela Alvarado Arce**  
Sustentante

## CONTENIDO:

<b>DEDICATORIA.....</b>	<b>I</b>
<b>AGRADECIMIENTOS.....</b>	<b>II</b>
<b>RESUMEN EJECUTIVO .....</b>	<b>V</b>
<b>LISTA DE CUADROS .....</b>	<b>VI</b>
<b>LISTA DE FIGURAS:.....</b>	<b>VII</b>
<b>LISTA DE GRÁFICOS:.....</b>	<b>VIII</b>
<b>LISTA DE ABREVIATURAS: .....</b>	<b>IX</b>
<b>INTRODUCCIÓN Y JUSTIFICACIÓN: .....</b>	<b>1</b>
<b>CAPÍTULO I: ANTECEDENTES .....</b>	<b>2</b>
<i>Definiciones y clasificación: .....</i>	<i>2</i>
<i>Epidemiología:.....</i>	<i>4</i>
<i>El agente:.....</i>	<i>6</i>
<i>Factores de resistencia antibiótica.....</i>	<i>6</i>
<i>Fisiopatología: .....</i>	<i>11</i>
<i>El hospedero:.....</i>	<i>13</i>
<i>Manejo intrahospitalario y tratamiento:.....</i>	<i>14</i>
<b>CAPÍTULO II: MATERIALES Y MÉTODOS.....</b>	<b>18</b>
<i>Objetivos: .....</i>	<i>18</i>
<i>Criterios de inclusión y exclusión: .....</i>	<i>19</i>
<i>Diseño estadístico:.....</i>	<i>20</i>
<b>CAPÍTULO III: RESULTADOS.....</b>	<b>21</b>
<b>CAPÍTULO IV: DISCUSIÓN.....</b>	<b>32</b>
<b>CAPÍTULO V: CONCLUSIONES.....</b>	<b>38</b>
<b>CAPÍTULO VI: LIMITACIONES Y RECOMENDACIONES .....</b>	<b>40</b>
<b>REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....</b>	<b>41</b>
<b>ANEXOS.....</b>	<b>44</b>

## RESUMEN EJECUTIVO

**ANTECEDENTES:** *Staphylococcus aureus* es uno de los principales agentes patógenos para el ser humano y su patogenicidad puede ir desde la colonización de su huésped hasta infecciones severas con elevada mortalidad como lo es la bacteriemia. Parte de la virulencia atribuida a este agente se debe a la expresión toxigénica y a la elevada resistencia a la meticilina documentada en cepas comunitarias en América Latina, Estados Unidos y el mundo en general. La bacteriemia por *S. aureus* de origen comunitario es una condición frecuente de ingreso hospitalario, pero se desconoce el perfil epidemiológico, sensibilidad antibiótica, manejo, tratamiento y pronóstico de estos pacientes así como la prevalencia de toxinas (PVL, TSST-1, ETA y ETB) de las cepas bacterianas. **MATERIALES Y MÉTODOS:** estudio observacional retrospectivo descriptivo de 29 casos de bacteriemias comunitarias por *S. aureus* en un año calendario en el Hospital San Juan de Dios, desde julio 2018 a junio 2019. El objetivo de la investigación fue determinar la prevalencia de expresión toxigénica y su relación con la evolución de los pacientes. **RESULTADOS Y CONCLUSIONES:** la mayoría de pacientes son del sexo masculino y con edad superior a los 60 años, con una o más comorbilidades o toxicomanías. La estancia hospitalaria promedio fue de 24 días. La prevalencia de PVL+ fue de 27,6%, mientras que no hubo casos positivos por TSST-1 ni toxinas exfoliativas. Hubo 52% de cepas resistentes a oxacilina. La piel y tejidos blandos fueron los tejidos con mayor frecuencia comprometidos. Se documentó una mortalidad del 45% a 30 días, con 27,6% de pacientes que se presentaron en shock séptico con requerimiento de soporte vasopresor y 10,3% de casos que ameritaron estancia en la Unidad de Cuidado Intensivo. La positividad para PVL y SAMR no se asociaron a mayor mortalidad.

## EXECUTIVE SUMMARY:

**BACKGROUND:** *Staphylococcus aureus* is one of the most common human pathogens. It can merely colonize but can also threaten its host with severe infections, such as bacteremia. Toxin expression and antibiotic resistance are part of the virulence attributed to these bacteria, specifically methicillin resistance in community strains that have been found and studied in past years in Latin America, United States and worldwide. *S. aureus* community acquired bacteremia is a common diagnosis but there is not enough local data regarding epidemiology, antibiotic resistance profile, general management, treatment, prognosis and toxin expression prevalence for *S. aureus* toxins PVL, TSST-1, ETA and ETB. **MATERIALS AND METHODS:** this is a retrospective observational single center study, with 29 cases of *S. aureus* community acquired bacteremia from July 2018 to June 2019. Our aim was to determine the toxin expression prevalence for PVL, TSST-1, ETA y ETB and possible associations with patient outcomes. **RESULTS AND CONCLUSIONS:** the majority of patients were male and older than 60 years, with one or more comorbidities or drug use. The average hospital stay was 24 days. There was a 27.6% of strain positivity for PVL and no strains were positive for TSST-1 or the exfoliative toxins A and B. We found a 52% of methicillin resistance and skin and soft tissue infections were the most frequent. 30-day mortality was found to be 45%, with a 27.6% of patients in septic shock at admission and 10% of admission to ICU. PVL and *mecA* positivity were not associated with higher mortality.

## LISTA DE CUADROS

Cuadro # 1. Características demográficas y clínicas de los pacientes a quienes se les documentó en el Hospital San Juan de Dios, una bacteriemia por <i>S. aureus</i> de origen comunitario, de julio 2018 a junio 2019.....	22
Cuadro # 2. Temperatura, frecuencia cardíaca y valores de gases arteriales de los pacientes a quienes se les documentó en el Hospital San Juan de Dios, una bacteriemia por <i>S. aureus</i> de origen comunitario, de julio 2018 a junio 2019, al ingreso al hospital y a las 24 horas.....	23
Cuadro # 3. Leucocitos, plaquetas, PCR y PCT de los pacientes a quienes se les documentó en el Hospital San Juan de Dios, una bacteriemia por <i>S. aureus</i> de origen comunitario, de julio 2018 a junio 2019, al ingreso al hospital y a las 24 horas.....	24
Cuadro # 4. Características del tratamiento de los pacientes a quienes se les documentó en el Hospital San Juan de Dios, una bacteriemia por <i>S. aureus</i> de origen comunitario, de julio 2018 a junio 2019....	27
Cuadro # 5. Prevalencia del gen <i>mecA</i> y toxinas TSST-1, ETA, ETB y PVL en bacteriemias por <i>S. aureus</i> de origen comunitario, de julio 2018 a junio 2019 en el Hospital San Juan de Dios.....	29
Cuadro # 6. Mortalidad a los 7 y 30 días de los pacientes a quienes se les documentó en el Hospital San Juan de Dios, una bacteriemia por <i>S. aureus</i> de origen comunitario, de julio 2018 a junio 2019.....	29
Cuadro # 7. Comparación entre la presencia del gen PVL y la mortalidad a los 30 días de los pacientes a quienes se les documentó en el Hospital San Juan de Dios, una bacteriemia por <i>S. aureus</i> de origen comunitario, de julio 2018 a junio 2019.....	30
Cuadro # 8. Comparación entre resistencia a metilina y la mortalidad a los 30 días de los pacientes a quienes se les documentó en el Hospital San Juan de Dios, una bacteriemia por <i>S. aureus</i> de origen comunitario, de julio 2018 a junio 2019.....	30
Cuadro # 9. Comparación entre la mortalidad a 30 días y la velocidad de crecimiento de hemocultivo, de los pacientes a quienes se les documentó en el Hospital San Juan de Dios, una bacteriemia por <i>S. aureus</i> de origen comunitario, de julio 2018 a junio 2019.....	30
Cuadro # 10. Comparación entre la persistencia de la bacteriemia y la velocidad de crecimiento, de los pacientes a quienes se les documentó en el Hospital San Juan de Dios, una bacteriemia por <i>S. aureus</i> de origen comunitario, de julio 2018 a junio 2019.....	30
Cuadro # 11. Comparación entre la edad y la mortalidad a 30 días, de los pacientes a quienes se les documentó en el Hospital San Juan de Dios, una bacteriemia por <i>S. aureus</i> de origen comunitario, de julio 2018 a junio 2019.....	31
Cuadro # 12. Comparación entre persistencia de la bacteriemia y la mortalidad a los 30 días de los pacientes a quienes se les documentó en el Hospital San Juan de Dios, una bacteriemia por <i>S. aureus</i> de origen comunitario, de julio 2018 a junio 2019.....	31

## LISTA DE FIGURAS:

Figura # 1. Riesgo relativo de mortalidad a 30 días según duración de la bacteriemia .....	3
Figura # 2. Factores contribuyentes a la virulencia de SAMR comunitario .....	10
Figura # 3. Estrategia de supervivencia de <i>S. aureus</i> durante la infección .....	12
Figura # 4. Figura # 4. Algunos factores de virulencia de <i>Staphylococcus aureus</i> .....	13
Figura # 5. Diagrama de flujo de pacientes elegibles e incluidos en el estudio .....	21



## LISTA DE GRÁFICOS:

- Gráfico # 1. Perfil de sensibilidad antibiótica de los hemocultivos de los pacientes a quienes se les documentó en el Hospital San Juan de Dios, una bacteriemia por *S. aureus* de origen comunitario, de julio 2018 a junio 2019.....26
- Gráfico # 2. MIC para vancomicina de los hemocultivos de los pacientes a quienes se les documentó en el Hospital San Juan de Dios, una bacteriemia por *S. aureus* de origen comunitario, de julio 2018 a junio 2019.....26
- Gráfico # 3. Resultados del RI clindamicina y del screening cefoxitina de los hemocultivos de los pacientes a quienes se les documentó en el Hospital San Juan de Dios, una bacteriemia por *S. aureus* de origen comunitario, de julio 2018 a junio 2019.....27
- Gráfico # 4. Compromiso tisular e incidencia de infección necrotizante de los pacientes a quienes se les documentó en el Hospital San Juan de Dios, una bacteriemia por *S. aureus* de origen comunitario, de julio 2018 a junio 2019.....28

## LISTA DE ABREVIATURAS:

SAMR: Staphylococcus aureus meticilino resistente

SAMS: Staphylococcus aureus meticilino sensible

h-VISA: hetero- Staphylococcus aureus intermedio para vancomicina [MIC 1.5-2.0 ug/ ml] + subpoblación con [MIC 4-8 ug/ml]

VISA: Staphylococcus aureus intermedio para vancomicina [MIC 4-8 ug/ml]

VRSA: Staphylococcus aureus resistente a vancomicina [MIC > 16 ug/ml]

MIC: concentración inhibitoria mínima

PVL: leucocidina de Pantón-Valentine

SCCmec: cassette cromosómico estafilocócico mec

TCR: receptor de células T

TSST-1: toxina del síndrome de shock tóxico estafilocócico 1

BID: dos veces al día

PSA: prueba de sensibilidad antibiótica

VMA: ventilación mecánica asistida

PCT: procalcitonina

PCR: proteína C reactiva

ARDS: síndrome de distrés respiratorio del adulto

INR: índice normalizado internacional

AST: aspartado aminotransferasa

ALT: alanino aminotransferasa

BT: bilirrubina total

TPT: tiempo parcial de tromboplastina activada

UCI: Unidad de Cuidado Intensivo



Autorización para digitalización y comunicación pública de Trabajos Finales de Graduación del Sistema de Estudios de Posgrado en el Repositorio Institucional de la Universidad de Costa Rica.

Yo, Silvia Gabriela Alvarado Arce, con cédula de identidad 114870301, en mi condición de autor del TFG titulado Prevalencia de las toxinas PVL, TSST-1 y las toxinas exfoliativas en las bacteriemias de origen comunitario por Staphylococcus aureus y su relación con la evolución clínica de los pacientes en el periodo entre julio 2018 y junio 2019 en el Hospital San Juan de Dios.

Autorizo a la Universidad de Costa Rica para digitalizar y hacer divulgación pública de forma gratuita de dicho TFG a través del Repositorio Institucional u otro medio electrónico, para ser puesto a disposición del público según lo que establezca el Sistema de Estudios de Posgrado. SI [X] NO \* [ ]

\*En caso de la negativa favor indicar el tiempo de restricción: \_\_\_\_\_ año (s).

Este Trabajo Final de Graduación será publicado en formato PDF, o en el formato que en el momento se establezca, de tal forma que el acceso al mismo sea libre, con el fin de permitir la consulta e impresión, pero no su modificación.

Manifiesto que mi Trabajo Final de Graduación fue debidamente subido al sistema digital Kerwá y su contenido corresponde al documento original que sirvió para la obtención de mi título, y que su información no infringe ni violenta ningún derecho a terceros. El TFG además cuenta con el visto bueno de mi Director (a) de Tesis o Tutor (a) y cumplió con lo establecido en la revisión del Formato por parte del Sistema de Estudios de Posgrado.

