

**Epidemiología clínica y tratamiento de las  
infecciones invasoras por *Staphylococcus  
aureus* resistente a meticilina**

Concepción Conde Guzmán

TESIS DOCTORAL

UNIVERSIDAD DE MEDICINA  
SEVILLA

Directora: Manuela Aguilar Guisado

Unidad Clínica de Enfermedades Infecciosas, Microbiología y  
Medicina Preventiva.

Hospitales Universitarios Virgen del Rocío, Sevilla



## **AGRADECIMIENTOS**

A Manu, amiga y directora, sin tu ayuda desde el principio esta tesis no hubiera sido posible. Gracias por tu ejemplo, tu tiempo y tus consejos. Gracias por hacerlo todo sencillo y porque siempre te pareció fácil con trabajo y constancia y eso me ayudó a continuar en cada paso.

A Jose Miguel Cisneros y a Jerónimo Pachón por darme la posibilidad de realizar este proyecto.

A Alfredo padre e hijo por ser el motor de mi vida y mi felicidad.

A mi madre por su apoyo y amor incondicional.

A mi padre por todo lo que me ha dado que me servirá toda la vida.

A mis hermanos por ser una parte tan importante de todo.

A mis amigos por tan buenos momentos y saber escuchar y animar siempre.



## I. ÍNDICES

	Página
<b>Índice de tablas</b> .....	12
<b>Índice de figuras</b> .....	18
<b>Abreviaturas</b> .....	19
<b>II. Introducción</b> .....	22
1. <i>Staphylococcus aureus</i> resistente a la meticilina.....	23
2. Epidemiología clínica de la infección por <i>Staphylococcus aureus</i> resistente a la meticilina en el adulto.....	24
2.1. Adquisición de la infección por SARM.....	27
2.2. SARM comunitario.....	28
2.3. Factores de riesgo relacionados con la infección por SARM.....	30
3. Manifestaciones clínicas de la infecciones invasoras por <i>Staphylococcus aureus</i> resistente a la meticilina.....	33
3.1. Bacteriemia y endocarditis.....	33
3.2. Neumonía.....	36
3.3. Artritis séptica y osteomielitis.....	39
3.4. Meningitis.....	40
4. Tratamiento de las infecciones invasoras por <i>Staphylococcus aureus</i> resistente a la meticilina.....	41
4.1. Concepto de parámetros PK/PD.....	41
4.2. Opciones terapéuticas e importancia del adecuado tratamiento de las infecciones invasoras por SARM.....	44
4.3. Medidas terapéuticas no farmacológicas.....	47
4.4. Vancomicina.....	48
4.4.1. Sensibilidad a vancomicina.....	48
4.4.2. Optimización del tratamiento con Vancomicina.....	50

	Página
4.4.3. Factores predictores de respuesta al tratamiento con Vancomicina.....	52
4.5. Teicoplanina.....	55
4.6. Daptomicina.....	55
4.7. Linezolid.....	57
<b>III. Justificación, hipótesis y objetivos.....</b>	<b>59</b>
1. Justificación.....	60
2. Hipótesis.....	61
3. Objetivos del estudio.....	62
3.1. Objetivo general.....	62
3.2. Objetivos específicos.....	62
<b>IV. Material y método.....</b>	<b>65</b>
1. Diseño del estudio.....	66
2. Ámbito y población de estudio.....	66
3. Periodo de estudio.....	66
4. Definición de caso. Criterios de inclusión y exclusión.....	67
4.1. Criterios de inclusión.....	67
4.2. Criterios de exclusión.....	67
4.3. Fecha de inclusión en el estudio.....	67
5. Definiciones.....	68
5.1. Definición de infección invasora por SARM.....	68
5.2. Incidencia de la infección invasora por SARM.....	68
5.3. Definición de la infección según el lugar de adquisición.....	68
5.4. Definición del índice de comorbilidad de Charlson.....	69
5.5. Definición de muestras clínicas microbiológicamente representativas.....	70
5.6. Definiciones de los tipos de infección respiratoria.....	70

