

Bacteriemias por *Staphylococcus aureus* sensible a meticilina: epidemiología y factores pronósticos. Estudio prospectivo 2000-2003

J. Gómez^a, E. García-Vázquez^a, R. Baños^a, M. Canteras^b, J. Ruiz^c, J. A. Herrero^a, V. Baños^a y M. Valdés^d

^aServicio de Medicina Interna-Infecciosas. ^cServicio de Microbiología. Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca. Murcia.

^bDepartamento de Bioestadística. ^dDepartamento de Medicina Interna. Facultad de Medicina. Universidad de Murcia.

Introducción. Las bacteriemias por *Staphylococcus aureus* constituyen un problema significativo en los hospitales por su frecuencia, gravedad y dificultades en el tratamiento; nuestro objetivo es describir los patrones clínico-epidemiológicos, factores pronósticos e influencia del tratamiento antibiótico en la evolución de los pacientes con bacteriemia por *Staphylococcus aureus* sensible a meticilina (BSASM).

Pacientes y métodos. Estudio observacional prospectivo de pacientes ingresados con BSASM (2000-2003).

Resultados. Se incluyeron 131 pacientes (edad media, 56 años; 58% $\geq$ 60 años); el 56,5% de las BSASM eran de origen nosocomial. Del total, un 46% presentaba enfermedad de base (diabetes mellitus fue la más frecuente [28%]); existían factores predisponentes en el 98% (catéter vascular: el 72%); la mortalidad fue del 16% (21/131). El estudio comparativo entre los casos de adquisición nosocomial y comunitaria mostró que los primeros eran más frecuentes en los Servicios Quirúrgicos, en pacientes con catéter vascular, sonda vesical, politraumatismo, diálisis y estancia en Unidad de Cuidados Intensivos (UCI); los casos nosocomiales presentaban mayor gravedad inicial y mortalidad. En el estudio multivariante se asociaron a mayor mortalidad la presencia de una enfermedad de base rápidamente fatal, la situación de gravedad crítica al debut y el uso empírico de antibióticos no adecuados.

Conclusiones. La BSASM es una infección de gravedad clínica considerable que se presenta en pacientes con enfermedad de base, especialmente diabéticos, asociada casi siempre a factores predisponentes (catéteres vasculares) y en la que la presencia de una enfermedad de base grave, la situación clínica inicial crítica y el tratamiento empírico inadecuado son los principales factores pronósticos asociados a mayor mortalidad.

PALABRAS CLAVE: *Staphylococcus aureus*, bacteriemia, meticilina-sensible.

Gómez J, García-Vázquez E, Baños R, Canteras M, Ruiz J, Herrero JA, Baños V, Valdés M. Bacteriemias por *Staphylococcus aureus* sensible a meticilina: epidemiología y factores pronósticos. Estudio prospectivo 2000-2003. Rev Clin Esp. 2007; 207(2):57-63.

Methicillin susceptible *Staphylococcus aureus* bacteremia: epidemiology and prognostic factors. A prospective study 2000-2003

Background. *Staphylococcus aureus* bacteremia continues to be a major problem in hospitals due to its high prevalence, severity and treatment difficulties. This study aimed to evaluate epidemiological and clinical features, risk factors and influence of antibiotic choice in outcome and mortality in patients with methicillin susceptible *S. aureus* bacteremia (SASMB).

Patients and methods. A prospective, observational study of inpatients with SASMB (2000-3).

Results. A total of 131 with SASMB were included (mean age 56 years; 58% $\geq$ 60 year-old); 56.5% were due to nosocomial bacteremia; 46% of all patients had an underlying condition (diabetes mellitus being the most frequent [28%]); a risk factor for bacteraemia was identified in 98% (intravenous catheter: 72%). Mortality rate was 16% (21/131). Comparative analysis according to nosocomial or community acquisition showed that the former was more frequent in Surgical Wards, patients with intravenous or urinary catheters, traumatic patients, dialysis and ICU patients. Initial severity and mortality were highest in community-acquired SASMB. In multivariate analysis, risk factors associated with higher mortality were: presence of an ultimately or rapidly fatal underlying disease, acute severity of illness at onset and inadequate empirical treatment.

Conclusions. SASMB is a clinically severe infection that occurs in patients with baseline disease, especially diabetics, that is almost always related to predisposing risk factors (mainly intravenous catheters). In the presence of a serious baseline disease, the initial critical clinical condition and inadequate empirical treatment are the main prognostic factors associated to greater mortality.

KEY WORDS: *Staphylococcus aureus*, bacteremia, methicillin-susceptible.

Correspondencia: E. García-Vázquez.
Servicio de Medicina Interna-Infecciosas.
Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca.
Ctra. Madrid-Cartagena.
30120 El Palmar. Murcia.
Correo electrónico: elisag@eresmas.net

Aceptado para su publicación el 23 de octubre de 2006.