INFORMACIÓN DEL ESTUDIANTE:

Nombre Completo: Silvia Gabriela Alvarado Arce

Número de Carné: B00264 Número de cédula: 114870301

Correo Electrónico: gavyalva92@gmail.com

Fecha: 4/8/20 Número de teléfono: 8813 1160

Nombre del Director (a) de Tesis o Tutor (a): Dra Natalia Solís Rojas

Silvia Alvarado A.

FIRMA ESTUDIANTE

Nota: El presente documento constituye una declaración jurada, cuyos alcances aseguran a la Universidad, que su contenido sea tomado como cierto. Su importancia radica en que permite abreviar procedimientos administrativos, y al mismo tiempo genera una responsabilidad legal para que quien declare contrario a la verdad de lo que manifiesta, puede como consecuencia, enfrentar un proceso penal por delito de perjurio, tipificado en el artículo 318 de nuestro Código Penal. Lo anterior implica que el estudiante se vea forzado a realizar su mayor esfuerzo para que no sólo incluya información veraz en la Licencia de Publicación, sino que también realice diligentemente la gestión de subir el documento correcto en la plataforma digital Kerwá.

## INTRODUCCIÓN Y JUSTIFICACIÓN:

La bacteriemia por *Staphylococcus aureus* representa una fuente de alta morbilidad y mortalidad en todo el mundo y generador de altos costos para los sistemas de salud. En América Latina los datos son escasos y heterogéneos, al igual que en nuestro medio y la gran mayoría de publicaciones incluye bacteriemias comunitarias y nosocomiales. Se sabe que para 2017, alrededor de 45% de todos los *S. aureus* son resistentes a meticilina, sin embargo, con variaciones regionales importantes. En América Latina, la mayor prevalencia de MRSA está en Brasil, Venezuela, México, Perú y Guatemala mientras que Colombia y Ecuador presentan alrededor de un 22-29% de cepas MRSA<sup>1</sup>.

Se ha visto que añadir datos clínicos, e incluso fenotípicos y genotípicos a los estudios epidemiológicos puede ayudar a aclarar la contribución relativa que tiene en la fisiopatología de las enfermedades el agente, el hospedero y el entorno<sup>2</sup>. Es por esto que la presente investigación es disímil ya que surge con el fin de caracterizar la bacteriemia comunitaria por *S. aureus* desde el contacto inicial con el centro médico desde varias aristas: el componente clínico, el componente microbiológico, enfocado en el estudio de expresión toxigénica de las cepas y su sensibilidad antibiótica y el componente de tratamiento recibido y pronóstico de estos pacientes, con la meta de identificar potenciales factores modificables e intervenciones diagnósticas y terapéuticas en las que se pueda actuar para mejorar la atención de esta entidad clínica. Con los datos obtenidos de esta investigación se logrará generar una sospecha clínica temprana con el fin de anticiparse a complicaciones e indicar el tratamiento antibiótico en forma adecuada y oportuna.

## CAPÍTULO I: ANTECEDENTES

### *Definiciones y clasificación:*

El término *Staphylococcus* proviene del griego ~staphyle, traducido al español como ramo de uvas y ~kokkos referente a bayas. Es un género de bacterias Gram positivas esféricas descritas por primera vez en 1880 por el cirujano escocés Sir Alexander Ogston al observar las bacterias luego de drenar una artritis séptica de rodilla. En 1884, Friedrich Rosenbach identificó dos colonias, *S. aureus* de color dorado (del latín aurum), y *S. albus* por el color blanco de la colonia, posteriormente fue cambiado al nombre de *S. epidermidis*<sup>3</sup>.

*Staphylococcus aureus* es uno de los principales patógenos humanos y puede causar gran variedad de infecciones, siendo una de las primeras causas de bacteriemia y de endocarditis infecciosa, así como de infecciones osteoarticulares, tejido blando y piel, infecciones pleuropulmonares y asociadas a dispositivos<sup>4</sup>. Una bacteriemia se define como el aislamiento de una o más bacterias en una o más muestras de sangre en un paciente con síntomas y signos de infección. La bacteriemia es quizá la manifestación mejor descrita de la infección por *S. aureus* y no es una entidad benigna. Se asocia a una morbilidad significativa.

Las bacteriemias por *S. aureus* pueden clasificarse de varias maneras. Según el lugar de adquisición de la infección, la bacteriemia adquirida en la comunidad se refiere a aquella infección documentada en el ámbito comunitario o en un hospital en las primeras 48 horas de internamiento. La bacteriemia nosocomial es aquella adquirida posterior a 48 horas de internamiento o posterior a una hospitalización en las primeras 48 horas posterior al egreso. Respecto al origen, las bacteriemias primarias son aquellas que no tienen un foco reconocible, lo cual es más frecuente que ocurra en adultos mayores, mientras que

las secundarias ocurren en presencia de una infección que es la fuente del evento<sup>5</sup>, por ejemplo, dispositivos vasculares, prótesis, endocardio, huesos y articulaciones<sup>6</sup>.

La guía de la Sociedad de Enfermedades Infecciosas de América del 2011 clasifica a las bacteriemias por *S. aureus* en complicadas y no complicadas, lo cual tiene importancia para el manejo y pronóstico de los pacientes. Una bacteriemia no complicada es aquella con cultivos positivos, en ausencia de infecciones endovasculares, artritis, endocarditis, cultivos control negativos entre 2-4 días, ausencia de fiebre tras 72 horas de haber iniciado el tratamiento y ausencia de sitios metastásicos de la infección. Toda aquella infección que no cumpla con los anteriores criterios se considera complicada<sup>7</sup>. Los estudios varían respecto al concepto de bacteriemia persistente, pero en general se refiere a aquel caso en el que los hemocultivos permanecen positivos tras 3-7 días de cobertura antibiótica dirigida<sup>8</sup>. La bacteriemia persistente es el principal factor de riesgo para complicaciones<sup>9</sup>. Estudios recientes han demostrado aumento de hasta 16% de mortalidad con cada día de bacteriemia persistente<sup>10</sup>.

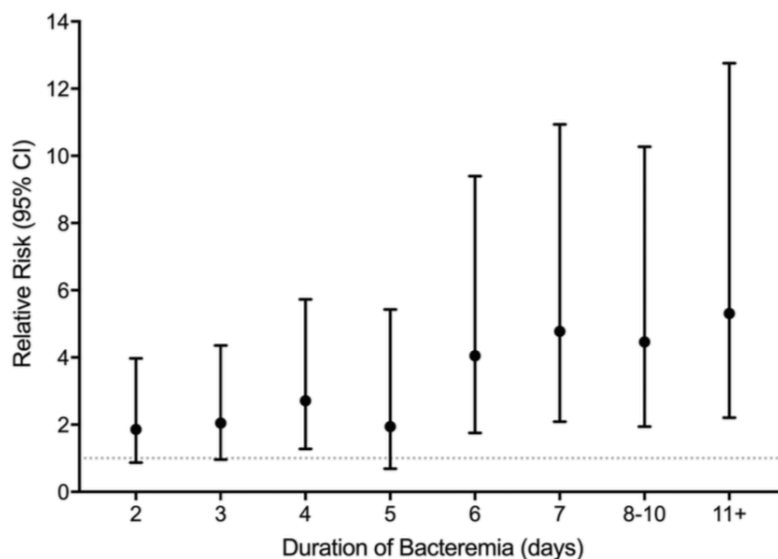


Figura # 1. Riesgo relativo de mortalidad a 30 días según duración de la bacteriemia  
*Clinical Infectious Diseases* 2020;70(4):566–73

## **Epidemiología:**

*Staphylococcus aureus* se encuentra entre los principales patógenos responsables de bacteriemias tanto asociadas al cuidado de la salud como adquiridas en la comunidad a nivel mundial. La incidencia ha sido difícil de estimar, pero varía en el rango de 20 a 50 por cada 100 000 habitantes, diferencia que se le ha atribuido a las distintas prácticas de control de infecciones y sistemas de salud y registro médico<sup>11</sup>. En Costa Rica, para el año 2009 la incidencia de bacteriemias por *S. aureus* fue de 2.6 casos por cada 100 admisiones, en el Hospital México. Las infecciones por *S. aureus* están estrechamente vinculadas a los cuidados de la salud en nuestro país<sup>12</sup>. No obstante, en nuestro medio, los datos son escasos y el impacto de esta patología se desconoce.

Globalmente, en las últimas dos décadas se han dado dos cambios en la epidemiología de infecciones por *S. aureus*: la primera, un aumento en el número de infecciones asociadas a cuidados de la salud particularmente endocarditis infecciosa e infecciones protésicas (aumento en la incidencia de infecciones por SAMR respecto a cifras estables de SAMS), y la segunda, infecciones de piel y tejidos blandos adquiridas en la comunidad en forma epidémica a partir de cepas con mayores factores de virulencia y resistencia a antibióticos beta lactámicos<sup>7</sup>. La cepa USA300 (ST8-SCCmec IVa), la más frecuente de las cepas de SAMR comunitarias en Estados Unidos es a la fecha uno de los principales agentes causales de infecciones de piel y tejido blando en ese país. Originaria de Europa, su secuencia genética revela que esta cepa posee un elemento móvil único que incluye el gen resistencia a meticilina SCCmec IVa (cassette cromosómico estafilocócico IVa), el elemento catabólico móvil de arginina (ACME), enterotoxinas *Seq* y *Sek* y el prófago que contiene la leucocidina de Pantón Valentine<sup>13</sup>. Además de USA300, USA400 (ST1-SCCmec IV), ST30-SCCmec IV y ST59-SCCmec IV son otras clonas de SAMR comunitarias, que pueden encontrarse en Estados Unidos. En Canadá, USA300 y USA400 son las más comunes.

En América Latina, una variante de USA300, llamada USA300-LV es de las más frecuentes y se diferencia de la USA300 en que presenta PVL, pero no ACME y se ha reportado en Colombia desde 2006, en Argentina, Venezuela, Perú, Ecuador y Brasil. En Argentina ST5-SCCmec IV y ST30-SCCmec IV son las cepas más frecuentes y ésta última también es la más prevalente en Uruguay y Brasil<sup>14</sup>. En Costa Rica se carece de estos datos al respecto de las cepas comunitarias de *S. aureus*.

Respecto a la transmisión comunitaria, se ha visto que el hogar es el principal sitio de amplificación de clonas con vínculo además en escuelas, sitios de trabajo y gimnasios, donde hay contacto frecuente entre personas. Además, a pesar de que los pacientes con infecciones por SAMR nosocomiales regresan a la comunidad, no hay evidencia de que estas cepas mantengan una transmisión sostenida fuera del hospital<sup>14</sup>.

La mortalidad por esta patología ha disminuido considerablemente desde la introducción de los antibióticos, sin embargo, permanece en alrededor de un 20%. Fallecen por una infección por este agente 2-10 personas por cada 100 000 habitantes por año. En Costa Rica, la mortalidad se estimó en 2009 en un 39% tomando en cuenta infecciones comunitarias y nosocomiales, pero alcanza un 67% en individuos mayores de 60 años<sup>12</sup>. Estudios más recientes a nivel nacional que incluyeron tanto bacteriemias de origen comunitario como nosocomiales estimaron una mortalidad a 30 días en un 34.4%<sup>5</sup>. La mortalidad está dada por factores del hospedero, el agente infeccioso y la relación entre ambos<sup>8</sup>.



## **El agente:**

*Staphylococcus aureus* es una bacteria anaerobia facultativa con gran virulencia debido a moléculas de adhesión, toxinas, enzimas extracelulares y peptidoglicanos de la pared celular<sup>6,14</sup>. Cerca del 75% de los genes de *S. aureus* son comunes al 95% de las cepas, y a raíz de esto se les conoce a esos genes con el nombre de genoma núcleo o genoma central, y el porcentaje restante corresponde a genes nucleares variables o genoma accesorio y los denominados elementos genéticos móviles, que comprenden alrededor de un 15-25%. Los elementos móviles incluyen bacteriófagos, plásmidos, islas de patogenicidad, transposones y casetes cromosómicos estafilocócicos y son clave porque codifican factores de resistencia antibiótica y factores de virulencia<sup>15</sup>. También puede hallarse como comensal, colonizando piel y nasofaringe, en aproximadamente 30% de la población<sup>16</sup>. Las narinas son el principal reservorio de la bacteria en portadores, pero se ha encontrado en periné, faringe, tracto gastrointestinal, genitales internos y axilas<sup>14</sup>. *Staphylococcus aureus* crece fácilmente en medio agar sangre y otros medios convencionales; es fermentadora de manitol y coagulasa y termonucleasa positiva<sup>17</sup>.

## **Factores de resistencia antibiótica**

La inmensa mayoría de cepas de *Staphylococcus aureus* son resistentes a la penicilina. Esta resistencia surgió desde la década de 1940. Si la resistencia se debe a producción de una penicilinas, esta puede resolverse añadiendo un inhibidor de  $\beta$  lactamasa o usando oxacilina, una penicilina resistente a penicilinas. La  $\beta$  lactamasa de *S. aureus* responsable de la resistencia a la penicilina es una típica serin  $\beta$  lactamasa, una lipoproteína estratégicamente ubicada en la parte externa de la membrana citoplásmica para proteger a los PBP2s, la transglicosilasa-transpeptidasa vital en la síntesis de la pared celular bacteriana<sup>18</sup>.