	Página
5.7. Definición de las variables que definen la presentación clínica de la infección.....	71
5.8. Definición de las variables de evolución de la infección.....	72
5.9. Definiciones de la recomendación de tratamiento antimicrobiano empírico ante la sospecha de infección aguda en el Hospital Virgen del Rocío en el año 2010.....	73
5.10. Definición de las recomendaciones para el tratamiento y manejo de la infección por SARM según las guías de práctica clínica adaptadas a las características del centro.....	74
5.11. Definición del protocolo hospitalario de prescripción y administración adecuada de vancomicina para infecciones graves por SARM.....	78
6. Fuentes de información.....	79
6.1. Identificación de los casos.....	79
6.2. Recogida de información para caracterizar los casos.....	79
6.3. Seguimiento de los casos.....	79
7. Variables y protocolo de recogida de datos.....	79
7.1. Variables recogidas en todos los pacientes.....	79
7.2. Variables recogidas en los pacientes con bacteriemia.....	83
7.3. Variables recogidas en los pacientes tratados con vancomicina.....	85
8. Análisis estadístico.....	85
<b>V. Resultados</b> .....	<b>88</b>
1. Incidencia de la infección invasora por SARM en nuestro medio.....	89
2. Descripción de las características epidemiológicas, clínicas, tratamiento y pronóstico de las infecciones invasoras por SARM.....	90
2.1. Características epidemiológicas de la infección invasora por SARM.....	92



	Página
2.2. Características clínicas de la infección invasora por SARM.....	96
2.2.1. Características basales de los pacientes con infección invasora por SARM.....	99
2.2.1.1. Enfermedades crónicas o subyacentes y gravedad basal.....	99
2.2.1.2. Características predisponentes adquiridas y procedimientos invasivos. ....	103
2.3. Tratamiento de la infección.....	107
2.3.1. Tratamiento antimicrobiano empírico.....	107
2.3.2. Tratamiento antimicrobiano dirigido.....	113
2.3.3. Medidas terapéuticas no farmacológicas.....	120
2.4. Pronóstico de los pacientes con infección invasora por SARM.....	121
3. Sensibilidad de los aislados.....	124
4. Adecuación del tratamiento de las infecciones invasoras por SARM.....	125
4.1. Adecuación del tratamiento en los pacientes tratados con Vancomicina..	129
4.2. Adecuación del manejo no farmacológico en pacientes con bacteriemia.	131
5. Factores relacionados con el pronóstico de la infección invasora por SARM.....	131
5.1. Factores de riesgo relacionados con la mortalidad.....	131
5.2. Factores de riesgo relacionados con la curación clínica.....	135
5.3. Factores de riesgo relacionados con la curación microbiológica.....	139
5.4. Factores de riesgo relacionados con la infección persistente.....	142
5.5. Factores de riesgo relacionados con la recidiva de la infección.....	146
5.6. Factores de riesgo en los pacientes que recibieron vancomicina.....	149
5.7. Factores de riesgo en los pacientes con bacteriemia.....	152
<b>VI. Discusión.....</b>	<b>155</b>
1. Incidencia de la infección invasora por SARM en nuestro medio.....	156

	Página
2. Descripción de las características epidemiológicas, clínicas, tratamiento y pronóstico de las infecciones invasoras por SARM.....	157
2.1. Características epidemiológicas de la infección invasora por SARM.....	159
2.2. Características clínicas de la infección invasora por SARM.....	162
2.2.1. Características basales de los pacientes con infección invasora por SARM.....	163
2.2.1.1. Enfermedades crónicas o subyacentes y gravedad basal.	163
2.2.1.2. Características predisponentes adquiridas y procedimientos invasivos.....	164
2.3. Tratamiento de la infección.....	165
2.3.1. Tratamiento antimicrobiano empírico.....	165
2.3.2. Tratamiento antimicrobiano dirigido.....	168
2.3.3. Medidas terapéuticas no farmacológicas.....	169
2.4. Pronóstico de los pacientes con infección invasora por SARM.....	170
3. Sensibilidad de los aislados.....	173
4. Adecuación del tratamiento de las infecciones invasoras por SARM.....	174
5. Factores relacionados con el pronóstico de la infección invasora por SARM.....	178
6. Limitaciones del estudio.....	184
<b>VII. Conclusiones.....</b>	<b>187</b>
<b>VIII. Bibliografía.....</b>	<b>192</b>
<b>IX. Anexos.....</b>	<b>213</b>
Anexo 1. Índice de comorbilidad de Charlson.....	214
Anexo 2. Índice de Pitt.....	215
Anexo 3. Recomendación de tratamiento antimicrobiano empírico para las infecciones respiratorias en el centro en el año 2010.....	215