Introducción

Staphylococcus aureus es una de las principales causas de bacteriemia, representando, según las distintas series, entre el 10-15% del total¹. Además, en los úl-

timos años se ha producido un incremento en su frecuencia en relación con un aumento en la supervivencia de los pacientes con enfermedades crónicas graves, con un mayor uso de procedimientos diagnósticos invasivos, un mayor empleo de catéteres venosos centrales, un aumento en el número de implantes protésicos, etc. Todas estas razones han supuesto un cambio en los patrones epidemiológicos, clínicos, microbiológicos y de respuesta al tratamiento antibiótico.

Aunque si bien la resistencia de *S. aureus* a meticilina representa uno de los principales problemas en nuestro país al haber alcanzado cifras del 31-44%, las bacteriemias por *S. aureus* sensible a meticilina (SASM) se encuentran entre las infecciones adquiridas en la comunidad de mayor gravedad y constituyen la segunda causa de endocarditis y la primera en pacientes con adicción a drogas por vía parenteral (ADVP)².

El objetivo de nuestro estudio ha sido describir los patrones clínico-epidemiológicos, los factores pronósticos y la influencia del tratamiento antibiótico en la evolución de los pacientes con bacteriemia por SASM atendidos en un hospital universitario de tercer nivel. Así mismo, hemos comparado las características epidemiológicas, clínicas y pronósticas (mortalidad) según que la bacteriemia se considerase de adquisición nosocomial o comunitaria.

Pacientes y métodos

Características del hospital

El Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca de Murcia es un hospital de 944 camas, de las que 611 corresponden al Hospital General. Atiende a una población aproximada de 450.000 personas, siendo hospital de referencia en determinadas especialidades como Neurocirugía, Unidad de Quemados, Cirugía Cardiovascular y Unidad de Trasplantes.

Período de estudio

Entre enero de 2000 y diciembre de 2003 se realizó un estudio observacional de 131 pacientes diagnosticados de forma consecutiva de bacteriemia por SASM que ingresaron en el Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca de Murcia. El estudio de los pacientes se realizó de forma prospectiva, mediante un protocolo preestablecido de recogida de datos; se excluyeron los pacientes ingresados en las Unidades de Pediatría y en el Hospital Maternal.

Estudio microbiológico

Cada paciente con bacteriemia fue evaluado siguiendo las recomendaciones habituales al respecto mediante la extracción de dos muestras de sangre con una separación entre sí de 15-20 minutos. Las muestras se procesaron según las técnicas microbiológicas habituales. La identificación de *S. aureus* se realizó ante la presencia en las placas de agar sangre y tras 24 horas de incubación de colonias características, formadas por cocos grampositivos, catalasa positiva y coagulasa positiva en plasma. La sensibilidad a cloxacilina se evaluó mediante la prueba de referencia utilizando discos de oxacilina de 1 µg/ml.

Estudio de la infección

Se definió bacteriemia como la presencia del microorganismo (*S. aureus*) en uno o más hemocultivos en presencia de síntomas o signos compatibles con infección.

La infección se definió como de adquisición comunitaria o nosocomial siguiendo los criterios de los *Centers for Disease Control* (CDC)³.

Los Servicios Clínicos en que ingresaban los pacientes se clasificaron en tres grupos:

- 1) Servicios Médicos: Medicina Interna y Especialidades Médicas.
- 2) Servicios de «Alto riesgo»: Unidad de Cuidados Intensivos, Unidad de Quemados, Hematología y Oncología.
- 3) Servicios Quirúrgicos: Cirugía General y otras Especialidades Quirúrgicas.

La clasificación según los focos de la bacteriemia se ajustó a lo propuesto por los CDC³.

La aparición de complicaciones se valoró según los criterios descritos en la literatura para este tipo de estudios⁴, y la definición de endocarditis se basó en los criterios de Duke y las revisiones más recientes de los mismos⁵.

Estudio del paciente

El paciente fue estudiado de acuerdo con el pronóstico de su enfermedad de base según los criterios de McCabe y Jackson⁶, clasificándose su situación como «rápidamente fatal» cuando la muerte era previsible en un plazo de días o semanas, «últimamente fatal» cuando la muerte era previsible en un plazo de meses o años y «no fatal» cuando la muerte no era previsible.

También se consideró la situación de gravedad inicial del paciente de acuerdo con Winston et al⁷, clasificándola de «crítica» cuando la situación clínica del paciente se deterioraba rápidamente y la probabilidad de fallecimiento en las primeras 24 horas era alta, «mala» cuando la situación clínica se deterioraba y la muerte era probable pero no inminente, «regular» cuando la situación se deterioraba pero la muerte no era probable, y «estable» cuando la situación clínica no se modificaba en las primeras 24 horas y la muerte no era probable.