Por otro lado, la resistencia a meticilina se origina en la presencia del gen *mecA*, que codifica a la PBP2a, una enzima con baja afinidad para beta lactámicos y que lleva a resistencia a la meticilina, oxacilina, nafcilina y cefalosporinas<sup>17</sup>. El sitio activo de la traspeptidasa de PBP2a se ubica en un bolsillo profundo que no es accesible a los  $\beta$  lactámicos.

Las tasas de resistencia a antibióticos han aumentado exponencialmente y diversos estudios han demostrado que las cepas resistentes ya no se limitan al ámbito hospitalario, con un aumento significativo de las infecciones adquiridas en la comunidad por bacterias meticilino-resistentes. Así, como se mencionó previamente, tradicionalmente se describía al SAMR como un patógeno nosocomial, sin embargo, la incidencia de casos de SAMR adquiridos en la comunidad han venido en aumento, e inclusive estudios han reportado mayor incidencia de SAMR con respecto a casos de SAMS y se ha evidenciado que las infecciones por SAMR adquiridas en la comunidad están dadas por cepas diferentes a las típicas cepas nosocomiales de SAMR, por lo que el curso de la enfermedad puede variar a pesar de tener el mismo patrón de resistencia antibiótica<sup>6</sup>. Las cepas de SAMR adquiridas en la comunidad con frecuencia mantienen la susceptibilidad a tetraciclinas y a TMP/SMX. VISA y VRSA (cepas con sensibilidad intermedia y resistentes a vancomicina reportadas desde 1997 y 2002 respectivamente en aislamientos hospitalarios<sup>14</sup>) se han descrito en pacientes que han requerido tratamiento prolongado con vancomicina (p.ej.: úlceras de pie diabético)<sup>17</sup>. Se designa con VISA a aquellas cepas con susceptibilidad intermedia a vancomicina y con hVISA (VISA heterogéneo) a cepas que mantienen la sensibilidad, pero contienen una minoría de población bacteriana con susceptibilidad intermedia<sup>14</sup>. En 2017, no se detectó casos de MRSA con sensibilidad reducida a vancomicina en 9 países de América Latina<sup>1</sup>. VISA resulta de mutaciones en genes cromosómicos que afectan la síntesis de la pared celular y no de elementos genéticos móviles<sup>18</sup>. La vancomicina, un glicopéptido, se une al componente D-alanina D- alanina terminal que impide la transglicosilación y la adición de subunidades al esqueleto de peptidoglicano y su remodelación<sup>18</sup>. Para el año 2017, se habían reportado únicamente 17 casos de VRSA

confirmados con métodos moleculares en la literatura<sup>14</sup> provenientes en su mayoría de Estados Unidos, y de India, Irán, Brasil y Portugal. Algunas VRSA son permisivas a la introducción del operón *vanA*, transmitido por el transposon Tn1546, clásico del enterococo resistente a vancomicina.

Respecto a otros tratamientos antibióticos, la gentamicina, fue introducida en 1970 para combatir infecciones nosocomiales por *S. aureus*, pero no se mantuvo por mucho tiempo por el desarrollo de resistencia de alto nivel adquirida mediante elementos genéticos móviles, en forma de enzimas citoplasmáticas modificadoras de aminoglicósidos, que impiden la unión del antibiótico al ribosoma. La ADN girasa y topoisomerasa IV son las dianas moleculares para las fluoroquinolonas en *S. aureus*, sin embargo para este grupo terapéutico se han descrito mutaciones en la topoisomerasa y alta expresión de bombas de eflujo endógenas<sup>18</sup>.

El uso principal del trimetoprim-sulfametoxazol contra *S. aureus* es para el tratamiento empírico de infecciones de piel y tejido blando y se ha considerado para bacteriemia y endocarditis. Puede ser útil en el desescalamiento del tratamiento inicial o cuando la cepa aislada de una bacteriemia persistente ha dejado de ser sensible a vancomicina<sup>18</sup>. La resistencia a trimetoprim ocurre por sustituciones de amino ácidos en la dihidrofolato reductasa codificada cromosómicamente o adquirido en forma horizontal por genes que codifiquen dihidrofolato reductasa que no sea susceptible a inhibición.

### **Toxinas**

La especie *Staphylococcus aureus* se caracteriza por una marcada heterogeneidad en cuanto al material genético toxigénico, que puede hallarse en aislamientos individuales se refiere<sup>15</sup>.

Dentro de las toxinas reportadas como corresponsables de la alta virulencia de esta bacteria se encuentran la leucocidina de Pantón-Valentine (PVL), la toxina del síndrome del shock tóxico 1 (TSST-1), y las toxinas exfoliativas.

El síndrome de shock tóxico es un proceso mediado por superantígenos. Algunas cepas de *S. aureus* secretan una exotoxina denominada TSST-1, que se une al MHC-II en un sitio de la molécula fuera del surco normalmente ocupado por péptidos antigénicos y a continuación se unen a una parte de la cadena VB del TCR fuera del sitio normal de unión a antígeno, desencadenando una activación de células T a gran escala (independientemente de la especificidad antigénica) y liberación masiva de citocinas, que lleva a un síndrome de respuesta inflamatoria sistémica abrumadora y falla multiorgánica<sup>4,34</sup>. Se presenta clínicamente como un síndrome compuesto por fiebre, hipotensión, eritrodermia y falla multiorgánica<sup>17</sup>. Lo anterior, es seguido de un estado de poca respuesta o anergia de las células T, que no proliferan ni secretan IL-2 o incluso entran en apoptosis<sup>15</sup>.

La Leucocidina de Pantón-Valentine es una citotoxina descubierta en la década de 1930, que causa destrucción leucocitaria y necrosis tisular. Está codificada por los genes *lukS-PV* y *lukF-PV*. Se encuentra más frecuentemente en cepas con elementos genéticos móviles como *SCCmec IV* y *V*, meticilino resistentes y es poco frecuente encontrarla en cepas meticilino sensibles. Se asocia más frecuentemente con infecciones de piel y tejido blando y neumonía necrotizante<sup>13</sup>. Tiene una prevalencia del 0-5% en infecciones humanas y no es la única leucotoxina descrita para *S. aureus*<sup>15</sup>. En Costa Rica, en 2018 un estudio retrospectivo de 49 pacientes encontró una prevalencia del 45% de positividad para PVL, y de estos pacientes el 60% eran cepas comunitarias. Un 64% de las cepas positivas para PVL poseían el gen *mecA*<sup>19</sup>.

La cepa USA300, también expresa otras toxinas como la alfa-hemolisina, capaz de formar poros en eritrocitos, macrófagos y linfocitos. Otros péptidos pequeños son capaces de atraer y destruir eritrocitos, polimorfonucleares, tienen propiedades proinflamatorias y

entorpecen la respuesta inmune del huésped ante la infección. El ACME, una isla de patogenidad propia de la cepa USA300 permite la supervivencia de *S. aureus* en ambientes ácidos, lo que podría favorecer su presencia sobre la piel<sup>13,15</sup>

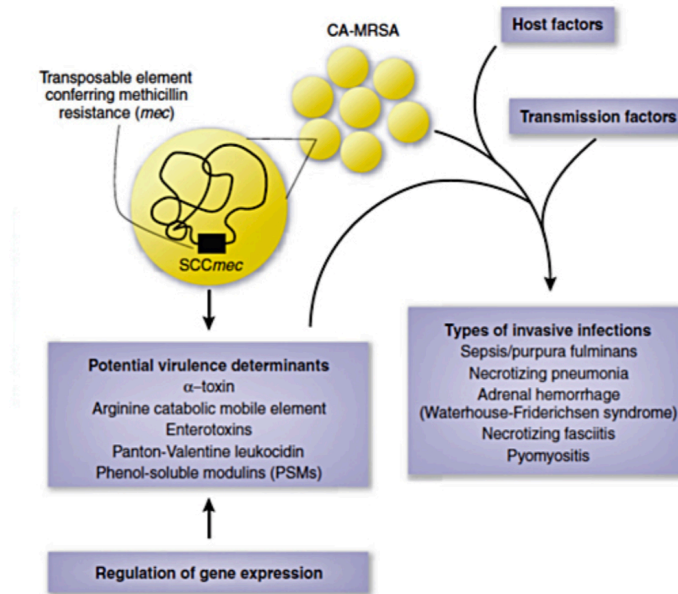


Figura # 2. Factores contribuyentes a la virulencia de MRSA comunitario  
*Nat Med* 2007; 13:1418

Las toxinas exfoliativas conocidas (ETA, ETB y ETD) tienen actividad serin proteasa glutamato-específica y fragmentan en forma selectiva un enlace peptídico de la región extracelular de la desmogleína 1 humana, la molécula de adhesión entre queratinocitos. De esta forma, se pierde la unión intercelular de la barrera cutánea, lo que facilita la invasión bacteriana. Estas toxinas son responsables del impétigo buloso y del síndrome de piel escaldada estafilocócica<sup>15</sup>.

### **Fisiopatología:**

Una infección por *S. aureus* puede ocurrir mediante inoculación de la misma en una herida, pero más frecuentemente, ocurre por bacterias que están colonizando la piel o mucosas del huésped. El SAMR de origen comunitario se sabe que se transmite y coloniza más fácilmente. Mediante componentes de superficie microbiana que reconocen moléculas adherentes de la matriz (MSCRAMM), *S. aureus* se adhiere e invade las células epiteliales. Durante la colonización, los genes de virulencia son regulados en forma descendente, en el locus *agr*, el regulador de virulencia más conocido<sup>20</sup>.

El hospedero humano permanece susceptible a infección por *S. aureus* toda su vida. Los mecanismos que explican la evasión de la respuesta inmune adaptativa no se conocen en su totalidad, pero se conoce que las enterotoxinas y la TSST-1 pueden alterar funciones de linfocitos T, mientras que la proteína A depleta las células B esplénicas de la zona marginal lo que puede dificultar la generación de una respuesta B específica<sup>20</sup>.

La exposición de *S. aureus* a tejidos distintos de la piel y mucosas se cree que desencadena la expresión de genes de virulencia. El peptidoglicano y lipoproteína son reconocidos por moléculas del hospedero y los productos de degradación de ácido hialurónico y ligandos para receptores tipo Toll, liberados de tejidos necróticos, aumentan la señalización y la quimiotaxis de neutrófilos y macrófagos. Extracelularmente, *S. aureus* evita la opsonización mediada por complemento o anticuerpos y posterior fagocitosis, mediante la expresión del factor agrupante A, la proteína A y varios inhibidores de complemento que inactivan y previenen que las opsoninas señalen a la bacteria para su destrucción. Por otro lado, secreta la proteína inhibitoria de quimiotaxis y la proteína de adherencia extracelular; ambas bloquean el reconocimiento de factores quimiotácticos y la adhesión de neutrófilos a la ICAM-1, lo cual previene la adhesión, diapedesis, y llegada al sitio de la infección por parte de los leucocitos. Puede además defenderse de las especies reactivas de oxígeno generadas por los neutrófilos, mediante la liberación de enzimas antioxidantes. *S. aureus* secreta compuestos de alta afinidad por hierro y en

situaciones de privación del mismo, inicia la transcripción de un programa de adquisición de hierro que le permite capturar el grupo hem y la haptoglobina<sup>20</sup>.

Es capaz de formar biofilms en superficies protésicas y de su hospedero, de sobrevivir dentro de células endoteliales, así como formar pequeñas colonias que se ocultan del sistema inmunológico del hospedero generando infecciones recurrentes y persistentes<sup>21</sup>. La fisiopatología de la infección por *S. aureus* es terreno de amplia investigación en la actualidad y de una búsqueda de posibles proteínas que permitan la generación de vacunas<sup>22</sup>.

