

# Actualización en Bacteriemia por *Staphylococcus Aureus*

## Update on *Staphylococcus aureus* bacteremia / Atualização em bacteriemia por *Staphylococcus aureus*

Fecha de recibido:  
18/03/2014  
Fecha de aprobación:  
30/07/2014

Sergio Arroyave Rivera<sup>1</sup>, Daniel Atehortúa Barragán<sup>1</sup>, Fabian Jaimes Barragán<sup>2</sup>.

### RESUMEN

El *Staphylococcus aureus* es un patógeno bacteriano de distribución mundial y es el principal responsable de las bacteriemias en numerosas áreas geográficas. 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 metilino-resistentes. La epidemiología de la infección es cambiante, lo que ha dificultado el enfoque inicial de los pacientes con bacteriemia por *S. aureus*, sumado a la cantidad de antibióticos relativamente limitada para su tratamiento. A pesar de los avances médicos y científicos, la mortalidad atribuible a esta infección ha permanecido estable durante los últimos años, por lo que se ha convertido en un problema para los sistemas de salud con un aumento considerable en los costos de atención. Es necesario realizar una actualización en este tópico para facilitar un tratamiento clínico adecuado de las bacteriemias por *S. aureus*.

**Palabras claves:** *Staphylococcus aureus*; bacteriemia; epidemiología; metilino-resistente; infección adquirida en la comunidad; hemocultivo

### ABSTRACT

*Staphylococcus aureus* is a bacterial pathogen that is distributed worldwide and is the main cause of bacteremia in numerous geographical regions. The rates of resistance to antibiotics have increased exponentially and various studies have demonstrated that the resistant strains are no longer limited to the hospital environment, as there has been a significant increase in community-acquired methicillin-resistant bacteria. The epidemiology of this infection is changing, which has made the initial management of patients with *S. aureus* bacteremia more complicated, as well as the relatively limited amount of antibiotics for treatment. Despite medical and scientific progress, mortality attributed to this infection has remained the same over the past years. Thus, it is becoming a problem for health systems that implies increased healthcare costs. It is necessary to update this topic in order to offer adequate clinical treatment for *S. aureus* bacteremia.

**Key words:** *Staphylococcus aureus*; bacteremia; epidemiology; methicillin-resistant; community-acquired infection; bloodculture

### RESUMO

O *Staphylococcus aureus* é um patógeno bacteriano de distribuição mundial e é o principal responsável das bacteriêmias em numerosas áreas geográficas. As taxas de resistência a antibióticos aumentaram exponencialmente e diversos estudos demonstraram que as cepas resistentes já não se limitam ao âmbito hospitalário, com um aumento significativo das infecções adquiridas na comunidade por bactérias metilino-resistentes. A epide-

1. Estudiantes de undécimo semestre de la Facultad de Medicina, Escuela de Ciencias de la Salud de la Universidad Pontificia Bolivariana.
2. Médico Internista, magister en Epidemiología Clínica, PhD en Epidemiología, Profesor Facultad de Medicina Universidad de Antioquia e Investigador Asociado, Unidad de Investigaciones, Hospital Pablo Tobón Uribe.

**Dirección de correspondencia:** Fabian Jaimes Barragán. Correo electrónico: fjaimes@hptu.org.co

miología da infecção é cambiante, o que há dificultado o enfoque inicial dos pacientes com bacteriemia por *S. aureus*, somado à quantidade de antibióticos relativamente limitada para seu tratamento. Apesar dos avanços médicos e científicos, a mortalidade atribuível a esta infecção há permanecido estável durante os últimos anos, pelo que se há convertido num problema para os sistemas de saúde com um aumento considerável nos custos de atenção. É necessário realizar uma atualização neste tópico para facilitar um tratamento clínico adequado das bacteriemias por *S. aureus*.

**Palavras chave:** *Staphylococcus aureus*; bacteriemia; epidemiologia; resistência a metilicilina; meios de cultura.

## INTRODUCCIÓN

El *Staphylococcus aureus* es el patógeno más frecuentemente aislado en humanos<sup>1</sup> y se puede encontrar como comensal que coloniza principalmente piel y nasofaringe<sup>2</sup>, razón por la cual los humanos sirven como reservorio natural para su transmisión<sup>3</sup>. Es responsable de una gran variedad de patologías, con un espectro infeccioso amplio que puede ir desde afecciones cutáneas leves hasta situaciones que amenazan la vida como neumonía, endocarditis infecciosa, síndrome de choque tóxico, bacteriemia y sepsis<sup>4</sup>. Su importancia clínica radica en el hecho de que diversos estudios han demostrado que el *S. aureus* está asociado con un mayor riesgo de mortalidad en comparación con otros microorganismos y, adicionalmente, ha sido reportado como la principal causa de bacteriemias en numerosas áreas geográficas<sup>5</sup>.