Factores pronósticos

Para el estudio de los factores pronósticos se consideraron todos los parámetros de epidemiología, clínica, complicaciones y tipo de tratamiento en relación con la evolución final de los pacientes, entendiendo por «curación» la desaparición de todos los síntomas y signos de la infección activa. Así mismo, se consideró como «recidiva» la reaparición de los síntomas y el aislamiento del mismo microorganismo en sangre durante el primer mes tras una mejoría o curación inicial.

Se consideró como «muerte asociada a la bacteriemia» cuando a juicio del clínico el fallecimiento del paciente se producía en relación con la infección, y como «muerte no asociada a la bacteriemia» cuando a juicio del clínico ésta se daba una vez resuelta la infección y en relación con la enfermedad de base u otras complicaciones médicas o quirúrgicas.

Tratamiento

Se consideró que el antibiótico utilizado era activo cuando según los datos de microbiología presentaba actividad *in vitro* frente a la cepa de *S. aureus* aislada. Consideramos que el «tratamiento empírico inicial era adecuado» cuando presentaba actividad *in vitro* frente al aislado correspondiente de *S. au*

reus y se empleaba el antibiótico en cuestión a dosis correctas. Cuando se trataba de SASM el uso empírico de vancomicina no se consideró adecuado. El tratamiento empírico era el iniciado en las primeras 24 horas de comienzo de la clínica. Con respecto a la duración del tratamiento, se consideró que era adecuada si el paciente lo recibía durante 10 a 14 días en el caso de las bacteriemias no complicadas y durante 4 a 6 semanas en el caso de las bacteriemias complicadas (metástasis sépticas o endocarditis). Se consideró que se podía evaluar la eficacia del tratamiento cuando éste era administrado al menos durante cinco días; el resto de casos se excluyeron del análisis multivariante.

Controles y seguimiento

A todos los pacientes se les realizaron exámenes clínicos, analíticos (hemograma, velocidad de sedimentación globular [VSG], bioquímica y coagulación), radiológicos y microbiológicos durante el tratamiento, al final del mismo y al mes tras el alta hospitalaria.

Estudio estadístico

Se analizaron los datos con el programa estadístico SPSS 12.0, realizándose un estudio univariante y multivariante (regresión logística) de factores de riesgo y pronósticos.

Se realizó también una estadística descriptiva de cada variable, obteniendo las distribuciones de frecuencias y medias.

La relación o asociación entre pares de variables cualitativas se efectuó mediante análisis de tablas de contingencia con la prueba de la Chi-cuadrado de Pearson, complementada con un análisis de residuos con el objeto de determinar el sentido de la dependencia; en el caso de variables cuantitativas se compararon medias con la prueba de la t de Student. Se consideró que la diferencia era significativa cuando $p < 0,05$.

Resultados

Se incluyeron en el estudio 131 pacientes con bacteriemia por SAMS, de los cuales 94 eran hombres y 37 mujeres (2,5:1) con una edad media de 56 años (rango 15-86), pero siendo el 58% de los pacientes mayores de 60 años. Como características epidemiológicas más significativas podemos señalar el escaso número de pacientes ADVP ($n = 5$), el hecho de que el porcentaje de casos de adquisición comunitaria y nosocomial fuese semejante (43,5% frente al 56,5%), y que un porcentaje elevado de pacientes (45,8%) presentase alguna enfermedad de base no fatal correspondiente al grupo III de la clasificación de McCabe y Jackson, siendo la diabetes mellitus la más frecuente (28,2%). En casi todos los casos se detectaron factores predisponentes de base para bacteriemia por *S. aureus* (98%), fundamentalmente presencia de catéteres vasculares (71,8) (tabla 1).

En relación con el patrón clínico de los pacientes con bacteriemia por SASM cabe resaltar la moderada repercusión inicial en la gravedad de los pacientes, ya que el 73% mostraba una situación clínica inicial definible como regular o estable. No obstante el 48% de los pacientes presentó complicaciones de las cuales el shock séptico (29%) y las metástasis sépticas a distancia como expresión de bacteriemia (36,6%) fueron las más frecuentes. En un elevado grupo de pacientes (45%)

no existía un foco primario evidente, y en los que existía destacó la frecuencia del foco cutáneo (28%) o la presencia de catéteres venosos (20%). La mortalidad global fue del 16% (21/131), pero se consideró asociada a bacteriemia en tan sólo 8 de los 21 casos (35%). De los 110 pacientes que sobrevivieron, 10 presentaron recidiva de la bacteriemia (7,6%) y se logró la curación en 100/131 (76,4%).

El estudio comparativo entre los casos de adquisición nosocomial y comunitaria mostró que los primeros eran más frecuentes en los Servicios Quirúrgicos, en pacientes con catéter vascular, sonda vesical, politraumatismo, diálisis y estancia en Unidad de Cuidados Intensivos (UCI); los casos nosocomiales presentaban mayor gravedad inicial y mortalidad. No había diferencias estadísticamente significativas en el porcentaje de casos con complicaciones (tablas 1 y 2).