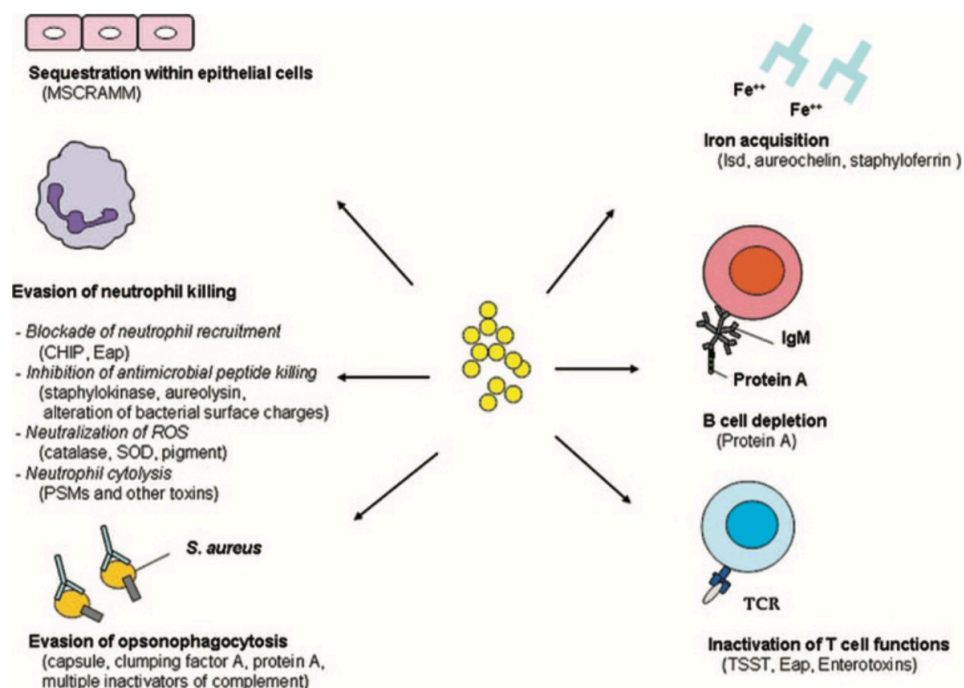


Figura # 3. Estrategia de supervivencia de *S. aureus* durante la infección  
*Pediatr Res 65: 71R-77R, 2009*

Type of virulence factors	Selected factors <sup>a</sup>	Associated clinical syndromes
Involved in attachment	MSCRAMMs (e.g., clumping factors, fibronectin-binding proteins, collagen, and bone sialoprotein-binding proteins)	Endocarditis, osteomyelitis, septic arthritis, and prosthetic-device and catheter infections
Involved in persistence	Biofilm accumulation (e.g., polysaccharide intercellular adhesion), small-colony variants, and intracellular persistence	Relapsing infections, cystic fibrosis, and syndromes as described above for attachment
Involved in evading/destroying host defenses	Leukocidins (e.g., PVL and $\gamma$ -toxin), capsular polysaccharides (e.g., 5 and 8), protein A, CHIPS, Eap, and phenol-soluble modulins	Invasive skin infections and necrotizing pneumonia (CA-MRSA strains that cause these are often associated with PVL) abscesses (associated with capsular polysaccharides)
Involved in tissue invasion/penetration	Proteases, lipases, nucleases, hyaluronate lyase, phospholipase C, and metalloproteases (elastase)	Tissue destruction and metastatic infections
Involved in toxin-mediated disease and/or sepsis	Enterotoxins, toxic shock syndrome toxin-1, exfoliative toxins A and B, $\alpha$ -toxin, peptidoglycan, and lipoteichoic acid	Food poisoning, toxic shock syndrome, scalded skin syndrome, bullous impetigo, and sepsis syndrome
With poorly defined role in virulence	Coagulase, ACME, and bacteriocin	

Figura # 4. Algunos factores de virulencia de *Staphylococcus aureus*

*InTech, 2017*

### **El hospedero:**

Diversos estudios han encontrado como factores de riesgo para bacteriemia por *S. aureus* los usuarios de terapia de sustitución renal (p.ej. hemodiálisis), la infección por VIH, así como el uso de drogas intravenosas, cardiopatías y diabetes mellitus, principalmente la tratada con insulina<sup>6</sup>, al igual que el género masculino<sup>4</sup>. Respecto de la edad, los estudios son consistentes en que la incidencia es baja en la adultez temprana y aumenta gradualmente conforme aumenta la edad. Se ha estudiado a estos factores de riesgo en forma independiente y se han relacionado además con mortalidad. Así, se ha visto que, a pesar de que la diabetes representa un factor predisponente, los pacientes diabéticos no tienen mayor mortalidad a 30 días que los no diabéticos<sup>23</sup>.

Los pacientes con bacteriemia comunitaria por SAMR son más jóvenes, usuarios de drogas intravenosas y con antecedente de colonización o infección previa por SAMR<sup>24</sup>.



Todos los órganos son blanco de infecciones por *Staphylococcus aureus*. Sin embargo los más comunes son la bacteriemia, infecciones de piel y tejido blando desde foliculitis hasta fasciitis necrotizante, mastitis, abscesos esplénicos, epidurales o intra abdominales profundos, endocarditis, osteomielitis, infección de dispositivos cardíacos o protésicos, neumonía nosocomial o posterior a infección por Influenza, gastroenteritis por ingestión de toxinas y meningitis o cerebritis en el contexto posoperatorio<sup>17</sup>.

El sitio de origen de la infección es un predictor de mortalidad a 30 días, siendo la más alta para infecciones primarias (22-48%), endocarditis infecciosa, neumonía, y en menor grado infecciones de piel y tejido blando (15-17%)<sup>8</sup>.

La edad es otro factor relacionado en forma directa con mortalidad, siendo incluso mayor a dos veces en pacientes adultos mayores respecto a aquellos menores de 60 años<sup>24</sup>.

### **Manejo intrahospitalario y tratamiento:**

Una terapia inadecuada de la bacteriemia por *S. aureus* es el determinante independiente más importante en cuanto a mortalidad intrahospitalaria<sup>26</sup>. Sin embargo y a pesar de que existen guías para el manejo de la bacteriemia por *S. aureus* la evidencia no es de alta calidad<sup>4</sup>. Se conoce que la valoración de los casos por parte del servicio de Infectología se relaciona con menor mortalidad, así como mayor adquisición de hemocultivos de seguimiento, ecocardiograma, remoción de reservorios de la infección, y extensión de tratamiento antibiótico para bacteriemias complicadas.

El manejo óptimo de la bacteriemia por *S. aureus* inicia con una historia clínica y examen físico cuidadosos enfocado en identificar las fuentes de la infección y extensión a otros sitios<sup>14</sup>.

El tratamiento empírico para bacteriemia por *S. aureus* debe incluir vancomicina (para cubrir SAMR). En caso de SAMS, el tratamiento empírico con un  $\beta$  lactámico fue similar en términos de mortalidad comparado con el uso de vancomicina<sup>27</sup>.

En general los pacientes con bacteriemias no complicadas deben recibir al menos 2 semanas de tratamiento antibiótico y en caso de casos complicados, deberán recibir de 4 a 6 semanas<sup>7</sup>.

Estudios tanto aleatorizados como observacionales han demostrado que los betalactámicos (oxacilina) son más efectivos que los glicopéptidos para bacteriemias por SAMS<sup>4</sup>. Por otro lado, para casos de bacteriemia por SAMR, la vancomicina y la daptomicina son los antibióticos de elección y se ha visto una mayor mortalidad en pacientes a quienes se les indicó oxacilina o una cefalosporina de tercera generación empíricamente en infecciones por SAMR<sup>8</sup>. Para el 2009 en el Hospital México se vio que un 58% de las bacteriemias fueron por SAMR, y que en un 60% de los casos, la escogencia empírica fue inapropiada. Esto incide en la mortalidad, donde la mayoría de pacientes falleció en los primeros 6 días de la bacteriemia<sup>12</sup>. La vancomicina a dosis de 15-20 mg/kg/dosis (peso actual) cada 8-12 horas es la dosis recomendada para pacientes con función renal normal<sup>7</sup>. El estudio ARREST, confirmó que además de la terapia estándar, la rifampicina no confiere beneficio adicional<sup>28</sup>.

Se recomienda buscar activamente el foco de la infección y resolverlo quirúrgicamente de ser el caso. Además, deben tomarse cultivos sanguíneos control entre 2-4 días posterior a aquellos positivos para garantizar aclaramiento de la infección y realizar un ecocardiograma, de preferencia transesofágico. En al menos 4 estudios, se vio que hasta un 19% de los pacientes con bacteriemia por *S. aureus* con ecocardiograma transtorácico negativo tuvieron un ecocardiograma transesofágico positivo por endocarditis. Se han desarrollado criterios (aunque no validados en forma extensa) para determinar la necesidad cuáles pacientes pueden no requerir un ecocardiograma transesofágico: (1) TTE

negativo, (2) cultivos de seguimiento negativos, (3) bacteriemia nosocomial, (4) ausencia de dispositivo intracardiaco, (5) ausencia de terapia de sustitución renal con hemodiálisis y (6) ausencia de signos clínicos de endocarditis o enfermedad metastásica<sup>14</sup>.

La endocarditis infecciosa complica del 25 al 32% de casos de bacteriemia por *S. aureus*<sup>14</sup>. De documentarse endocarditis de válvula nativa, el tratamiento corresponde a vancomicina o daptomicina 6 mg/kg/dosis por 6 semanas sin agregar gentamicina ni rifampicina. En endocarditis de válvula protésica se recomienda tratamiento con vancomicina IV asociada a rifampicina 300 mg IV o VO cada 8 horas por 6 semanas asociado a gentamicina 1 mg/kg/dosis IV por 2 semanas y debe considerarse reemplazo valvular temprano<sup>7</sup>.

Para la monitorización del tratamiento, se deben tomar niveles valle de vancomicina los cuales deben estar entre 15-20 ug/dl en caso de infecciones severas como la bacteriemia y en caso de pacientes con obesidad mórbida, disfunción renal o con variación de su volumen de distribución<sup>4</sup>.

Para aislamientos de SAMR con MIC < 2 ug/ml, la respuesta clínica determinará la pertinencia de continuar el tratamiento con vancomicina. Así, si el paciente no ha tenido respuesta clínica ni microbiológica a la vancomicina a pesar de la remoción de reservorios, independientemente de la MIC está recomendado cambiar a otro régimen antibiótico. Para aislamientos con MIC > 2 para vancomicina, debe usarse un régimen alternativo.

Solo la ceftarolina y ceftobiprol, cefalosporinas semisintéticas de quinta generación presentan actividad inhibitoria contra la PBP2a de SAMR. La ceftarolina tiene un mecanismo de acción distinto a los conocidos, ya que dos moles del fármaco se unen a la PBP2a, donde uno se une al sitio activo y el otro en un sitio alostérico e induce un cambio conformacional que permite al bolsillo exponerse a la acción de la droga (ver atrás)<sup>18</sup>. Además de estos, de documentarse susceptibilidad reducida a vancomicina o daptomicina

las opciones de tratamiento incluyen TMP-SMX, linezolid o telavancina en monoterapia o terapia combinada<sup>7</sup>. Los lipoglicopéptidos semisintéticos oritavancina y telavancina son rápidamente bactericidas para SAMS, SAMR y VISA<sup>18</sup>.

El diagnóstico de falla terapéutica en bacteriemia por *S. aureus* es complejo y la mayoría de expertos considera que una bacteriemia persistente al día 7 debería llevar al clínico a considerar un cambio en el tratamiento, más que añadir otro antibiótico, pero esto dependerá de cada contexto clínico particular. Por ejemplo, la decisión de modificar el tratamiento puede ser más temprana si la condición clínica deteriora en forma progresiva a pesar del respectivo drenaje o en caso de MIC > 2 ug/ml. En caso de bacteriemia por SAMR persistente o fallo terapéutico a vancomicina se debe considerar daptomicina a dosis de 10 mg/kg/día si el aislamiento es susceptible en combinación con gentamicina 1 mg/kg cada 8 horas, rifampicina 600 mg VO/IV diario o 300-450 VO/IV dos veces al día, linezolid 600 mg VO/IV BID, TMP-SMX 5 mg/kg IV BID o un beta lactámico<sup>7</sup>.

## CAPÍTULO II: MATERIALES Y MÉTODOS

Con el fin de conocer la prevalencia de la expresión toxigénica de las cepas de *Staphylococcus aureus* aisladas en bacteriemias comunitarias, se planteó un estudio observacional retrospectivo que incluyera la totalidad de casos de bacteriemias comunitarias por *S. aureus* que se presentaran al Hospital San Juan de Dios en el período entre julio 2018 y junio 2019.

### **Objetivos:**

Como objetivo general se pretendía describir las características clínicas, epidemiológicas y la composición toxigénica de las bacteriemias comunitarias por *S. aureus* durante el período mencionado.

Se plantearon además los siguientes objetivos específicos:

- Identificar las características socio demográficas y clínicas de los pacientes.
- Documentar los hallazgos de laboratorio y gabinete asociados con la presentación de las bacteriemias.
- Caracterizar los perfiles de sensibilidad antibiótica de los aislamientos microbiológicos.
- Determinar las características del tratamiento recibido por los pacientes incluyendo: tiempo de inicio de antibioterapia empírica y dirigida, la duración y escogencia de la clase de agente antimicrobiano.
- Evidenciar el comportamiento clínico de esta entidad desde el punto de vista de mortalidad a 7 y a 30 días.
- Determinar la prevalencia de las toxinas PVL, TSST-1 y ETA y ETB en el Hospital San Juan de Dios.

### ***Criterios de inclusión y exclusión:***

El estudio incluyó a todos los sujetos mayores de 13 años, a quienes se les documentara una bacteriemia comunitaria y cuya muestra de hemocultivo estuviese disponible para análisis bacteriológico inicialmente en el Hospital San Juan de Dios y que posteriormente se obtuviera mediante reacción en cadena de polimerasa en el Hospital Nacional de Niños el estudio toxigénico, concretamente las toxinas PVL, TSST-1 y las toxinas exfoliativas A y B.

Los casos de bacteriemias nosocomiales y aquellos casos en los que no se pudiera obtener las cepas para análisis fueron excluidos.

Del expediente clínico y digital de cada paciente se obtuvieron variables sociodemográficas y comorbilidades, signos vitales al ingreso hospitalario y estudios de laboratorio (gases arteriales, leucograma y conteo plaquetario, función renal y hepática, marcadores inflamatorios) al ingreso y de seguimiento a las 24 horas. Se recopiló la velocidad de crecimiento de la cepa bacteriana y las pruebas de sensibilidad antibiótica (PSA) inicial de cada cepa. En cuanto al tratamiento, se constató el tiempo de inicio de cobertura antibiótica empírica y dirigida, la terapia dirigida y su duración. Además, se clasificó a las bacteriemias en primarias y secundarias y se dio seguimiento a bacteriemias persistentes, así como datos de estancia en UCI, requerimiento de soporte ventilatorio, vasopresor o soporte renal, estancia hospitalaria y mortalidad a 7 y a 30 días.