## Definiciones y clasificación

Se define bacteriemia como la presencia de bacterias viables en la sangre (uno o más hemocultivos positivos), no necesariamente asociada con manifestaciones clínicas<sup>6</sup>. Infección del torrente sanguíneo o bacteriemia clínicamente significativa se define como la presencia de bacteriemia sumada a manifestaciones clínicas de una infección sistémica<sup>7</sup>. Sin embargo, la bacteriemia por *S. aureus* (BSA) se considera y se maneja como una infección del torrente sanguíneo por el alto riesgo de metástasis infecciosas, complicaciones y mortalidad<sup>5,7</sup>. Las bacteriemias primarias o de

origen desconocido pueden representar entre el 10 y el 40% de las causadas por *S. aureus*<sup>7</sup>. Las bacteriemias secundarias o de origen conocido son aquellas que tienen un foco primario identificable como dispositivos vasculares, válvulas cardíacas protésicas y nativas, huesos o articulaciones<sup>5,6,8</sup>. La BSA puede clasificarse según ruta de adquisición en: adquirida en la comunidad (AC), adquirida en el hospital (AH) y asociada con el cuidado de la salud (ACS):

- BSA-AH: Pacientes con primer hemocultivo positivo después de dos días de admisión y uno o menos días luego del alta hospitalaria.
- BSA-ACS: Pacientes con primer hemocultivo positivo antes de dos días de admisión y con cualquiera de los siguientes:
  - Hospitalización de dos o más días en los últimos 90 días.
  - Residencia en un hogar de ancianos o centro de cuidados a largo plazo.
  - Recepción de hemodiálisis crónica.
  - Recepción de terapia intravenosa en casa.
  - Medicación inmunosupresora o cáncer metastásico.
  - Dispositivos intravasculares a largo plazo para quimioterapia o nutrición parenteral.
  - Procedimiento invasivo que requirió ingreso al hospital en los últimos 90 días.
- BSA-AC: Pacientes que no cumplen los criterios para BSA-AH o BSA-ACS, y que tienen su primer hemocultivo positivo en dos días o antes luego de la admisión<sup>9-11</sup>.

La bacteriemia persistente es aquella que continúa con hemocultivos positivos luego

de tres o más días de tratamiento antimicrobiano aparentemente efectivo<sup>7</sup>. El *S. aureus* meticilino-resistente (SAMR) es una cepa caracterizada por llevar un casete cromosómico en su estructura bacteriana (el SCCmec) que le confiere resistencia antibiótica a la mayoría de beta-lactámicos, incluidos los fármacos de primera línea como las penicilinas semisintéticas (oxacilina) y las cefalosporinas (cefazolina)<sup>12</sup>.

## Epidemiología y factores de riesgo

La epidemiología de las bacteriemias por *S. aureus* se encuentra en constante cambio<sup>13</sup> y representa un problema para los sistemas de salud por cuanto puede tener tasas de mortalidad tan altas como del 20 al 40%<sup>6</sup>. En las últimas dos décadas la razón de bacteriemias por gram positivos con respecto a los gram negativos ha incrementado<sup>14</sup>; y esto, posiblemente, se relaciona con el dramático ascenso en la incidencia de BSA y por el drástico aumento de las tasas de resistencia antibiótica (SAMR) en los últimos años<sup>2</sup>. El aumento en la incidencia de SAMR ha dificultado el enfoque inicial de los pacientes con BSA<sup>15</sup> y, como consecuencia, ha llevado a un aumento en las tasas de morbi-mortalidad y en los costos del sistema de salud, gracias, principalmente, al mayor uso de recursos y a hospitalizaciones más prolongadas<sup>16</sup>. Esta cepa bacteriana ha tenido una expansión global, con una incidencia más alta en Estados Unidos y algunos países europeos y con menor incidencia en países de norte de Europa y Oceanía<sup>8,14</sup>. También parece representar una problemática de magnitud en los hospitales de Latinoamérica, aunque su caracterización ha sido más difícil por su epidemiología tan cambiante, incluso entre hospitales de una misma región, por factores que aún son desconocidos<sup>17</sup>. Por las proporciones endémicas que ha adquirido la frecuencia de infecciones por SAMR, los estudios se han enfocado en la investigación de las características tanto clínicas como moleculares de esta cepa. Infortunadamente, sobre la epidemiología del *S. aureus* meticilino-sensible (SAMS) existe poca evidencia reciente a pesar de ser un patógeno implicado tanto en el ámbito hospitalario como en la comunidad<sup>2</sup>. Es menester resaltar que la incidencia de infecciones por SAMS permanece sin cambios<sup>18</sup>, las tasas de bacteriemias por dicho germen no han disminuido en el tiempo e, incluso, en aquellas zonas geográficas con baja incidencia de resistencia a la meticilina, las bacteriemias por SAMS prevalecen sobre las bacteriemias por SAMR<sup>12</sup>.

Tradicionalmente se ha descrito el SAMR como un patógeno nosocomial<sup>13</sup>, sin embargo, la evidencia actual demuestra que está en aumento la incidencia de

SAMR adquirido en la comunidad<sup>19</sup> y las infecciones por SAMR-AC se han vuelto endémicas en múltiples regiones del mundo, incluso son más prevalentes que las infecciones por SAMS adquiridas en la comunidad<sup>4</sup>. Es preciso destacar este hecho por cuanto se ha evidenciado que las infecciones por SAMR-AC 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>14</sup>. Adicionalmente, numerosos estudios han demostrado que estas cepas de SAMR-AC pueden desencadenar infecciones en personas sanas y sin los clásicos factores de riesgo identificables para SAMR<sup>4</sup>. De este modo, la importancia de clasificar las bacteriemias radica en que pueden existir diferencias clínicas, microbiológicas y terapéuticas según su ruta de adquisición. Así mismo, es importante que aquellas que se consideran adquiridas en la comunidad tengan una exploración exhaustiva de antecedentes que las caractericen como bacteriemias asociadas con el cuidado de la salud, como las intervenciones, cuidados o contactos hospitalarios recientes<sup>13</sup>.