En el estudio univariante resultaron estadísticamente significativos como factores pronósticos asociados a mayor mortalidad de la bacteriemia por SASM la aparición de la bacteriemia más de 10 días después del ingreso hospitalario, la existencia de una enfermedad de base rápidamente fatal (McCabe I), la situación de gravedad clínica al debut de la bacteriemia (criterios de Winston), la aparición de complicaciones, el tratamiento antibiótico empírico en monoterapia (frente al tratamiento combinado) y el uso empírico de antibióticos no adecuados. También el tratamiento empírico con glicopéptidos (teicoplanina o vancomicina) solos o en combinación con gentamicina o rifampicina se asoció de forma estadísticamente significativa a una mayor mortalidad, mientras que la combinación de cloxacilina y gentamicina se asoció a un mayor porcentaje de curaciones y a una menor mortalidad (tabla 3).

En el estudio multivariante sólo se asociaron a mayor mortalidad la presencia de una enfermedad de base rápidamente fatal (grupo I de McCabe), la situación de gravedad crítica al debut (clasificación de Winston) y el uso empírico de antibióticos no adecuados (tabla 3).

Discusión

Las bacteriemias por SASM se presentan, de acuerdo con nuestros resultados, con algunos cambios respecto a la literatura en sus patrones clínico-epidemiológicos, siendo la enfermedad de base grave, la situación clínica inicial crítica y el tratamiento empírico inadecuado los principales factores pronósticos asociados a mayor mortalidad.

El principal cambio epidemiológico en nuestra serie viene representado por la escasa frecuencia de pacientes ADVP, a diferencia de lo que ocurría en un estudio anterior en nuestra área⁸ y de la experiencia de otros autores⁹⁻¹². Esta variación puede estar relacionada con el ya documentado cambio en los hábitos en el consumo de drogas y el predominio de nuevas formas de adicción frente a la vía parenteral. Sin embargo, la presencia de diabetes mellitus como la enfermedad de base más frecuente (28%) y la existencia casi constante de factores predisponentes (98%), entre los cuales la utilización de catéteres vasculares muestra una frecuencia del

TABLA 1
Características epidemiológicas de los pacientes con bacteriemia por *Staphylococcus aureus* sensible a meticilina

Variable	Total (n = 131) N (%)	Casos de adquisición comunitaria (n = 57) N (%)	Casos de adquisición nosocomial (n = 74) N (%)	p
Sexo				
Hombre	94 (71,7)	37	57	NS
Mujer	37 (28,3)	20	17	NS
Edad	56 (15-86)	61 (15 a 84)	52 (15 a 86)	
< 60 años	55 (42)	22 (39)	33 (45)	NS
≥ 60 años	76 (58)	35 (61)	41 (55)	NS
Servicio de Hospitalización				
Médico	67 (51,1)	44 (77)	23 (31)	0,001
Quirúrgico	45 (34,4)	12 (21)	33 (45)	
«Alto riesgo»	19 (14,5)	1 (2)	18 (24)	
Adquisición de la bacteriemia				
Comunitaria	57 (43,5)	—	—	—
Nosocomial	74 (56,5)	—	—	—
McCabe				
I	10 (7,6)	5 (8)	5 (7)	NS
II	61 (46,6)	26 (46)	35 (47)	NS
III	60 (45,8)	26 (46)	34 (46)	NS
Enfermedades de base más frecuentes				
Diabetes mellitus	37 (28,2)	18 (32)	19 (26)	NS
Cardiopatía	36 (27,5)	20 (35)	16 (22)	NS
Insuficiencia renal crónica	35 (26,7)	24 (42)	11 (15)	0,0005
EPOC	35 (26,7)	14 (25)	21 (28)	NS
Hepatopatía	27 (20,6)	13 (23)	14 (19)	NS
Neoplasia	24 (18,3)	9 (16)	15 (20)	NS
ACV	22 (16,8)	8 (14)	14 (19)	NS
Vasculopatía	13 (9,9)	6 (10)	7 (9,5)	NS
ADVP	5 (3,8)	2 (3,5)	3 (4)	NS
VIH	3 (2,3)	2 (3,5)	1 (1)	NS
Factores predisponentes				
No	3 (2)	3 (5)	0	NS
Si	128 (98)	54 (95)	74 (100)	NS
Catéter vascular	94 (71,8)	21 (37)	73 (99)	0,005
Sonda vesical	67 (51)	4 (7)	56 (76)	0,005
Inmunosupresión	64 (50)	24 (42)	40 (54)	NS
Cirugía previa	52 (39,7)	24 (42)	28 (38)	NS
Transfusiones sanguíneas	26 (19,8)	2 (3,5)	24 (32)	0,005
Traumatismos	23 (17,6)	5 (9)	18 (24)	0,0005
Diálisis	21 (16)	15 (26)	6 (8)	0,0005
Intubación orotraqueal	17 (12,9)	0	17 (23)	0,0005
Úlcera de decúbito	16 (12,2)	4 (7)	12 (16)	NS
Estancia en UCI	13 (9,9)	0	13 (17)	0,001
Marcapasos	6 (4,6)	3 (5)	3 (4)	NS
Traqueotomía	5 (3,8)	3 (5)	2 (3)	NS
Neutropenia	2 (1,5)	0	2 (3)	NS
Infecciones previas				
Si	52 (39,7)	28 (49)	24 (32)	NS
No	79 (60,3)	29 (51)	50 (68)	NS
Uso previo de antibióticos				
Si	91 (69,5)	38 (66,6)	53 (71,6)	NS
No	40 (30,5)	19 (33,4)	21 (28,4)	NS

EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; ACV: accidente cerebrovascular; ADVP: adicción a drogas por vía parenteral; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana; UCI: Unidad de Cuidados Intensivos; NS: no significativo. Subrayados los resultados significativos.

72%, son aspectos semejantes a los observados en otros estudios⁸⁻¹⁴. Ante estos resultados podemos señalar que las enfermedades asociadas al bienestar social (diabetes mellitus, cardiopatía, etc.) y los nuevos avances en los métodos de diagnóstico y tratamiento invasivos como expresión de la moderna tecnología médica, son factores que de forma indirecta y progresiva favorecen el desarrollo de estas infecciones. Como características clínicas de los pacientes con bacteriemia por *SASM* cabe destacar su aparición en pa-

cientes con enfermedad de base no grave (McCabe II y III) y que se manifiesta inicialmente con una moderada afectación de estado general (clasificación de Winston), con estabilidad hemodinámica (sólo el 29% de los pacientes tenían hipotensión arterial al debut) y en ausencia de foco primario en el 45% de los casos. La presencia de catéteres vasculares es uno de los principales focos de origen que hay que valorar, y en todo paciente que desarrolla fiebre en ausencia de focalidad clínica, pero siendo portador de un catéter veno-

TABLA 2
Patrón clínico de los pacientes con bacteriemia por *Staphylococcus aureus* sensible a meticilina

Variable	Total (n = 131) N (%)	Casos de adquisición comunitaria (n = 57) N (%)	Casos de adquisición nosocomial (n = 74) N (%)	p
Tipo de bacteriemia				
Monomicrobiana	115 (87,8)	54 (94,7)	61 (82)	NS
Polimicrobiana	16 (12,2)	<u>3 (5,3)</u>	<u>13 (18)</u>	0,04
Manifestaciones circulatorias				
PAS ≤ 90 mmHg	38 (29)	14 (24,6)	24 (32)	NS
PAD ≥ 100 mmHg	20 (15,3)	13 (22,8)	7 (9)	NS
Normotensión arterial	73 (55,7)	30 (52,6)	43 (59)	NS
Situación clínica inicial (Winston)				
Crítica	11 (8,4)	<u>2 (3)</u>	<u>9 (12)</u>	0,001
Mala	25 (19,1)	<u>7 (12)</u>	<u>18 (24)</u>	0,005
Regular	58 (44,9)	30 (53)	28 (38)	NS
Estable	37 (28,2)	18 (32)	19 (26)	NS
Foco primario				
No aclarado	59 (45)	29 (51)	30 (40)	NS
Cutáneo	37 (28,2)	17 (30)	20 (27)	NS
Catéter venoso	27 (20,6)	<u>4 (6,7)</u>	<u>23 (31)</u>	0,005
Otros (respiratorio y urinario)	8 (6,2)	7 (12,3)	1 (2)	NS
Complicaciones				
No	68 (51,9)	31 (54,4)	37 (50)	NS
Si*	63 (48,1)	26 (45,6)	37 (50)	NS
Shock séptico	38 (29)	15 (26,3)	23 (31)	NS
Insuficiencia renal aguda	24 (18,3)	8 (14)	16 (21,6)	NS
Distrés respiratorio	23 (17,6)	11 (19,3)	12 (16,2)	NS
CID	4 (3)	0	4 (5,4)	NS
Manifestaciones sépticas a distancia	48 (36,6)	25 (43,8)	23 (31)	NS
Neumonía	27 (20,6)	14 (24,6)	13 (17,6)	NS
Embolismos sépticos	10 (7,6)	5 (8,8)	5 (6,7)	NS
Endocarditis	7 (5,3)	4 (7)	3 (4)	NS
Artritis séptica	2 (1,5)	1 (1,7)	1 (1,3)	NS
Meningitis	2 (1,5)	1 (1,7)	1 (1,3)	NS
Alteraciones analíticas				
Leucocitosis > 12.000 l/mm	88 (67,2)	37 (65)	51 (69)	NS
Leucopenia < 3.000 l/mm	8 (6,1)	4 (7)	4 (5,4)	NS
Plaquetas < 125.000	28 (21,4)	14 (25)	14 (19)	NS
VSG > 35 mm/h	96 (73,3)	45 (79)	51 (69)	NS
pH < 7,20	16 (12,2)	5 (9)	11 (15)	NS
Tratamiento antibiótico empírico				
Monoterapia	83 (63)	24 (42,1)	59 (79,7)	NS
Combinación de antibióticos	48 (37)	33 (57,9)	15 (20,3)	NS
Tratamiento antibiótico empírico				
Adecuado	37 (28)	10 (18)	27 (36,5)	NS
No adecuado	94 (72)	47 (82)	47 (63,5)	NS
Evolución				
Curación	100 (76,4)	46 (81)	54 (73)	NS
Recidiva	10 (7,6)	<u>8 (14)</u>	<u>2 (3)</u>	0,04
Exitus	21 (16)	<u>3 (5)</u>	<u>18 (24)</u>	0,005