### ***Diseño estadístico:***

La investigación fue realizada por medio de estadística descriptiva, medidas de tendencia central y de dispersión para las variables cuantitativas; para las cualitativas, distribuciones de frecuencia. Para la comparación de las variables cuantitativas, se usaron pruebas de *t student* para muestras independientes y muestras pareadas; para la comparación de las variables cualitativas se efectuaron pruebas exactas de Fisher.

El nivel de significancia escogido fue de 0,05.

Este estudio fue aprobado por el Comité Ético Científico del Hospital San Juan de Dios en abril de 2019, se recopilaron los datos clínicos de los pacientes durante el restante año 2019 y se redactó en los meses de marzo a mayo del 2020.

### CAPÍTULO III: RESULTADOS

Según los datos del Laboratorio de Bacteriología del Hospital San Juan de Dios y el servicio de Infectología en su Programa de Detección y Seguimiento de Bacteriemias, entre los meses de julio 2018 a junio 2019, hubo un total de 34 casos de bacteriemias de origen comunitario por *Staphylococcus aureus*, de estos, 4 muestras no fueron recibidas, por lo tanto procesadas en el Hospital de Niños, y en un caso la muestra procesada no correspondió a un hemocultivo, por lo que el total de pacientes fue de 29, según como se muestra en el siguiente diagrama:

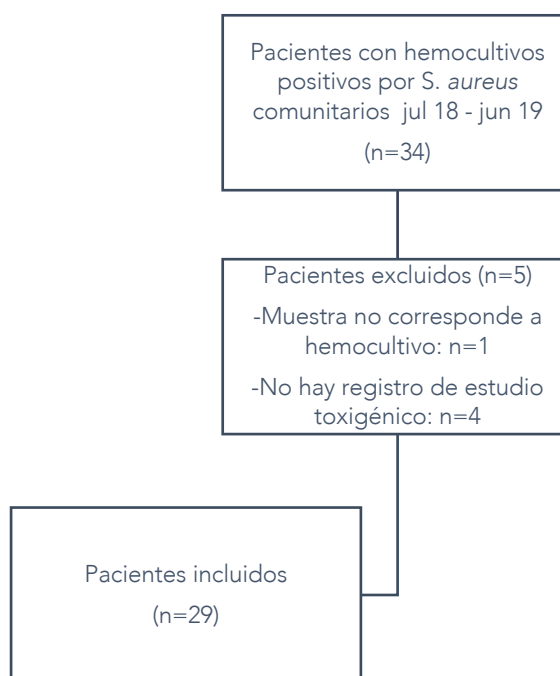


Figura # 5. Diagrama de flujo de pacientes elegibles e incluidos en el estudio

En el cuadro # 1 puede observarse las características epidemiológicas de los pacientes, donde predominó el sexo masculino y al menos una comorbilidad o toxicomanía, siendo las más frecuentes la diabetes mellitus (62,1%) y la hipertensión arterial (48,3%). No hubo pacientes menores de 30 años con esta condición y el mayor porcentaje de casos correspondió al grupo de edad mayor a 70 años (31%). Según el



cantón de procedencia la mayor parte de los casos eran procedentes de Desamparados, seguido del cantón de Hatillo.

Cuadro # 1. Características demográficas y clínicas de los pacientes a quienes se les documentó en el Hospital San Juan de Dios una bacteriemia por *S. aureus* de origen comunitario, de julio de 2018 a junio del 2019.

Variable	Cantidad (n=29)	%
<b>Género</b>		
Femenino	11	37,9%
Masculino	18	62,1%
<b>Grupo de edad</b>		
30 a 39 años	3	10,3%
40 a 49 años	5	17,2%
50 a 59 años	7	24,1%
60 a 69 años	5	17,2%
≥ 70 años	9	31,0%
<b>Comorbilidades</b>		
DM2	18	62,1%
HTA	14	48,3%
Cardiopatía	4	13,8%
Obesidad	3	10,3%
ERC	4	13,8%
Etilismo	4	13,8%
Tabaquismo	3	10,3%

Respecto de los signos vitales al ingreso y su evolución a las 24 horas (cuadro # 2), se documentó para los pacientes en quienes se tenía datos como promedios de presión arterial media de ingreso 81,52 mmHg, una temperatura de 36,9 grados Celsius, una frecuencia cardíaca de 103 lpm y saturación de oxígeno de 93,8%, variables que a las 24 horas no tuvieron un cambio estadísticamente significativo a excepción de la frecuencia cardíaca. Es importante mencionar que, las variables no fueron constatadas en los expedientes clínicos de la totalidad de los pacientes. Respecto a los parámetros obtenidos de gases arteriales, en promedio los pacientes se presentaron con una alcalosis respiratoria no hipoxémica y con lactato elevado, en promedio en 2.6 mg/dl, con ph promedio de 7.34

$\pm 0,1$ . El pH presentó una disminución estadísticamente significativa a  $7.29 \pm 0,19$  ( $p=0,028$ ) para las 24 horas.

El promedio de conteo leucocitario fue de  $16\ 891 \times 10^3$ , con un promedio de 15,6% de bandas con conteo plaquetario normal, sin embargo, con una amplia variación, con pacientes en rango de trombocitopenia y otros con trombocitosis. Respecto a marcadores inflamatorios, estos no fueron solicitados a todos los pacientes, pero los datos disponibles mostraron que tanto la proteína C reactiva (PCR) como la procalcitonina (PCT), estaban elevadas en esta condición, con un promedio de 41,6 mg/dl y 7.68 ng/ml respectivamente al ingreso. Ninguna de estas variables presentó variación estadísticamente significativa para el control a las 24 horas (cuadro #3).

Cuadro # 2. Temperatura, frecuencia cardiaca y valores de gases arteriales de los pacientes a quienes se les documentó en el Hospital San Juan de Dios, una bacteriemia por *S. aureus* de origen comunitario, de julio 2018 a junio 2019, al ingreso al hospital y a las 24 horas.

	Temp	FC	paO <sub>2</sub>	pCO <sub>2</sub>	SatO <sub>2</sub> %	Lactato	HCO <sub>3</sub>	pH
<b>Ingreso</b>								
n	17	28	23	23	29	23	22	23
Promedio	36,9	103	87,4	29,8	93,8	2,6	20	7,43
Desv STD	1,25	20,8	72,8	5,88	3,53	1,84	4,84	0,101
Mínimo	33,5	75	48	21	86	0,7	12	7,1
Máximo	39,8	144	348	40	100	8,1	30	7,56
P25	36,5	84	57	26	92	1,55	16	7,41
P50	37	100	69	29	93,5	2	19,4	7,46
P75	37,4	116	78	35	97	3,1	22,3	7,49
<b>24 horas</b>								
n	21	23	16	16	26	16	16	16
Promedio	37	92,1	110	37	93	4,64	18,1	7,29
Desv STD	1,15	20,3	74,5	16,6	3,97	6,05	7,49	0,199
Mínimo	35,6	60	49	14	85	1	4,4	6,88
Máximo	39,9	136	321	82	100	20	33	7,53
P25	36,4	77,5	67,5	25,8	90	1,53	14,2	7,21
P50	36,7	89	74,5	33	93	2,1	16,3	7,33
P75	37	103	140	41,3	95	2,88	22,7	7,44
<b>Valor de p</b>	0,093	0,037	0,225	0,170	0,627	0,479	0,276	0,028

Cuadro # 3. Leucocitos, plaquetas, PCR y PCT de los pacientes a quienes se les documentó en el Hospital San Juan de Dios, una bacteriemia por *S. aureus* de origen comunitario, de julio del 2018 a junio del 2019, al ingreso al hospital y a las 24 horas.

	<b>Leucocitos</b>	<b>Bandas (%)</b>	<b>Plaquetas</b>	<b>PCR</b>	<b>PCT</b>
<b>Ingreso</b>					
n	29	29	29	14	17
Promedio	16 891	15,6	250 069	41,6	7,68
Desv STD	7 803	17,1	174 072	10,7	12
Mínimo	1 460	0	39 000	19	0,21
Máximo	34 700	60	766 000	54	41
P25	10 300	4	123 000	35,8	1,44
P50	18 700	9	200 000	44	3,06
P75	22100	20	322 000	50,8	6,18
<b>24 horas</b>					
n	25	24	26	19	8
Promedio	17 198	13,7	255 038	38,3	10,3
Desv STD	8 101	12,4	187 469	14	14,4
Mínimo	2 200	0	36 000	2,27	1,52
Máximo	3 900	54	694 000	54	45
P25	11 900	4	100 250	34	3,76
P50	17 200	12,5	207 500	44	5,06
P75	21 800	22,3	338 750	48,5	8,14
<b>Valor de p</b>	<b>0,805</b>	<b>0,729</b>	<b>0,380</b>	<b>0,743</b>	<b>0,340</b>

Los pacientes diabéticos se encontraban hiperglicémicos al ingreso con un promedio de 273 mg/dl de glicemia al azar. Se documentó un promedio de pruebas de función renal al ingreso en 39,3 mg/dl de nitrógeno ureico y creatinina de 1,8 mg/dl. Los valores de transaminasas tendieron a elevarse al menos dos veces desde su valor inicial a las 24 horas. Solamente la glicemia presentó disminución estadísticamente significativa para las 24 horas ( $p=0,015$ ).

Respecto a la evolución del cuadro clínico, los pacientes en promedio refirieron historia de 11,8 días de síntomas previo a consultar.

Sobre el agente infeccioso, se aisló *S. aureus* en hemocultivos con una velocidad de crecimiento de  $15,4 \pm 10,7$  horas. En los gráficos # 1 y # 2 se muestra los resultados de sensibilidad antibiótica de las cepas. Hubo un 48% de cepas de SAMS y 52% de SAMR. Se tuvo 13 cepas con MIC de 1 para vancomicina, de las cuales únicamente 3 eran SAMR.

En promedio, se inició alguna cobertura antibiótica por sospecha de sepsis a las 13 horas desde la llegada del paciente al servicio de emergencias, con un tiempo mínimo de 1 hora y en 6 casos (21%) no se inició tratamiento empírico del todo. El cefotaxime como tratamiento empírico fue el más utilizado. Se modificó el tratamiento a uno dirigido en promedio a las 48,44 horas desde el ingreso y en 4 oportunidades no se ajustó al aislamiento pues el paciente había fallecido para entonces.

El cuadro # 4 tabula los resultados obtenidos respecto al tratamiento que recibieron los pacientes. La oxacilina fue el antibiótico dirigido más utilizado (44,8%). Cinco pacientes fallecieron previo a recibir tratamiento antibiótico dirigido, de los cuales cuatro eran SAMR y uno era SAMS. 41,3% de los pacientes recibió vancomicina, sin embargo, en menos de la mitad de los casos se monitorizó el tratamiento con niveles de vancomicina. Al respecto de dichos niveles, de los 7 pacientes a quienes se les solicitó el estudio, 3 tuvieron niveles inferiores al rango terapéutico recomendado.

Un 27,6% de pacientes requirió soporte vasopresor, 24,1% ventilación mecánica asistida y un 10,3% estancia en UCI. Los pacientes que ameritaron soporte vasopresor y ventilación mecánica tuvieron una edad promedio de 54 años, compartían las comorbilidades más frecuentes ya descritas para la población en general y tuvieron un inicio de antibióticos empírico más temprano, siendo de 5 horas en promedio. En promedio la terapia antibiótica dirigida para el aislamiento microbiológico se dio por 15 días con un mínimo de 0 días y máximo de 42 días.

Gráfico # 1. Perfil de sensibilidad antibiótica de los hemocultivos de los pacientes a quienes se les documentó en el Hospital San Juan de Dios, una bacteriemia por *S. aureus* de origen comunitario, de julio 2018 a junio del 2019.

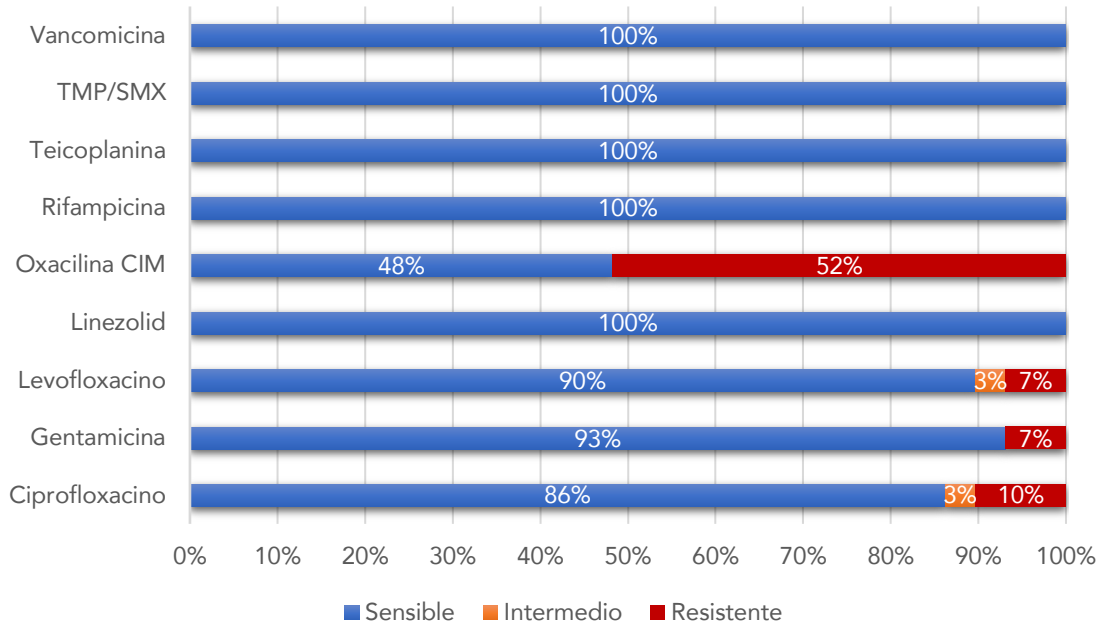


Gráfico # 2. MIC para vancomicina de los hemocultivos de los pacientes a quienes se les documentó en el Hospital San Juan de Dios, una bacteriemia por *S. aureus* de origen comunitario, de julio 2018 a junio del 2019.