La creciente resistencia antibiótica de los últimos 30 años ha incentivado la búsqueda de nuevas opciones terapéuticas que, a su vez, han inducido cepas con resistencia a nuevos grupos de antibióticos<sup>18</sup>. Entre estas cepas se encuentran el *S. aureus* con sensibilidad intermedia a la vancomicina (glicopéptido) o VISA y el *S. aureus* con resistencia a la vancomicina o VRSA. Sin embargo, estas cepas parecen ser menos virulentas por lo que rara vez producen bacteriemia<sup>7</sup>. Estudios recientes han descrito resistencia al Linezolid, que es una opción terapéutica en algunos casos de intolerancia o resistencia a la meticilina<sup>20</sup>.

Hay numerosas investigaciones acerca de los factores de riesgo para BSA, principalmente para SAMR, pero se ha evidenciado que dichos factores de riesgo pueden ser similares tanto para SAMR como para SAMS<sup>21</sup>. Entre los grupos de población más vulnerable se encuentran las personas con dispositivos protésicos, especialmente válvulas cardíacas y, en segundo lugar, las prótesis articulares (artroplastias)<sup>18</sup>. Entre los factores de riesgo más estudiados para BSA se encuentran:

- Terapia de remplazo renal o hemodiálisis
- VIH/SIDA
- Alto consumo de alcohol
- Trasplante de órgano sólido
- Abuso de drogas intravenosas
- Dispositivos intravasculares como catéteres intravenosos
- Edad avanzada
- Enfermedad cardíaca
- Cáncer
- Diabetes Mellitus (principalmente insulino dependiente)

- Accidente cerebro-vascular
- Residencia en hogar de ancianos
- Exposición previa a antibióticos
- Tratamiento antimicrobiano previo inadecuado
- Otros: Hepatitis C y Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC)<sup>14,15,21</sup>.

Algunos estudios sugieren que la hemodiálisis es el factor de riesgo más importante para desarrollar BSA<sup>21</sup>.

## Patogénesis

El *S. aureus* es un patógeno bacteriano con capacidad de virulencia debida a moléculas de adhesión, toxinas, enzimas extracelulares y peptidoglicanos de la pared celular<sup>22</sup>. Causa enfermedad por dos vías principales: por producción de toxinas que desencadenan cuadros de gastroenteritis, síndrome de la piel escaldada y síndrome de choque tóxico y por invasión directa tisular, como en las infecciones de los tejidos blandos<sup>3</sup>. El microorganismo tiene la capacidad de producir dos tipos de toxinas: los superantígenos como enterotoxinas, serotipos similares a las enterotoxinas, toxina de síndrome de choque tóxico 1, producidos sólo por algunas cepas; y las toxinas citotóxicas (hemolisinas alfa, beta, gamma y delta) que las producen todos los *S. aureus* y de esta manera pueden causar hemólisis, efectos dermonecroticos y efectos neurotóxicos<sup>12</sup>. Algunas cepas, especialmente las SAMR-AC, tienen la capacidad de producir una molécula llamada “Panton Valentine Leukocidin” (PVL), que es una hemolisina similar a las gamma que se encuentra asociada con una infección cutánea más invasiva y con neumonía necrotizante grave<sup>18</sup>.

## Manifestaciones clínicas y complicaciones

Las manifestaciones clínicas iniciales de la BSA son, en ocasiones, inespecíficas y los pacientes pueden estar, incluso, asintomáticos, por lo que se dificulta el diagnóstico de la entidad<sup>5</sup>. El *S. aureus* tiene un gran espectro de afección clínica, con la capacidad de lesionar casi cualquier tejido. No obstante, las infecciones más relacionadas son las de piel y tejidos blandos, neumonía, bacteriemia, endocarditis, osteomielitis, artritis séptica y los síndromes por toxinas<sup>14</sup>. La BSA es propensa a producir metástasis en piel y tejidos blandos, pulmones, vísceras sólidas, huesos, articulaciones y válvulas cardiacas<sup>18</sup>. El curso clínico de las BSA depende del tipo de tejido afectado (foco primario o metastásico), la susceptibilidad del germen y la ruta de adquisición. Algunos estudios han demostrado que las características clínicas de las bacteriemias por

SAMS, que genera más infecciones endovasculares y mayor probabilidad de endocarditis infecciosa, difieren de las de las bacteriemias por SAMR que están más relacionadas con neumonía necrotizante y ocurren en personas de edad avanzada<sup>23</sup>. Igualmente, las características varían de acuerdo con la ruta de adquisición, así el SAMR-AC tiende a producir mayor compromiso de piel y tejidos blandos mientras que el SAMR-AH genera más bacteriemia, neumonía, infección del tracto urinario e infecciones de sitios quirúrgicos<sup>8</sup>. Adicionalmente, se ha demostrado que la BSA adquirida en la comunidad se encuentra más relacionada con endocarditis infecciosa que las cepas nosocomiales<sup>18</sup>.