*Algunos pacientes presentaban varias complicaciones de forma simultánea.

PAS: presión arterial sistólica; PAD: presión arterial diastólica; VSG: velocidad de sedimentación globular; NS: no significativo; CID: coagulación intravascular diseminada. Subrayados los resultados significativos.

so, hay que considerar a éste como potencial causa de la infección.

La frecuencia con que aparecen complicaciones en nuestra serie (48%) es similar a la de otros estudios en los que oscilan entre el 20-75%¹¹⁻¹⁴. De ellas, la endocarditis, que en otros estudios surge como complicación entre el 4-64% de los pacientes con bacteriemia por SASM, es en nuestra experiencia poco frecuente (5%), en posible relación con la escasez entre nuestros casos de pacientes con ADVP, a diferencia

de lo que ocurre en los estudios reseñados en los que la prevalencia del consumo parenteral de drogas es más elevada^{8-12,14-16}. Así mismo, y al contrario de otros estudios donde la endocarditis se asocia con bacteriemia por *S. aureus* de adquisición comunitaria y el shock con los casos de adquisición nosocomial¹⁷⁻¹⁹, en nuestra serie no encontramos diferencias estadísticamente significativas entre las complicaciones o manifestaciones sépticas a distancia y el tipo de adquisición de la bacteriemia, probablemente en relación con

TABLA 3
Factores pronóstico con asociación significativa a mortalidad en los pacientes con bacteriemias por *Staphylococcus aureus* sensible a meticilina (análisis uni y multivariante)

Factores pronósticos	p	OR (IC 95%)
Tiempo de ingreso antes de la aparición de la bacteriemia > 10 días	0,01	NS
McCabe I*	0,0005	11,88 (5,98-350)
Situación clínica crítica o mala	0,0005	9,07 (1,95-72,35)
Desarrollo de complicaciones	0,0005	NS
Tratamiento con monoterapia frente a combinaciones	0,044	NS
Tratamiento empírico no adecuado frente a adecuado	< 0,0005	45,82 (1,62-50,65)
Tratamiento empírico con glicopéptidos	< 0,0005	NS

*Tomando como referencia para la OR McCabe II-III.
OR: *odd ratio*; IC: intervalo de confianza; NS: no significativo.

el limitado número de casos que desarrollaron complicaciones en nuestro estudio.

El estudio comparativo entre los casos de adquisición nosocomial y comunitaria mostró que los primeros eran más frecuentes en Servicios Quirúrgicos que Médicos, mientras que las bacteriemias adquiridas en la comunidad eran más frecuentes en pacientes de Servicios Médicos. No sorprende que los casos de adquisición nosocomial se relacionasen de forma estadísticamente significativa con determinados factores de riesgo descritos en la literatura: pacientes con catéter vascular o sonda vesical, politraumatizados, en diálisis y con antecedente de estancia en UCI. Los casos de adquisición nosocomial presentaban también una mayor gravedad inicial y mayor mortalidad que los casos procedentes de la comunidad, sin que existiese mayor gravedad de la enfermedad de base valorada según los criterios de McCabe. Por tanto, el desarrollo de fiebre en pacientes ingresados y con uno o varios de los factores predisponentes descritos debe obligar a considerar como posible causa una infección nosocomial causada por *S. aureus*, y esto obliga a iniciar tratamiento empírico precoz eficaz frente a este microorganismo.

La mortalidad en nuestra serie (16%) es inferior a la de otros estudios en los que varía entre el 22-35%²⁰⁻²¹, hecho que probablemente esté en relación con las diferencias clínicas y epidemiológicas entre los grupos de pacientes estudiados, así como con la precocidad en el comienzo del tratamiento antibiótico empírico adecuado (aspecto que no valoramos en nuestro estudio) y que en diversos trabajos figura como factor de gran importancia a la hora de determinar una mejor evolución de los pacientes con bacteriemia por *S. aureus*²²⁻²⁵. En cuanto a los factores pronósticos asociados a mortalidad en el estudio multivariante, podemos observar que se trata de elementos netamente clínicos, tales como la presencia de enfermedades de base rápidamente fatales (McCabe I), la situación clínica inicial crítica (clasificación de Winston) y el tratamiento empírico inadecuado. Este último aspecto sugiere, al igual que otras publicaciones²⁰⁻²⁶, la necesidad de introducir agentes antiestafilocócicos con la mayor actividad bactericida posible ya en las dos primeras horas tras la sospecha diagnóstica de sepsis por SARM y en espera de recibir los resultados de los estudios microbiológicos. En este sentido podemos observar que en