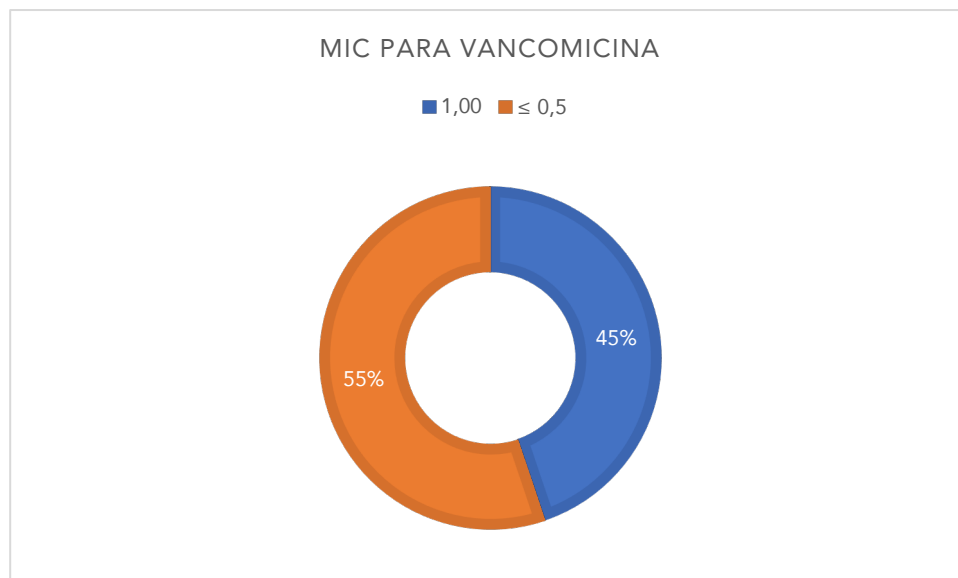
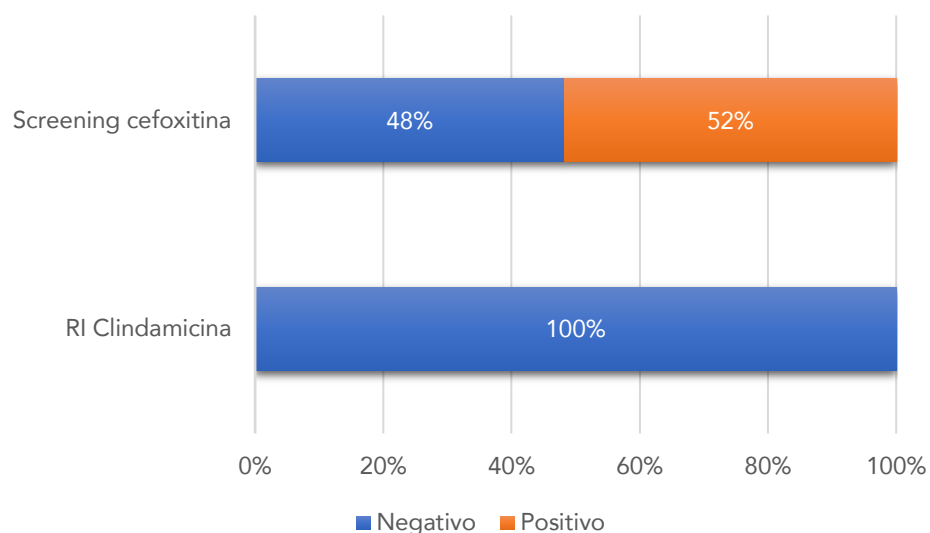


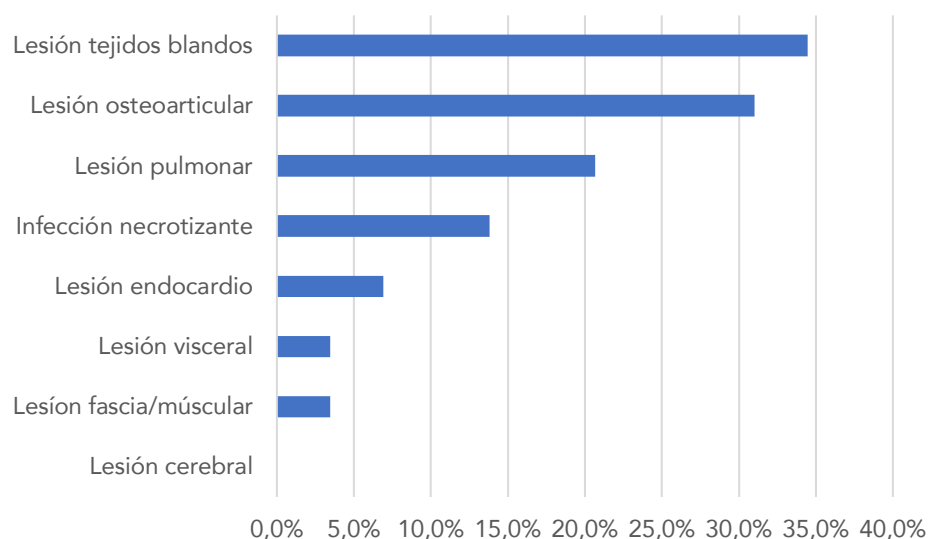
Gráfico # 3. Resultados del RI clindamicina y del screening cefoxitina de los hemocultivos de los pacientes a quienes se les documentó en el Hospital San Juan de Dios, una bacteriemia por *S. aureus* de origen comunitario, de julio 2018 a junio del 2019.



Cuadro # 4. Características del tratamiento de los pacientes a quienes se les documentó en el Hospital San Juan de Dios, una bacteriemia por *S. aureus* de origen comunitario, de julio 2018 a junio del 2019.

Variable	Cantidad (n=29)	%
<b>Tipo de tratamiento</b>		
Empírico	24	82,8%
Dirigido	25	86,2%
<b>Antibiótico</b>		
Vancomicina	12	41,4%
Oxacilina	13	44,8%
Rifampicina	2	6,9%
Linezolid	0	0,0%
Septran	2	6,9%
Clindamicina	2	6,9%
<b>Otros tratamientos</b>		
Uso de vasopresores	8	27,6%
VMA	7	24,1%
ARDS	2	6,9%
Estancia en UCI	3	10,3%
Soporte renal	1	3,4%

Gráfico # 4. Compromiso tisular e incidencia de infección necrotizante de los pacientes a quienes se les documentó en el Hospital San Juan de Dios, una bacteriemia por *S. aureus* de origen comunitario, de julio 2018 a junio del 2019.



Hubo 9 bacteriemias primarias (31%) y el sitio de mayor compromiso tisular fue piel y tejido blando (34.5%), seguido de foco osteoarticular (31%). Hubo 2 casos de endocarditis bacteriana (7%). Cinco bacteriemias fueron persistentes. Las cuatro bacteriemias con infección necrotizante fueron SAMR, pero no fueron positivas por gen PVL.

La estancia hospitalaria promedio fue de 24,3 días, que al correlacionarlo con la duración del tratamiento (ver arriba), los pacientes ameritaron 10 días más de estancia hospitalaria luego de completar tratamiento antibiótico.

La prevalencia de leucocidina de Pantón Valentine en las bacteriemias comunitarias por *S. aureus* fue de un 27,6%, mientras que ninguna cepa mostró positividad para la TSST-1 ni las toxinas exfoliativas A y B. La totalidad de las cepas PVL+ fueron también *mecA* positivas.

La mortalidad a 7 días fue de un 37,9% y a 30 días de un 44,8%. Lo anterior, no tuvo asociación estadísticamente significativa con la presencia de PVL o con la resistencia a la meticilina en la población estudiada. Los pacientes con mortalidad a 7 días tuvieron

un tratamiento antibiótico dirigido a las 47 horas en promedio, semejante al promedio para la totalidad de la población pero un 45% de estos pacientes nunca llegó a recibir cobertura antibiótica dirigida.

Cuadro # 5. Prevalencia del gen *mecA* y toxinas TSST-1, ETA, ETB y PVL en bacteriemias por *S. aureus* de origen comunitario, de julio 2018 a junio 2019 en el Hospital San Juan de Dios.

Rasgos de resistencia y toxinas	Cantidad (n=29)	%
<i>mecA</i>	15	51,7%
Gen PVL	8	27,6%
TSST	0	0,0%
eta	0	0,0%
etb	0	0,0%

No hubo relación estadísticamente significativa entre la velocidad de crecimiento de hemocultivo con mortalidad a 30 días. El hecho de presentar una bacteriemia persistente tampoco significó mayor mortalidad para los pacientes.

Se documentó asociación estadísticamente significativa entre la edad y la mortalidad a 30 días en forma proporcional, de forma que las personas fallecidas tenían mayor edad que aquellas que no fallecieron.

Cuadro # 6. Mortalidad a los 7 y 30 días de los pacientes a quienes se les documentó en el Hospital San Juan de Dios, una bacteriemia por *S. aureus* de origen comunitario, de julio 2018 a junio 2019.

Mortalidad	Cantidad (n=29)	%
7 días	11	37,9%
30 días	13	44,8%



Cuadro # 7. Comparación entre la presencia del gen PVL y la mortalidad a los 30 días de los pacientes a quienes se les documentó en el Hospital San Juan de Dios, una bacteriemia por *S. aureus* de origen comunitario, de julio 2018 a junio 2019 ( $p = 0,657$ )

Gen PVL	Mortalidad a 30 días				Total
	No		Sí		
	n	%	n	%	
Negativo	11	52%	10	48%	21
Positivo	5	63%	3	38%	8

Cuadro # 8. Comparación entre resistencia a meticilina y la mortalidad a los 30 días de los pacientes a quienes se les documentó en el Hospital San Juan de Dios, una bacteriemia por *S. aureus* de origen comunitario, de julio 2018 a junio 2019 ( $p = 0,848$ )

MRSA	Mortalidad a 30 días				Total
	No		Sí		
	n	%	n	%	
Negativo	8	57%	6	43%	14
Positivo	8	53%	7	47%	15

Cuadro # 9. Comparación entre la mortalidad a 30 días y la velocidad de crecimiento de hemocultivo, de los pacientes a quienes se les documentó en el Hospital San Juan de Dios, una bacteriemia por *S. aureus* de origen comunitario, de julio 2018 a junio 2019 ( $p = 0,887$ )

Velocidad de crecimiento	Mortalidad a 30 días	
	No	Sí
n	16	13
Promedio	15,1	15,7
Desv Std	7,3	14,2

Cuadro # 10. Comparación entre la persistencia de la bacteriemia y la velocidad de crecimiento, de los pacientes a quienes se les documentó en el Hospital San Juan de Dios, una bacteriemia por *S. aureus* de origen comunitario, de julio 2018 a junio 2019 ( $p = 0,569$ )

Velocidad de crecimiento	Persistencia	
	No	Sí
n	21	8
Promedio	16,1	13,5
Desv Std	11,4	9,4

Cuadro # 11. Comparación entre la edad y la mortalidad a 30 días, de los pacientes a quienes se les documentó en el Hospital San Juan de Dios, una bacteriemia por *S. aureus* de origen comunitario, de julio 2018 a junio 2019 ( $p= 0,047$ )

Edad	Mortalidad a 30 días	
	No	Sí
n	16	13
Promedio	55,1	66,0
Desv Std	13,4	14,9

Cuadro # 12. Comparación entre persistencia de la bacteriemia y la mortalidad a los 30 días de los pacientes a quienes se les documentó en el Hospital San Juan de Dios, una bacteriemia por *S. aureus* de origen comunitario, de julio 2018 a junio 2019 ( $p=0,488$ )

Persistencia	Mortalidad a 30 días				Total
	No		Sí		
	n	%	n	%	
Sin persistencia	11	52%	10	48%	21
Corta (1-2d)	1	33%	2	67%	3
Intermedia (3-6d)	2	67%	1	33%	3
Prolongada ( $\geq 7d$ )	2	100%	0	0%	2

## CAPÍTULO IV: DISCUSIÓN

En este estudio retrospectivo, la prevalencia del gen PVL en bacteriemias comunitarias por *S. aureus* fue de 27,6% y no se obtuvieron cepas comunitarias positivas por las toxinas exfoliativas ni la toxina del síndrome de shock tóxico estafilocócico. En el Hospital México, la prevalencia durante los años 2015 – 2018 fue de un 45%, sin embargo dicho estudio incluyó cepas nosocomiales<sup>19</sup>. Tanto en el estudio actual como el de 2018 documentaron que no hay una asociación independiente entre la presencia de PVL y la mortalidad a 7 ni a 30 días.