Hasta el 43% de las BSA presentan complicaciones<sup>14</sup>. El porcentaje de complicaciones ha aumentado por la mayor frecuencia de procedimientos invasivos, el incremento del número de pacientes inmunocomprometidos y la elevación de la resistencia bacteriana<sup>20</sup>. La endocarditis infecciosa es la complicación más común, hasta un 60% de las BSA pueden tenerla y, en la mayoría de los casos, se encuentra clínicamente oculta<sup>2,5,7</sup>. Otras de las complicaciones incluyen infección metastásica como osteomielitis, abscesos profundos, sepsis grave y muerte<sup>5,6</sup>. Fowler *et al.*<sup>50</sup> describieron un modelo predictivo para complicaciones basado en los siguientes factores de riesgo: bacteriemia persistente, adquisición en la comunidad, lesiones en piel sugestivas de metástasis infecciosa y fiebre persistente (persistencia luego de 72 horas de instaurado el tratamiento). De acuerdo con el modelo, si no existe ningún factor de riesgo se espera una ocurrencia de complicaciones por BSA en un 16%, pero si se encuentran todos los factores de riesgo la posibilidad de desarrollar complicaciones es del 90%. El predictor más fuerte de complicaciones es la presencia de bacteriemia persistente<sup>7</sup>. Otra de las complicaciones que se ha descrito recientemente es la bacteriemia poli-microbiana, que tiene una incidencia del 2 al 17% en las BSA; y algunos factores de riesgo descritos son: infección intra-abdominal, catéter de la vía biliar y neutropenia. Los gérmenes más asociados han sido *Enterococcus* spp y *Streptococcus* spp<sup>24</sup>.

## Diagnóstico

El diagnóstico de la bacteriemia por *S. aureus* se realiza por medio de hemocultivos. Es preciso determinar la resistencia del aislamiento bacteriano para la instauración de un óptimo tratamiento para evitar el uso indiscriminado de antibióticos<sup>19</sup>. El tiempo para la “positivización” del hemocultivo se ha relacionado con el origen primario de la infección y con la duración de la bacteriemia: tiempos menores de 14 horas se relacionan con infección metastá-

sica y menor tiempo para la “positivización”, usualmente, implica también mayor duración de la bacteriemia<sup>18</sup>. Es necesario evaluar sitios de infección secundaria como vértebras, válvulas cardíacas y articulaciones<sup>22</sup>. Para descartar la posibilidad de complicaciones metastásicas, como la endocarditis infecciosa, se sugiere el uso de ecocardiografía en los pacientes con BSA<sup>2</sup>; sin embargo, su uso de rutina aún es controversial. A los pacientes con factores de riesgo para endocarditis infecciosa se les debe realizar la ecocardiografía; y, al parecer, la transesofágica tiene mayor sensibilidad para detectar vegetaciones pequeñas, endocarditis en dispositivos y en válvulas intracardiacas<sup>7</sup>. Algunos estudios también recomiendan el uso rutinario de radiografía de tórax en estos pacientes<sup>18</sup>.

## Tratamiento

El tratamiento de la BSA se compone de la instauración de la terapia antibiótica, el retiro de los posibles focos infecciosos, es decir, los dispositivos que pueden estar colonizados como catéteres intravenosos, actualmente causantes del aumento de la incidencia de bacteriemia nosocomial<sup>25</sup>; y el drenaje de los abscesos o cualquier tipo de colección<sup>23</sup>. Se ha demostrado que el factor de riesgo independiente más importante para las recaídas es la persistencia de focos infecciosos como catéteres intravenosos<sup>7</sup>. La instauración oportuna y adecuada de tratamiento antibiótico empírico constituye el pilar en el manejo de la BSA, el cual se ha asociado con tasas bajas de recaída y mortalidad<sup>26</sup>. Además, se ha demostrado que una terapia inadecuada de la BSA es el determinante independiente más importante en cuanto a mortalidad intrahospitalaria. Varios estudios han propuesto que idealmente el tratamiento debe ser iniciado antes de 24 horas luego de la admisión<sup>16</sup>, otros proponen que la administración de la terapia empírica contra una cepa SAMR en las primeras 48 horas después de la toma del hemocultivo aumenta la supervivencia a 14 días<sup>27</sup>. El tratamiento debe ser guiado por la prevalencia local de resistencia antibiótica, la historia del paciente (factores de riesgo individuales) y los datos de estudios clínicos<sup>5,13</sup>. Por ejemplo, en los pacientes con comorbilidades como VIH positivo, diabetes mellitus, cirrosis, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, falla cardíaca, falla renal con necesidad de diálisis, y especialmente en aquellos con factores de riesgo para bacteriemia por SAMR, el tratamiento debe ser más agresivo y de mayor intensidad<sup>28,29</sup>. Determinar la resistencia antibiótica y la ruta de adquisición es fundamental para la instauración del tratamiento porque las alternativas antibióticas son diferentes y las cepas nosocomiales del SAMR tienden a ser más agresivas que las AC<sup>8,19</sup>.