	Página
Anexo 4. Recomendación de tratamiento antimicrobiano empírico para las infecciones cardiovasculares en el centro en el año 2010.....	217
Anexo 5. Recomendación de tratamiento antimicrobiano empírico para las infecciones osteoarticulares en el centro en el año 2010.....	218
Anexo 6. Recomendación de tratamiento antimicrobiano empírico para las infecciones intraabdominales en el centro en el año 2010.....	218
Anexo 7. Recomendación de tratamiento antimicrobiano empírico para las infecciones del tracto urinario en el centro en el año 2010.....	219
Anexo 8. Recomendación de tratamiento antimicrobiano empírico para las infecciones del SNC en el centro en el año 2010.....	219
Anexo 9. Recomendación de tratamiento antimicrobiano empírico para los síndromes febriles sin focalidad en el centro en el año 2010.....	220
Anexo 10. Recomendaciones para el tratamiento antimicrobiano dirigido de la bacteriemia y endocarditis por SARM.....	221
Anexo 11. Recomendaciones para el tratamiento antimicrobiano dirigido de las Infecciones respiratorias por SARM.....	222
Anexo 12. Recomendaciones para el tratamiento antimicrobiano dirigido TAD de las infecciones osteoarticulares por SARM.....	222
Anexo 13. Recomendaciones para el tratamiento antimicrobiano dirigido de la Infección del SNC por SARM.....	223

**ÍNDICE DE TABLAS**

	Página
Tabla 1. Tipo de muestras evaluadas.....	89
Tabla 2. Causas de exclusión de los aislados.....	89
Tabla 3. Tipos de infección respiratoria.....	91
Tabla 4. Origen de la bacteriemia.....	92
Tabla 5. Análisis bivariado de la edad según el tipo de infección.....	92
Tabla 6. Análisis bivariado del sexo según el tipo de infección.....	93
Tabla 7. Análisis bivariado de la nacionalidad según el tipo de infección.....	94
Tabla 8. Análisis bivariado del lugar de residencia según el tipo de infección.....	94
Tabla 9. Lugar de adquisición de las infecciones invasoras por SARM.....	95
Tabla 10. Presentación clínica según el tipo de infección.....	97
Tabla 11. Índice de Pitt según el tipo de infección.....	97
Tabla 12. Índice de Pitt según el foco de la bacteriemia.....	98
Tabla 13. Análisis bivariado de la presencia de alguna enfermedad crónica según el tipo de infección.....	100
Tabla 14. Enfermedades crónicas basales en los en los pacientes con infección respiratoria y bacteriemia.....	101
Tabla 15. Análisis bivariado entre la presencia de bacteriemia y las enfermedades crónicas basales.....	102
Tabla 16. Análisis bivariado entre la presencia de infección respiratoria y las enfermedades crónicas basales.....	103
Tabla 17. Características predisponentes adquiridas y procedimientos invasivos en los pacientes con infección respiratoria y bacteriemia.....	105
Tabla 18. Tipo de cirugía el mes previo según el tipo de infección.....	105
Tabla 19. Análisis bivariado de las características predisponentes adquiridas y procedimientos invasivos relacionados con la presencia de bacteriemia.....	106