La totalidad de las cepas PVL+ eran resistentes a la meticilina, lo cual concuerda con la literatura. No fue posible, por la cantidad de datos disponibles, establecer una asociación clara entre la positividad para PVL y el compromiso tisular, sin embargo, se vio una tendencia a tratarse de infecciones de piel y tejidos blandos y de bacteriemias primarias.

El estudio toxigénico por el gen PVL no confiere según el presente estudio información adicional sobre el pronóstico de los pacientes con bacteriemia por *S. aureus* comunitaria, pues no se vio asociación con persistencia de la bacteriemia, con mortalidad, requerimiento de soporte vasopresor o estancia en UCI o incluso días de hospitalización. Puede dirigir al clínico a buscar un foco en piel y tejido blando, y en nuestro medio implicará en forma más frecuente resistencia a meticilina. Un meta análisis de 15 estudios de 2013 mostró que, en comparación con infecciones de piel y tejido blando, aquellos con bacteriemia por *S. aureus* tuvieron menor posibilidad de ser infectados por una cepa PVL+, y no se encontró evidencia en humanos de que en enfermedad invasiva la presencia de PVL+ implique un peor pronóstico o severidad clínica. Las infecciones de piel y tejido blando, por otro lado, sí se ha visto que ameritan intervención quirúrgica (fasciotomía y drenaje) más frecuentemente en caso de presentar el gen PVL<sup>29</sup>. Recomendaría entonces,

realizar el estudio toxigénico por PVL en caso de infecciones de piel y tejido blando, sobre todo en infecciones recurrentes. También, si se pudiera contar con resultados breves, se podría dar tratamiento combinado en esos casos con inhibidores de síntesis proteica y ser más agresivos en el abordaje si la presentación clínica involucra piel y tejido blando y se sabe que el agente es PVL+.

Los estudios coinciden en que la bacteriemia por *S. aureus* afecta más comúnmente al sexo masculino<sup>2,5,19</sup>. Con frecuencia se encontró a la bacteriemia por *S. aureus* en pacientes con una o varias comorbilidades, siendo la diabetes mellitus la principal, seguido de la hipertensión arterial, pero otras comorbilidades como la obesidad, la cardiopatía y la enfermedad renal crónica también se documentaron, lo cual se ha visto en estudios previos<sup>5</sup>. Dentro del perfil clínico y de laboratorio de los pacientes con bacteriemias por *S. aureus* se encontró que se presentan con un cuadro subagudo (de al menos 2 semanas) de síntomas previo a consultar. Esto puede deberse a que la bacteriemia por *S. aureus* se puede manifestar de forma muy variada e inespecífica y los síntomas pueden deberse al foco de infección o a sitios previamente estériles con diseminación hematogena, lo cual puede confundir el cuadro clínico. Una posibilidad, además, es que hubiesen consultado previamente en atención primaria y se les indicara tratamiento antibiótico oral, sin que ello se constatará en la historia clínica inicial. Al ingreso los pacientes se presentaron con mayor frecuencia normotensos, taquicárdicos, afebriles, sin requerimiento de oxígeno y con marcada leucocitosis y desviación izquierda, con deterioro de pruebas de función renal, lactato elevado y elevación significativa de procalcitonina y proteína C reactiva. El lactato y la procalcitonina se han estudiado en forma amplia como biomarcadores en sepsis y se ha visto su utilidad para diagnóstico más que para pronóstico. La proteína C reactiva puede elevarse en sepsis, pero también en casos de síndrome de respuesta inflamatoria sistémica sin origen infeccioso<sup>30</sup>. Al respecto entonces, el lactato y la procalcitonina, así como la leucocitosis y en menor medida la PCR son altamente útiles para la sospecha temprana de sepsis que aunado a la clínica se pueda traducir en tratamiento antibiótico más temprano.

La piel y tejido blando fueron los sitios de mayor compromiso tisular, seguido de bacteriemias primarias y posteriormente aquellas con foco osteoarticular. Hubo únicamente dos casos de endocarditis infecciosa (6.9%), lo cual contrasta respecto a un 32% estimado en la literatura. Lo anterior puede deberse a que no se busca en forma insistente y que los criterios para solicitar y realizar ecocardiogramas transesofágicos son heterogéneos y no lo suficientemente estrictos en nuestro centro hospitalario, indicándose en todos los casos ecocardiograma transtorácico de primera línea, lo cual no va acorde a las recomendaciones internacionales. Estudios posteriores podrían indagar en esta población a cuántos pacientes se les realizó ecocardiograma y adicionalmente a cuántos se les realizó un estudio transesofágico.

A raíz de que hasta un 31% de pacientes tuvieron bacteriemias primarias, podría proponerse que los pacientes con historia subaguda de hasta 2 semanas de evolución, y leucocitosis, bacteriemia, PCR y PCT elevadas de foco no claro, se beneficiarían de inicio empírico de cobertura contra *S. aureus*, en espera de resultados de hemocultivos para tomar decisiones definitivas.

En el presente estudio un 51,7% de cepas comunitarias fueron SAMR, confirmado por la presencia del gen *mecA*, lo cual es interesante tomando en cuenta que solo se trata de cepas adquiridas en la comunidad. Datos previos documentaban prevalencia de 57% de cepas resistentes a metilicina en el Hospital México y hasta 71% en el caso del Hospital San Juan de Dios para bacteriemias comunitarias<sup>19,5</sup>. Las razones para la disminución de la metilicina resistencia comunitaria en nuestro medio no están claras, pero podría deberse a cambios genotípicos en las cepas circulantes, lo cual implicará futuras investigaciones, como se ha descrito en países como China y Alemania<sup>32,33</sup>.

En cuanto a tratamiento, pudo obtenerse que, en promedio, en el Hospital San Juan de Dios se tarda 13 horas desde el momento de la consulta inicial para aplicar algún tratamiento antibiótico empírico en caso de que se sospeche sepsis. El impacto que esto

pudo tener en cuanto a evolución clínica y mortalidad no pudo extraerse del presente estudio, pero, dado que el cefotaxime fue el antibiótico más prescrito empíricamente, vale la pena considerar añadir algún antibiótico contra gérmenes gram positivos (vancomicina en este caso) y que no pasen, como en el estudio se evidenció, en promedio 48 horas para el respectivo ajuste por el aislamiento, esto tomando en cuenta que casi un 30% de los pacientes presentó *shock* séptico y hasta 10% ameritó manejo en la Unidad de Cuidado Intensivo. Estudios estadounidenses también han estudiado el tiempo para tratamiento dirigido en bacteriemias por *S. aureus* y se documentó que con el tiempo cada vez se ajusta más pronto el tratamiento antibiótico, ya que para 2007-2009 pasaban 3,7 días para recibir un tratamiento antiestafilocócico adecuado, y para los años 2013-2015 bajó a 2.2 días, semejante a los datos obtenidos del presente estudio<sup>2</sup>. En resumen, en caso de shock séptico al ingreso y en caso de infecciones de tejido blando en pacientes diabéticos que asocien leucocitosis y bacteriemia, lactacidosis y elevación de PCR y PCT, en primer lugar, deberá de tomarse hemocultivos, buscar otros focos de infección metastásica en la historia clínica e iniciar cobertura antibiótica con vancomicina y oxacilina en casos severos. A nivel mundial no hay un consenso al respecto de tratamiento empírico para bacteriemia por *S. aureus* pero se sabe que una vez aislado el agente este debe desescalonarse según la PSA.

Los pacientes bacteriémicos por *S. aureus*, tienen estancias hospitalarias prolongadas y recibieron en promedio la duración de terapia recomendada mínima (2 semanas); dependiendo del compromiso tisular esta se extendió hasta un máximo de 42 días. La neumonía complicada, endocarditis infecciosa y las infecciones de foco osteoarticular ameritaron terapias más prolongadas.

Respecto a la mortalidad, en el presente estudio fue muy elevada respecto a la literatura y a estudios previos en nuestro medio, teniendo un 37,9% y 44,8% de mortalidad a 7 y a 30 días respectivamente. La mortalidad a 30 días se relacionó en forma estadísticamente significativa con la edad y a este respecto, el 48,2% de la población tenía 60 años o más, similar a lo reportado en el año 2014 para el Hospital México<sup>12</sup>. Estudios

costarricenses previos reportaron mortalidad a 30 días en un 29%<sup>19</sup> y 34.4%<sup>5</sup> con una población en promedio más joven en el estudio del Hospital México y muy semejante en el caso del Hospital San Juan de Dios. Este estudio confirma la alta mortalidad atribuible a esta condición, que dependiendo de la investigación se ha reportado desde un 15 y hasta un 57%<sup>2,31</sup>. Según los datos obtenidos de esta investigación, podría justificarse la elevada mortalidad a una población envejecida y con gran cantidad de enfermedades crónicas que no solo aumentan el riesgo de padecer la condición sino que complican su manejo y pueden haber incidido en la mortalidad de estos pacientes. Además, los datos obtenidos sobre el tratamiento de los pacientes, como por ejemplo el inicio tardío de cobertura antibiótica empírica y la no monitorización adecuada del tratamiento en el caso de pacientes tratados con vancomicina puede haber jugado un papel, aunque no demostrado en forma estadísticamente significativa, en la elevada mortalidad. No puede dejarse de lado también que los pacientes consultaron tardíamente. Los pacientes que se presentaron en shock séptico, con requerimiento de soporte vasopresor y ventilación mecánica presentaron una mortalidad temprana ( a 7 días ) de hasta 62% y éstos no se ingresaron a la UCI. Los 3 pacientes que ameritaron estancia en UCI no fallecieron.

No hubo asociación estadísticamente significativa entre la mortalidad a 30 días y la persistencia de bacteriemia, para lo cual pudo haber incidido el tamaño de la población, con apenas 5 casos de bacteriemias persistentes intermedias y prolongadas, por su parte, la elevada mortalidad es a 7 días. Esta asociación ha sido previamente reportada por estudios con mayor población (>100 pacientes) donde la mortalidad se eleva desde 5% hasta 28%<sup>31</sup>. El estudio por Minejima et al de 2020, que tomó a 884 pacientes bacteriémicos por *S. aureus*, de los cuales un 82% correspondían a cepas comunitarias, logró documentar que los pacientes con bacteriemias persistentes intermedias (3-6 días) y prolongadas (>7d) tenían una mala condición clínica al ingreso y focos de alto riesgo como endocarditis; la mortalidad a 30 días, estancia hospitalaria y complicaciones metastásicas fueron progresivamente mayores conforme aumentaba la duración de la bacteriemia. Cada día de bacteriemia aumentó en dicho estudio la mortalidad un 16% en

comparación con aquellos con un día de bacteriemia. Tres días fue el corte para identificar a los pacientes que fallecerían de quienes no<sup>31</sup>. Debido a la cantidad de datos recolectados, no fue posible realizar una correlación entre la persistencia de la bacteriemia y algún foco en particular pero sí hubo 4 casos entre infecciones de piel y tejido blando y de foco osteoarticular lo que podría implicar retraso en el manejo quirúrgico correspondiente.

La infección por MRSA tampoco se asoció con mayor mortalidad como ha sido reportado previamente en la literatura<sup>2</sup>. No obstante, lo anterior coincide con los estudios a nivel latinoamericano, donde no se evidenció mayor mortalidad por cepas MRSA<sup>1</sup>. Tampoco hubo asociación entre bacteriemias persistentes y velocidad de crecimiento de la cepa, sin embargo esto pudo haberse debido al tamaño reducido de la población de estudio.



## CAPÍTULO V: CONCLUSIONES

La bacteriemia comunitaria por *S. aureus* en el período de julio 2018 a junio 2019 afectó en forma predominante a varones, mayores de 60 años, con al menos una comorbilidad o toxicomanía (más frecuentemente diabéticos e hipertensos), provenientes de los cantones de Desamparados y Hatillo.

Al ingreso, presentan aumento de la frecuencia cardíaca, normotensión y adecuada oxigenación a aire ambiente y temperatura corporal normal, sin embargo hasta un 27% de los pacientes requirió soporte vasopresor. En estudios de laboratorio la bacteriemia por *S. aureus* se presenta con leucocitosis y bandemia en alrededor de 15%, conteo plaquetario normal y deterioro de pruebas de función renal al ingreso, así como aumento de nivel de lactato y elevación marcada de proteína C reactiva y procalcitonina.

El 52% de las cepas fue resistente a oxacilina, un 7% resistente a levofloxacina y gentamicina y 10% resistente a ciprofloxacina. Hubo 100% de sensibilidad a vancomicina ( $MIC \leq 1$  en todos los casos), a TMP-SMX y linezolid.

El tratamiento antibiótico empírico se inició en promedio 13 horas posterior al ingreso, con un tiempo mínimo de 1 hora y 6 casos en los que no se inició del todo. Todos excepto 4 pacientes (fallecidos) recibieron el respectivo ajuste del tratamiento antibiótico una vez positivizado los hemocultivos. La oxacilina fue el antibiótico más utilizado. En promedio los pacientes recibieron 14 días de tratamiento antibiótico dirigido, excluyendo aquellos que fallecieron en los primeros 7 días.