En el momento de elegir el antibiótico, lamentablemente, son limitadas las opciones terapéuticas para la BSA<sup>15</sup>. El tratamiento de elección para las bacteriemias por SAMS son las penicilinas semisintéticas, como la oxacilina y las cefalosporinas de primera generación como la cefazolina, ya que los estudios han demostrado que el uso de vancomicina en bacteriemias por SAMS se ha asociado con un alto porcentaje de falla terapéutica, recaídas y resultados subóptimos<sup>5,15</sup>. No se han demostrado diferencias en los resultados del tratamiento de la bacteriemia SAMS entre la oxacilina y la cefazolina<sup>12</sup>. Por el contrario, la vancomicina es el pilar de tratamiento de la bacteriemia por SAMR, es decir, su uso puede ser beneficioso si se sospecha SAMR pero, paradójicamente, perjudicial si se documenta SAMS<sup>18</sup>. A pesar de ser el pilar de tratamiento de la BSA por SAMR, la vancomicina también se ha asociado con mayor riesgo de recaídas. Algunas posibles explicaciones para este fenómeno son la dosis inadecuada, una pobre penetración al tejido, actividad bactericida lenta y presencia de cepas de sensibilidad intermedia (VISA) o resistencia a la vancomicina (VRSA)<sup>13</sup>. Otras alternativas de manejo, en caso de falla o toxicidad con el tratamiento convencional, son linezolid, daptomicina, tigeciclina, fosfomicina más imipenen, trimetropim/sulfametoxazol, quinupristin/dalfopristin, telavancina, ceftabiprole y ceftaroline<sup>14,18</sup>. Algunos estudios recomiendan el uso de Daptomicina como terapia empírica en regiones con alta incidencia de SAMR y con signos de sepsis<sup>14</sup>. Aún no existe consenso en el tiempo de duración de la terapia, pero se ha propuesto para la BSA no complicada (asociada con catéter y con remoción del mismo, resultado negativo del hemocultivo de seguimiento, ausencia de fiebre tras 72 horas de tratamiento, hallazgos normales a la ecocardiografía transesofágica, ausencia de dispositivos intravasculares y de material protésico en articulaciones, y sin manifestaciones sugestivas de infección metastásica) una duración de dos semanas y para la BSA complicada de cuatro a seis semanas<sup>13</sup>.

## Mortalidad y pronóstico

La mortalidad de la BSA en la era pre-antibiótica alcanzaba cifras tan elevadas como el 80%<sup>18</sup>, pero, con la introducción de los antibióticos actualmente se calcula una mortalidad aproximada entre 20 y 40%<sup>6</sup>. La BSA por SAMR ha demostrado, en la mayoría de estudios, estar asociada con peor pronóstico en comparación con la BSA por SAMS, y también se ha relacionado al SAMR con mayor tendencia a recurrir y persistir<sup>18,19</sup>. El meta-análisis de Cosgrove y cols<sup>30</sup> demostró que la BSA por SAMR tiene mayor mortalidad que la BSA por SAMS.

Existen otros factores diferentes al tipo de resistencia antibiótica que influyen en este desenlace. Por ejemplo, la estancia hospitalaria también fue significativamente más prolongada en las BSA por SAMR, y diversos estudios han concluido que la duración de la estancia hospitalaria es un factor de riesgo independiente que incrementa la mortalidad en la BSA y se asocia con un peor pronóstico<sup>31-33</sup>. Además, la falta de adherencia al tratamiento también se asocia con mayor riesgo de recaída<sup>34</sup>. Un estudio en Brasil también demostró tasas de mortalidad significativamente más altas en BSA-SAMR (58.6%) con respecto a la BSA-SAMS (24.1%)<sup>17</sup>. Igualmente, la mortalidad por cepas nosocomiales (AH) ha demostrado ser más alta si se compara con las cepas adquiridas en la comunidad, lo que está influenciado por factores como edad, sexo, raza, estado inmunológico, comorbilidades y otros como la carga de la enfermedad y la carga de la bacteria resistente a la meticilina<sup>35</sup>, la interacción patógeno-hospedero y por factores de virulencia del microorganismo<sup>12</sup>. También se han identificado factores de buen pronóstico en las BSA como un examen físico sin alteraciones, la ausencia de dispositivos protésicos, la ausencia de fiebre y el hemocultivo negativo a las 72 horas de instaurado el tratamiento<sup>5</sup>. Se ha encontrado que los niños, aunque no es tema de esta revisión, tienen una presentación clínica casi totalmente diferente de la de los adultos y mayor riesgo de mortalidad<sup>36</sup>.