el análisis univariante el uso de cloxacilina (sola o en combinación con gentamicina) en el tratamiento empírico inicial se asociaba significativamente con una menor mortalidad que el tratamiento con glicopéptidos, y aunque en nuestra serie este efecto desaparecía al ajustar por la gravedad basal de los pacientes, también ha sido descrito por otros autores²²⁻²⁷. Esta peor evolución de los pacientes que reciben tratamiento con glicopéptidos en comparación con los que reciben cloxacilina se debe probablemente a la menor actividad *in vitro* y menor actividad bactericida de los glicopéptidos frente a SARM en comparación con la exhibida por cloxacilina²⁸, así como a la farmacocinética irregular de los glicopéptidos y su mala difusión a las vegetaciones de las válvulas cardíacas de los pacientes que desarrollan endocarditis. Estos datos del laboratorio se traducen probablemente *in vivo* en respuestas clínicas más tardías y mayores tasas de recidivas a causa de la menor erradicación bacteriana²⁹. Por tanto, consideramos que el uso empírico inicial de glicopéptidos debe reservarse para aquellos pacientes en los que exista un riesgo elevado de infección por SARM (hemodiálisis, ingreso previo en UCI, existencia de úlceras de decúbito, etc.) y sobre todo en los centros hospitalarios en los que la tasa de infecciones por este microorganismo sea elevada; incluso podríamos abogar por asociar al tratamiento empírico inicial y en espera de los resultados microbiológicos un antibiótico no glicopéptido con actividad frente a SARM (cloxacilina, clindamicina, fluoroquinolonas, cefalosporinas de primera o segunda generación o carbapenem). En los casos graves y en pacientes con alergia a betalactámicos no existen alternativas con eficacia demostrada, por lo que sería de gran interés la investigación clínica de nuevas moléculas como linezolid, que ha demostrado su gran eficacia en las infecciones graves por bacterias grampositivas resistentes a meticilina y que no presenta hipersensibilidad cruzada con los betalactámicos³⁰.

Como limitaciones de nuestro estudio podemos mencionar que no se realizó estudio molecular de los microorganismos que se aislaban y que se consideraron como recidivas, no pudiendo por tanto precisar si se había producido algún cambio en la cepa del mismo y que se trataba de un estudio observacional en el que no se hizo ninguna intervención pero en el que quizá

la presencia del especialista en infecciones pudiera haber introducido algún elemento de distorsión en los tratamientos difícilmente cuantificables.

En conclusión, podemos decir que la bacteriemia por SASM es una infección de gravedad clínica moderada, que se presenta en pacientes con enfermedad de base no fatal, especialmente diabéticos, asociada casi siempre a factores predisponentes (catéteres vasculares) y en la que la presencia de una enfermedad de base grave, la situación clínica inicial crítica y el tratamiento empírico inadecuado son los principales factores pronósticos asociados a mayor mortalidad.