La mortalidad a 7 días fue de 37% y de 44,8% a 30 días en el Hospital San Juan de Dios en el período entre julio 2018 y junio 2019.

Tres de cada 10 bacteriemias comunitarias por *S. aureus* fueron PVL+, lo que implicó resistencia a oxacilina, importante para la escogencia definitiva de tratamiento, pero no implicó mayor mortalidad ni se asoció con algún foco en particular. No se encontró tampoco, como mostraron estudios previos en nuestro medio, que la presencia del gen PVL fuera más prevalente en bacteriemias de personas más jóvenes.

En conclusión, el paciente bacteriémico por *S. aureus* de origen comunitario en el Hospital San Juan de Dios es un varón mayor de 60 años, diabético e hipertenso, con 2 semanas de evolución de síntomas e infección de piel y tejido blando con una cepa levemente más probable resistente a oxacilina (52% vs 48%) y con una mortalidad a 30 días de un 45% en forma independiente del perfil de sensibilidad antibiótica y la presencia de toxinas PVL, TSST-1 y toxinas exfoliativas A y B. Los pacientes que no perecen, tienen estancias hospitalarias prolongadas.

Para el tiempo de un año para el que se planteó el estudio, se podría extrapolar que llegan en promedio hasta 3 bacteriemias comunitarias por *S. aureus* por mes al Hospital San Juan de Dios, que, a pesar de ser un número reducido, si tomamos en cuenta la elevada mortalidad documentada en este estudio, se debería tener un alto índice de sospecha para diagnosticar e iniciar tempranamente tratamiento antibiótico. Los cambios en la meticilino resistencia a nivel comunitario dejan abierta una oportunidad para futuros estudios de tipo genotípico para poder caracterizar mejor las cepas circulantes de *S. aureus*.

## CAPÍTULO VI: LIMITACIONES Y RECOMENDACIONES

La principal limitación del estudio fue la población, ya que con la cantidad de datos disponibles no fue posible realizar asociaciones entre algunas variables, como por ejemplo relacionar el tiempo de inicio de tratamiento antibiótico con lesión renal, necesidad de soporte vasopresor y estancia en la Unidad de Cuidado Intensivo, establecer si hay asociación entre el tipo de toxina y el foco de la infección en caso de bacteriemias secundarias y ese foco con la persistencia de la bacteriemia.

Al haberse planteado como estudio retrospectivo, se evidenció luego de la revisión de expedientes, un manejo heterogéneo de las bacteriemias por *S. aureus* y diferencias en cuanto a los estudios de laboratorio solicitados tales como niveles de vancomicina, marcadores inflamatorios y hemocultivos de seguimiento. No es posible saber si los datos faltantes hubiesen significado cambios en los resultados obtenidos.

Lo anterior, en investigaciones venideras puede mitigarse extendiendo el período de estudio a más de un año y desarrollarlo de forma prospectiva.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- [1] Arias, C. et al. A Prospective Cohort Multicenter Study of Molecular Epidemiology and Phylogenomics of *Staphylococcus aureus* Bacteremia in Nine Latin American Countries. *Antimicrob Agents Chemother* 2017; 61:e00816-17.
- [2] Austin, E. Reduced Mortality of *Staphylococcus aureus* Bacteremia in a Retrospective Cohort Study of 2139 Patients: 2007-2015. *Clinical Infect Diseases* 2016 DOI: 10.1093/cid/ciz498
- [3] Henry, R. *Staphylococcus*: etymologia. *Emerging Infectious Diseases*. CDC. 2013; 19 (9): 1
- [4] Tong, S. et al *Staphylococcus aureus* Infections: Epidemiology, Pathophysiology, Clinical Manifestations, and Management. *Clinical Microbiology Reviews*. 2015; 28 (3): 603-666
- [5] Méndez, E. Caracterización de la bacteriemia por *Staphylococcus aureus* en pacientes hospitalizados del Hospital San Juan de Dios entre enero 2015 a diciembre 2017. *Rev. Medicina Legal de Costa Rica*. 2018; 36 (1): 1-11
- [6] Arroyave, S., Atehortúa, D. y Jaimes, F. Update on *Staphylococcus aureus* bacteremia. *MEDICINA U.P.B.* 2014; 33 (1): 48-55
- [7] Liu, C. et al. Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America for the Treatment of Methicillin- Resistant *Staphylococcus aureus* Infections in Adults and Children. *Clinical Infectious Diseases*. 2011; 52(3):e18–e55.
- [8] van Hal, S. et al. Predictors of Mortality in *Staphylococcus aureus* Bacteremia. *Clinical Microbiology Reviews*. 2012; 25 (2): 362-386.
- [9] Thwaites GE, Edgeworth JD, Gkrania-Klotsas E, Kirby A, Tilley R et al. Clinical management of *Staphylococcus aureus* bacteraemia. *Lancet Infect Dis*. 2011; 11(3):208-222.
- [10] Minejima, E. et al. Defining the Breakpoint Duration of *Staphylococcus aureus* Bacteremia Predictive of Poor Outcomes. *Clinical Infectious Diseases*. 2020; 70(4):566–73.
- [11] van Hal, S. et al. Predictors of Mortality in *Staphylococcus aureus* Bacteremia. *Clinical Microbiology Reviews*. 2012; 25 (2): 362-386.
- [12] Miranda M., Elías S. y Villalobos, J. Bacteriemia por *Staphylococcus aureus* en el Hospital México 2009. *Revista Médica de Costa Rica y Centroamerica*. 2014; 71(611): 573-580.
- [13] Lowy, F. Virulence determinants of community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *UptoDate*. 2020, obtenido de: [https://www.uptodate-com.ezproxy.sibdi.ucr.ac.cr/contents/virulence-deter...ce=search\\_result&selectedTitle=13~150&usage\\_type=default&display\\_rank=13](https://www.uptodate-com.ezproxy.sibdi.ucr.ac.cr/contents/virulence-deter...ce=search_result&selectedTitle=13~150&usage_type=default&display_rank=13)
- [14] Bagnoli, F., Rappuoli, R. y Grandi, G. *Staphylococcus aureus*: Microbiology, Pathology, Immunology, Therapy and Prophylaxis. *Springer*. 2017; 5-543.
- [15] Grumann D., Nübel, U. y Bröker, B. *Staphylococcus aureus* toxins- their functions and genetics. *Infection, Genetics and Evolution*. 2014; 21:583–592

- [16] Wertheim HF, Melles DC, Vos MC, van Leeuwen W, van Belkum A, Verbrugh HA, Nouwen JL. The role of nasal carriage in *Staphylococcus aureus* infections. *Lancet Infect Dis*. 2005; 5:751–762
- [17] *Staphylococcus aureus*. Obtenido de <https://www.hopkinsguides.com/hopkins/pview/Johns%20Hopkins%20ABX%20Guide/540518/all/Staphylococcus%20aureus>
- [18] Foster, T. Antibiotic resistance in *Staphylococcus aureus*. Current status and future prospects. *FEMS Microbiology Reviews*. 2017; 41: 430–449
- [19] Angulo S. Mortalidad asociada a Bacteriemia por *Staphylococcus aureus* portador de Leucocidina de Pantón-Valentine, Hospital México, 2015-2018. TFG. 2018
- [20] Liu, G. Molecular Pathogenesis of *Staphylococcus aureus* Infection. *Pediatric Research*. 2009; 5 (5): 71-77R
- [21] Yuossef, D. y Molony, K. *Staphylococcus aureus* Bacteremia in Adults. *InTech Frontiers in S. aureus 2017*. Chapter 5. p 117-131
- [22] Thomsen, I. y Liu, G. Targeting fundamental pathways to disrupt *Staphylococcus aureus* survival: clinical implications of recent discoveries. *JCI Insight*. 2018; 3(5):e98216.
- [23] Smith, J. et al. Outcome of Community-Acquired *Staphylococcus aureus* Bacteremia in Patients with Diabetes: A Historical Population-Based Cohort Study. *PLoS ONE* 2016; 11(4): e0153766: 1-13
- [24] Yarovoy, J. et al. Epidemiology of Community- Onset *Staphylococcus aureus* Bacteremia. *Western Journal of Emergency Medicine*. 2019; 20(3): 438–442.
- [25] McClelland, S. et al. *Staphylococcus aureus* Bacteremia Among Elderly vs Younger Adult Patients: Comparison of Clinical Features and Mortality. *Arch Intern Med*. 1999; 159:1244-1247
- [26] Asgeirsson H, Kristjansson M, Kristinsson KG, Gudlaugsson O. *Staphylococcus aureus* bacteraemia - Nationwide assessment of treatment adequacy and outcome. *J Infect*. 2011; 62(5):339-346.
- [27] McDanell, J. et al. Comparative Effectiveness of Beta-Lactams Versus Vancomycin for Treatment of Methicillin-Susceptible *Staphylococcus Aureus* Bloodstream Infections Among 122 Hospitals. *Clin Infect Dis* 2015; 1;61(3):361-7.
- [28] Thwaites, G. et al. Adjunctive rifampicin for *Staphylococcus aureus* bacteraemia (ARREST): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2018; 391:668–78.
- [29] Shallcross L. et al. The Role of the Pantón-Valentine Leucocidin Toxin in Staphylococcal disease: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 2013; 13:43–54
- [30] Baldirà, J. et al. Biomarkers and clinical scores to aid the identification of disease severity and intensive care requirement following activation of an in-hospital sepsis code. *Ann. Intensive Care*. 2020; 10:7:1-11
- [31] Minejima, E. et al. A Dysregulated Balance of Proinflammatory and Anti-Inflammatory Host Cytokine Response Early During Therapy Predicts Persistence and Mortality in *Staphylococcus aureus* Bacteremia. *Crit Care Med*. 2016; 44:671–679

[32] Yingxin Dai, Junlan Liu, Wei Guo, Hongwei Meng, Qian Huang, Lei He, Qianqian Gao, Huiying Lv, Yao Liu, Yanan Wang, Hua Wang, Qian Liu & Min Li. Decreasing methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) infections is attributable to the disappearance of predominant MRSA ST239 clones, Shanghai, 2008–2017, *Emerging Microbes & Infections*. 2020; 8 (1): 471-478

[33] Walter et al. Decline in the proportion of methicillin resistance among *Staphylococcus aureus* isolates from non-invasive samples and in outpatient settings, and changes in the co-resistance profiles: an analysis of data collected within the Antimicrobial Resistance Surveillance Network, Germany 2010 to 2015 *BMC Infectious Diseases*. 2017; 17:169

[34] Owen, J., Punt, J. y Stranford, S. Kuby Inmunology. Sección I. Cap. 4 Receptores y señalización: citocinas y quimiocinas. *McGraw-Hill*. 2014. p 135

## ANEXOS

Cuadro # 13. Glicemia, pruebas de función renal, de función hepática y de coagulación de los pacientes a quienes se les documentó en el Hospital San Juan de Dios, una bacteriemia por *S. aureus* de origen comunitario, de julio 2018 a junio 2019, al ingreso al hospital y a las 24 horas.

	Glicemia	BUN	Creatinina	AST	ALT	BT	TPT	INR
<b>Ingreso</b>								
n	26	29	29	10	11	11	11	12
Promedio	273	39,3	1,8	48,3	56,1	1,73	30,9	1,36
Desv STD	134	33,3	2,16	27,7	69,1	1,23	6,86	0,221
Mínimo	85	7	0,5	9	9	0,2	17	1,05
Máximo	562	167	11,3	94	260	4	41	1,83
P25	165	16	0,8	32,3	27,5	0,7	26,2	1,2
P50	251	28	1,1	45	45	1,8	32,3	1,37
P75	338	54	1,7	62,3	49	2,3	34,7	1,46
<b>24 horas</b>								
n	21	27	27	11	11	11	11	11
Promedio	186	43,4	1,67	184	79,3	1,81	34,1	1,52
Desv STD	92,4	46,2	1,76	409	161	1,61	10,4	0,513
Mínimo	48	7	0,46	9	9	0,4	16,9	0,82
Máximo	365	201	8,6	1394	562	5,5	55	2,78
P25	122	16	0,7	25,5	19,5	0,75	28,1	1,27
P50	154	24	1	34	34	1,3	32	1,35
P75	245	52,5	1,6	77	46	2,05	38,3	1,66
<b>Valor de p</b>	<b>0,015</b>	<b>0,123</b>	<b>0,222</b>	<b>0,495</b>	<b>0,454</b>	<b>0,166</b>	<b>0,270</b>	<b>0,250</b>

Cuadro # 14. Estancia hospitalaria, tiempo de evolución y de velocidad de crecimiento del hemocultivo de los pacientes a quienes se les documentó en el Hospital San Juan de Dios, una bacteriemia por *S. aureus* de origen comunitario, de julio 2018 a junio 2019.

	Estancia hospitalaria (días)	Evolución (días)	Vel crec hemocultivo (horas)
n	28	21	29
Promedio	24,3	11,8	15,4
Desv Std	24,7	25,4	10,7
Mínimo	1,0	1,0	5,0
Máximo	90,0	120,0	60,0
P25	4,3	3,0	8,5
P50	17,0	5,0	12,0
P75	41	10,5	20