## Latinoamérica y Colombia

Los primeros estudios en Latinoamérica acerca de SAMR se llevaron a cabo en Brasil y posteriormente se reportaron casos en Argentina<sup>37,38</sup>. Actualmente en América Latina las tasas de resistencia antibiótica han ido en aumento y se calcula una prevalencia aproximada para SAMR entre el 40.1% y el 50.6%. Puerto Rico encabeza la lista con una tasa de resistencia a la meticilina de 73.9%<sup>39</sup>. Se ha demostrado en algunos estudios que el SAMR es la principal causa de infección nosocomial en Latinoamérica, aunque estas cepas nosocomiales se han desplazado por el aumento en la incidencia de cepas SAMR adquiridas en la comunidad<sup>40</sup>. En un estudio de Reyes *et al.*<sup>41</sup> que reporta las prevalencias de SAMR para cuatro países entre el 2006 y 2008, calcularon para Colombia una tasa del 45% de resistencia. En otro estudio reciente<sup>39</sup> se reporta una prevalencia de 37%, pero se deben tener en cuenta las diferencias existentes entre los diseños y la epidemiología cambiante del *S. aureus* pues se ha demostrado que puede haber variaciones en las tasas de resistencia incluso entre hospitales de una misma

región o país<sup>42</sup>. A pesar de lo anterior, la epidemiología en Colombia en cuanto a distribución de cepas resistentes parece muy similar a la epidemiología de las regiones de Norteamérica en las que inicialmente se originó este fenómeno, como se ha planteado recientemente<sup>43,44</sup>. Desde este punto de vista, Colombia comparte, junto con Chile, Paraguay y Uruguay, esa característica, lo que implica un enfoque terapéutico particular cuando es preciso tratar al paciente infectado por *S. aureus*<sup>43,45</sup>. En Colombia, a diferencia de Estados Unidos, las tasas de resistencia y sensibilidad intermedia a la vancomicina son relativamente bajas<sup>46</sup> y el reciente estudio de Garza-González *et al.*<sup>39</sup> no reportó aislamiento de este tipo de cepas.

En Colombia los estudios de bacteriemia por *S. aureus* son relativamente escasos y, entre los más recientes, se encuentra el de Cortés *et al.*<sup>47</sup> en unidades de cuidado intensivo (UCI). Dicho estudio reportó al *S. aureus* como la segunda causa de bacteriemia, aislado en un 12.3% de los hemocultivos y superado únicamente por *Staphylococcus coagulasa-negativos*. Adicionalmente, se describe un cambio en el patrón de resistencia con disminución de las cepas SAMR (33.4%) con respecto a años anteriores. En otro estudio de pacientes con bacteriemia en Colombia, Castillo *et al.*<sup>48</sup> compararon la mortalidad de la BSA-SAMS y la BSA-SAMR, y concluyeron que el SAMR *per se* no fue un factor independiente de pronóstico para mortalidad. Se confirma en este estudio que la terapia antimicrobiana apropiada constituye un factor protector con respecto al pronóstico de estos pacientes. Otro estudio realizado en 2010 en la ciudad de Bogotá demostró que el cáncer es un factor de riesgo independiente para mortalidad por bacteriemia causada por *S. aureus*<sup>49</sup>.

## CONCLUSIONES

Es evidente que la BSA-SAMR ha sido un problema de salud pública mayor, sin mencionar los notables incrementos de los costos en salud y las potenciales complicaciones que enfrenta el paciente infectado. No obstante, la problemática derivada del SAMS no se puede ignorar y su vigilancia debe seguir haciendo parte de protocolos clínicos y de control de infecciones. Es importante seguir planteando más preguntas y proyectos de investigación que lleven a crear y mejorar estrategias de tratamiento eficaz y políticas de vigilancia y control. Igualmente, este conocimiento también resultará ser una herramienta eficaz para aumentar el índice de sospecha clínica, con el fin de hacer un diagnóstico oportuno de la BSA para tomar medidas terapéuticas eficaces e inmediatas<sup>50</sup>.