BIBLIOGRAFÍA

1. Chang FY, MacDonald BB, Peacock JE, Musher DM, Triplett P, Mylotte JM, et al. A prospective Multicenter Study of *S. aureus* Bacteraemia. Incidence of Endocarditis, Risk Factors for Mortality, and Clinical Impact of Methicillin Resistance. *Medicine*. 2003;82:322-32.
2. Vaqué J y Grupo de trabajo Epine 2004. Evolución de la prevalencia de las infecciones nosocomiales en hospitales españoles. Epine 1990-2003: 14 años. Madrid: Sociedad Española de medicina preventiva, Salud Pública e Higiene; 2004.
3. Ganes JS, Jarvis WR, Emori TG, Horan TC, Hughes JM. CDC definitions for nosocomial infections, 1988. *Am J Infect Control*. 1988;16:128-40.
4. Libman H, Arbeit RD. Complications associated with *S. aureus* bacteremia. *Arch Intern Med*. 1984;144:541-5.
5. Baddour LM, Wilson WR, Bayer AS, Fowler VG, Bolger AF, Levison ME, et al. Infective Endocarditis. Diagnosis, Antimicrobial Therapy, and Management of Complications. *Circulation*. 2005;111:e394-e433.
6. McCabe WR, Jackson GG. Gram negative bacteremia. Etiology and ecology. *Arch Intern Med*. 1962;110:847-55.
7. Winston DJ, Murphy W, Young LS, Hewitt WL. Piperacillin therapy for serious bacterial infections. *Am J Med*. 1980;69:255-61.
8. Gómez J, Casas I, Ruiz J, Campillo V, Pérez B, Sánchez F. Bacteriemias por *S. aureus* en un hospital general. *An Med Interna*. 1990;7(3):133-7.
9. Franklin D, Lowy MD. *Staphylococcus aureus* Infections. *NEJM*. 1998;339(8):520-32.
10. Chambers HF. The changing epidemiology of *S. aureus*. *Emerg Infect Dis*. 2001;7:178-82.
11. Rubio M, Romero J, Corral O, Roca V, Picazo JJ. Bacteriemia por *Staphylococcus aureus*: análisis de 311 episodios. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 1999;17:56-64.
12. Matas L, Martí C, Morera MA, Sierra M, Vilamala A, Corcoy F. Bacteremia in 13 general hospitals of the province of Barcelona. Prospective study of 1.674 episodes. Group of Microbiologists of the County Hospitals of Catalonia. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 1995;13(6):345-55.
13. Abramson MA, Sexton DJ. Nosocomial methicillin-resistant and methicillin susceptible *S. aureus* primary bacteremia: At Wath Cost. *Infection Control and Hospital Epidemiology*. 1999;20:408-11.
14. Mylotte JM, Mc Dermott C, Spooner J. Prospective study of 114 consecutive episodes of *S. aureus* bacteremia. *Rev Infect Dis*. 1987;9:891-907.
15. Pahissa A, Capdevilla JA, Almirante B. Bacteriemia por *Staphylococcus aureus* en un Hospital Universitario. *Enf Inf Microbiol Clin*. 1988;6(3):77-88.
16. Tuazon CU, Cardella TA, Sheagren JN. Staphylococcal endocarditis in drug users. *Arch Intern Med*. 1975;135:1555-61.
17. Finkelstein R, Sobel JD, Nagler A, Merzbach D. *S. aureus* bacteremia and endocarditis: comparison of nosocomial and community acquired infection. *J Med*. 1984;15:193-211.
18. Mirimanoff RO, Glauser MP. Endocarditis during *Staphylococcus aureus* septicemia in a population of non-drug addicts. *Arch Intern Med*. 1982;142:1311-3.
19. Mylotte JM, Mc Dermott C, Spooner JA. Prospective study of 114 consecutive episodes of *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Rev Infect Dis*. 1987;9:891-907.
20. Blot S, Vandewoude K, Hoste E, Colardyn F. Attributable mortality in critically ill patients with bacteremia involving methicillin-susceptible and methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Arch Inter Med*. 2002;162:2229-35.
21. Cosgrove SE, Sakoulas G, Perencevich EN, Schawer MJ, Karchmer AW. Comparison of mortality associated with methicillin-resistant and methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* bacteremia: A meta-analysis. *Clin Infect Dis*. 2003;36:53-9.
22. Lodise TP, McKinnon PS, Swiderski L, Rybak MJ. Outcomes analysis of delayed antibiotic treatment for hospital-acquired *S. aureus* bacteremia. *Clin Infect Dis*. 2003;36(11):1418-23.
23. Leibovici L, Shraga I, Drucker M, Konigsberger H, Samra Z, Pitlik SD. The benefit of appropriate empirical antibiotic treatment in patients with bloodstream infection. *J Intern Med*. 1998;244:379-86.
24. Kollef MH, Ward S, Sherman G, Prentice D, Schaiff R, Huey W. et al. Inadequate treatment of nosocomial infections is associated with certain empiric antibiotic choices. *Crit Care Med*. 2000;28:3456-64.
25. Ibrahim EH, Sherman G, Ward S, Fraser VJ, Kollef MH. The influence of inadequate antimicrobial treatment of bloodstream infections on patient outcomes in the ICU setting. *Chest*. 2000;118:146-55.
26. Jensen AG, Wachmann CH, Espersen F, Scheibel J, Skinhoj P, Frimodt-Moller N. Treatment and outcome of *S. aureus* bacteraemia. A prospective study of 278 cases. *Arch Intern Med*. 2002;162:25-32.
27. González C, Rubio M, Romero-Vivas J, González M, Picazo JJ. Bacteremic pneumonia due to *Staphylococcus aureus*: a comparison of disease caused by methicillin-resistant and methicillin-susceptible organisms. *Clinical Infectious Diseases*. 1999;29:1171-7.
28. Turnidge J, Chang FY, Fowler VG, Rao N. *Staphylococcus aureus*. En: Yu VL, Webar R, Raoult D, editors. *Antimicrobial Therapy and Vaccines. Volume:1*. New York: Apple Trees Productions LLC. Second Edition; 2002. p. 631-58.
29. Small PM, Chambers HF. Vancomycin for *Staphylococcus aureus* endocarditis in intravenous drug users. *Antimicrob Agents Chemother*. 1990;34:1227-31.
30. Wunderink RG, Rello J, Cammarata SK, Croos-Dabrera V, Kollef MH. Analysis of Two Double-Blind Studies of patients With Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Nosocomial Pneumonia. *Chest*. 2003;124:1789-97.