## REFERENCIAS

- David MZ, Daum RS. Community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: epidemiology and clinical consequences of an emerging epidemic. *Clin Microbiol Rev.* 2010; 23(3):616-687.
- Chaves F, García-Martínez J, de Miguel S, Sanz F, Otero JR. Epidemiology and clonality of methicillin-resistant and methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* causing bacteremia in a tertiary-care hospital in Spain. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2005; 26(2):150-156.
- Corey GR. *Staphylococcus aureus* bloodstream infections: definitions and treatment. *Clin Infect Dis.* 2009; 48 Suppl 4: S254-259.
- Jiménez JN, Ocampo AM, Vanegas JM, Rodríguez EA, Mediavilla JR, Chen L, *et al.* A comparison of methicillin-resistant and methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* reveals no clinical and epidemiological but molecular differences. *Int J Med Microbiol.* 2013; 303(2):76-83.
- Naber CK, Baddour LM, Giamarellos-Bourboulis EJ, Gould IM, Herrmann M, Hoen B, *et al.* Clinical consensus conference: survey on Gram-positive bloodstream infections with a focus on *Staphylococcus aureus*. *Clin Infect Dis.* 2009; 48 Suppl 4: S260-270.
- Del Rio A, Cervera C, Moreno A, Moreillon P, Miró JM. Patients at risk of complications of *Staphylococcus aureus* bloodstream infection. *Clin Infect Dis.* 2009; 48 Suppl 4: S246-253.
- Thwaites GE, Edgeworth JD, Gkrania-Klotsas E, Kirby A, Tilley R, Török ME, *et al.* Clinical management of *Staphylococcus aureus* bacteraemia. *Lancet Infect Dis.* 2011; 11(3):208-222.
- Rehm SJ, Tice A. *Staphylococcus aureus*: Methicillin-susceptible *S. aureus* to methicillin-resistant *S. aureus* and vancomycin-resistant *S. aureus*. *Clin Infect Dis.* 2010; 51 Suppl 2: S176-182.
- Friedman ND, Kaye KS, Stout JE, McGarry SA, Trivette SL, Briggs JP, *et al.* Health care--associated bloodstream infections in adults: a reason to change the accepted definition of community-acquired infections. *Ann Intern Med.* 2002; 137(10):791-197.
- Shorr AF, Tabak YP, Killian AD, Gupta V, Liu LZ, Kollef MH. Healthcare-associated bloodstream infection: A distinct entity? Insights from a large U.S. database. *Crit Care Med.* 2006; 34(10):2588-2595.
- Siegman-Igra Y, Fourer B, Orni-Wasserlauf R, Golan Y, Noy A, Schwartz D, *et al.* Reappraisal of community-acquired bacteremia: a proposal of a new classification for the spectrum of acquisition of bacteremia. *Clin Infect Dis.* 2002; 34(11):1431-1439.
- Van Hal SJ, Jensen SO, Vaska VL, Espedido BA, Paterson DL, Gosbell IB. Predictors of mortality in *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Clin Microbiol Rev.* 2012; 25(2):362-386.
- Tacconelli E, Venkataraman L, de Girolami PC, D'Agata EMC. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteraemia diagnosed at hospital admission: distinguishing between community-acquired versus healthcare-associated strains. *J Antimicrob Chemother.* 2004; 53(3):474-479.
- Cervera C, Almela M, Martínez-Martínez JA, Moreno A, Miró JM. Risk factors and management of Gram-positive bacteraemia. *Int J Antimicrob Agents.* 2009; 34 Suppl 4: S26-30.
- Shorr AF, Kunkel MJ, Kollef M. Linezolid versus vancomycin for *Staphylococcus aureus* bacteraemia: pooled analysis of randomized studies. *J Antimicrob Chemother.* 2005; 56(5):923-929.
- Lodise TP, McKinnon PS, Swiderski L, Rybak MJ. Outcomes analysis of delayed antibiotic treatment for hospital-acquired *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Clin Infect Dis.* 2003; 36(11):1418-1423.
- Naves KSC, Vaz da Trindade N, Gontijo Filho PP. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bloodstream infection: risk factors and clinical outcome in non-intensive-care units. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2012; 45(2):189-193.
- Sagunur R, Suh KN. *Staphylococcus aureus* bacteraemia of unknown primary source: where do we stand? *Int J Antimicrob Agents.* 2008; 32 Suppl 1: S21-25.
- Paul M, Kariv G, Goldberg E, Raskin M, Shaked H, Hazzan R, *et al.* Importance of appropriate empirical antibiotic therapy for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteraemia. *J Antimicrob Chemother.* 2010; 65(12):2658-65.
- Naber CK. *Staphylococcus aureus* bacteremia: epidemiology, pathophysiology, and management strategies. *Clin Infect Dis.* 2009; 48 Suppl 4: S231-237.
- Laupland KB, Ross T, Gregson DB. *Staphylococcus aureus* bloodstream infections: risk factors, outcomes, and the influence of methicillin resistance in Calgary, Canada, 2000-2006. *J Infect Dis.* 2008; 198(3):336-343.
- Melzer M, Eykyn SJ, Gransden WR, Chinn S. Is methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* more virulent than methicillin-susceptible *S. aureus*? A comparative cohort study of British patients with nosocomial infection and bacteremia. *Clin Infect Dis.* 2003; 37(11):1453-1460.
- Wang J-L, Chen S-Y, Wang J-T, Wu GH-M, Chiang W-C, Hsueh P-R, *et al.* Comparison of both clinical features and mortality risk associated with bacteremia due to community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and methicillin-susceptible *S. aureus*. *Clin Infect Dis.* 2008; 46(6):799-806.
- Park SY, Park K-H, Bang KM, Chong YP, Kim S-H, Lee S-O, *et al.* Clinical significance and outcome of polymicrobial *Staphylococcus aureus* bacteremia. *J Infect.* 2012; 65(2):119-127.
- Pien BC, Sundaram P, Raoof N, Costa SF, Mirrett S, Woods CW, *et al.* The clinical and prognostic importance of positive blood cultures in adults. *Am J Med.* 2010; 123(9):819-828.

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. Shime N, Kosaka T, Fujita N. The importance of a judicious and early empiric choice of antimicrobial for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteraemia. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2010; 29(12):1475-1479.
28. Burkey MD, Wilson LE, Moore RD, Lucas GM, Francis J, Gebo KA. The incidence of and risk factors for MRSA bacteraemia in an HIV-infected cohort in the HAART era. *HIV Med.* 2008; 9(10):858-862.
29. Aygen B, Yörük A, Yıldıız O, Alp E, Kocagöz S, Sümerkan B, *et al.* Bloodstream infections caused by *Staphylococcus aureus* in a university hospital in Turkey: clinical and molecular epidemiology of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Clin Microbiol Infect.* 2004; 10(4):309-314.
30. Cosgrove SE, Sakoulas G, Perencevich EN, Schwaber MJ, Karchmer AW, Carmeli Y. Comparison of mortality associated with methicillin-resistant and methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* bacteremia: a meta-analysis. *Clin Infect Dis.* 2003; 36(1):53-59.
31. McClelland RS, Fowler VG Jr, Sanders LL, Gottlieb G, Kong LK, Sexton DJ, *et al.* *Staphylococcus aureus* bacteremia among elderly vs younger adult patients: comparison of clinical features and mortality. *Arch Intern Med.* 1999; 159(11):1244-1247.
32. Ponce-de-León A, Camacho-Ortiz A, Macías AE, Landín-Larios C, Villanueva-Walbey C, Trinidad-Guerrero D, *et al.* Epidemiology and clinical characteristics of *Staphylococcus aureus* bloodstream infections in a tertiary-care center in Mexico City: 2003-2007. *Rev Invest Clin.* 2010; 62(6):553-559.
33. Blyth CC, Darragh H, Whelan A, O'Shea JP, Beaman MH, McCarthy JS. Evaluation of clinical guidelines for the management of *Staphylococcus aureus* bacteraemia. *Intern Med J.* 2002; 32(5-6):224-232.
34. Wolkewitz M, Frank U, Philips G, Schumacher M, Davey P, BURDEN Study Group. Mortality associated with in-hospital bacteraemia caused by *Staphylococcus aureus*: a multistate analysis with follow-up beyond hospital discharge. *J Antimicrob Chemother.* 2011; 66(2):381-386.
35. Ladhani S, Konana OS, Mwarumba S, English MC. Bacteraemia due to *Staphylococcus aureus*. *Arch Dis Child.* 2004; 89(6):568-571.
36. Cabell CH, Fowler VG Jr. Importance of aggressive evaluation in patients with *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Am Heart J.* 2004; 147(3):379-380.
37. Molina FJ, Díaz CA, Barrera L, de la Rosa G, Dennis R, Dueñas C, *et al.* [Microbiological profile of infections in the Intensive Care Units of Colombia (EPISEPSIS Colombia)]. *Med Intensiva.* 2011; 35(2):75-83.
38. Rodríguez-Noriega E, Seas C, Guzmán-Blanco M, Mejía C, Alvarez C, Bavestrello L, *et al.* Evolution of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* clones in Latin America. *Int J Infect Dis.* 2010; 14(7):e560-566.
39. Garza-González E, Dowzicky MJ. Changes in *Staphylococcus aureus* susceptibility across Latin America between 2004 and 2010. *Braz J Infect Dis.* 2013; 17(1):13-19.
40. Mejía C, Zurita J, Guzmán-Blanco M. Epidemiology and surveillance of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in Latin America. *Braz J Infect Dis.* 2010; 14 Suppl 2: S79-86.
41. Reyes J, Rincon S, Diaz L, Panesso D, Contreras GA, Zurita J, *et al.* Dissemination of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA), USA300 Sequence Type 8 Lineage in Latin-America. *Clin Infect Dis.* 2009; 49(12):1861-1867.
42. Gales AC, Jones RN, Andrade SS, Pereira AS, Sader HS. In vitro activity of tigecycline, a new glycolcycline, tested against 1,326 clinical bacterial strains isolated from Latin America. *Braz J Infect Dis.* 2005; 9(5):348-356.
43. Espinosa CJ, Cortés JA, Castillo JS, Leal AL. [Systematic review of antimicrobial resistance among Gram positive cocci in hospitals in Colombia]. *Biomedica.* 2011; 31(1):27-34.
44. Arias CA, Rincon S, Chowdhury S, Martínez E, Coronell W, Reyes J, *et al.* MRSA USA300 clone and VREF--a U.S.-Colombian connection? *N Engl J Med.* 2008; 359(20):2177-2179.
45. Alvarez CA, Barrientes OJ, Leal AL, Contreras GA, Barrero L, Rincón S, *et al.* Community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, Colombia. *Emerg Infect Dis.* 2006; 12(12):2000-2001.
46. Portillo BC, Moreno JE, Yomayusa N, Alvarez CA, Cardozo BEC, Pérez JAE, *et al.* Molecular epidemiology and characterization of virulence genes of community-acquired and hospital-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolates in Colombia. *Int J Infect Dis.* 2013; 17(9):e744-749.
47. Cortes JA, Leal AL, Montañez AM, Buitrago G, Castillo JS, Guzman L, *et al.* Frequency of microorganisms isolated in patients with bacteremia in intensive care units in Colombia and their resistance profiles. *Braz J Infect Dis.* 2013; 17(3):346-352.
48. Castillo JS, Leal AL, Cortes JA, Alvarez CA, Sanchez R, Buitrago G, *et al.* Mortality among critically ill patients with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia: a multicenter cohort study in Colombia. *Rev Panam Salud Pública.* 2012; 32(5):343-350.
49. Cuervo SI, Cortés JA, Sánchez R, Rodríguez JY, Silva E, Tibavizco D, *et al.* Risk factors for mortality caused by *Staphylococcus aureus* bacteremia in cancer patients. *Enfermedades Infecc Microbiol Clínica.* 2010; 28(6):349-354.
50. Fowler VG Jr, Olsen MK, Corey GR, Woods CW, Cabell CH, Reller LB, *et al.* Clinical identifiers of complicated *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Arch Intern Med.* 2003; 163(17):2066-2072.