	Página
Tabla 20. Análisis bivariado de las características predisponentes adquiridas y procedimientos invasivos relacionados con la presencia de infección respiratoria....	107
Tabla 21. Diagnósticos que dirigieron el tratamiento antimicrobiano empírico.....	107
Tabla 22. Familias de tratamiento antimicrobiano empírico.....	108
Tabla 23. Análisis bivariado del tratamiento antimicrobiano empírico con actividad frente a SARM y las enfermedades crónicas basales.....	110
Tabla 24. Análisis bivariado del tratamiento antimicrobiano empírico con actividad frente a SARM y las características predisponentes adquiridas y procedimientos invasivos.....	111
Tabla 25. Tratamiento antimicrobiano empírico según el tipo de infección.....	112
Tabla 26. Tipo de tratamiento antimicrobiano empírico recibido en los pacientes con infección respiratoria.....	112
Tabla 27. Tipo de tratamiento antimicrobiano empírico recibido en los pacientes con bacteriemia.....	113
Tabla 28. Tipo de tratamiento antimicrobiano dirigido 1.....	114
Tabla 29. Tipo de tratamiento antimicrobiano dirigido 2.....	114
Tabla 30. Tipo de tratamiento antimicrobiano dirigido con monoterapia.....	115
Tabla 31. Tipo de tratamiento antimicrobiano dirigido con actividad frente a SARM..	116
Tabla 32. Uso de tratamiento antimicrobiano dirigido según tipo de infección.....	116
Tabla 33. Tratamiento antimicrobiano dirigido 1 en los pacientes con infección respiratoria y bacteriemia.....	117
Tabla 34. Tratamiento antimicrobiano dirigido 2 en los pacientes con infección respiratoria y bacteriemia.....	118
Tabla 35. Análisis bivariado de tratamiento antimicrobiano dirigido con actividad frente a SARM en los pacientes con bacteriemia.....	119

	Página
Tabla 36. Análisis bivariado de tratamiento antimicrobiano dirigido con actividad frente a SARM en los pacientes con infección respiratoria.....	119
Tabla 37. Días desde el diagnóstico hasta el inicio del tratamiento antimicrobiano dirigido, de duración del tratamiento antimicrobiano dirigido 1 y 2 y de duración del tratamiento antimicrobiano dirigido según el tipo de infección.....	120
Tabla 38. Morbimortalidad de los pacientes según el tipo de infección.....	122
Tabla 39. Días desde el diagnóstico de la infección hasta la curación microbiológica según el tipo de infección.....	123
Tabla 40. Sensibilidad de los aislados.....	124
Tabla 41. CMI de vancomicina de todos los aislados.....	125
Tabla 42. Tratamiento antimicrobiano empírico apropiado y adecuado según el tipo de infección.....	126
Tabla 43. Análisis bivariado entre la presencia de infección respiratoria y tratamiento antimicrobiano empírico apropiado y adecuado.....	126
Tabla 44. Análisis bivariado entre la presencia de bacteriemia y tratamiento antimicrobiano empírico apropiado y adecuado.....	126
Tabla 45. Tratamiento antimicrobiano dirigido apropiado y adecuado según el tipo de infección.....	128
Tabla 46. Análisis bivariado entre la presencia de infección respiratoria y el tratamiento antimicrobiano dirigido apropiado y adecuado.....	128
Tabla 47. Análisis bivariado entre la presencia de bacteriemia y el tratamiento antimicrobiano dirigido apropiado y adecuado.....	128
Tabla 48. Adecuación a las recomendaciones de manejo en los pacientes tratados con vancomicina.....	129
Tabla 49. Manejo del tratamiento con vancomicina según el tipo de infección.....	130

	Página
Tabla 50. Factores de riesgo relacionados con la mortalidad. Análisis bivariante de las características demográficas, las enfermedades crónicas basales y la comorbilidad.	133
Tabla 51. Factores de riesgo relacionados con la mortalidad. Análisis bivariante de las características predisponentes adquiridas y los procedimientos invasivos.....	133
Tabla 52. Factores de riesgo relacionados con la mortalidad. Análisis bivariante de las características de la infección, el tratamiento antimicrobiano y las medidas terapéuticas no farmacológicas.....	134
Tabla 53. Factores de riesgo relacionados con la mortalidad. Análisis multivariante..	135
Tabla 54. Factores de riesgo relacionados con la ausencia de curación clínica. Análisis bivariante de las características demográficas, las enfermedades crónicas basales y la comorbilidad basal.....	136
Tabla 55. Factores de riesgo relacionados con la ausencia de curación clínica. Análisis bivariante de las características predisponentes adquiridas y los procedimientos invasivos.....	137
Tabla 56. Factores de riesgo relacionados con la ausencia de curación clínica. Análisis bivariante de las características de la infección, el tratamiento antimicrobiano y las medidas terapéuticas no farmacológicas .....	138
Tabla 57. Factores de riesgo relacionados con la ausencia de curación clínica. Análisis multivariante.....	139
Tabla 58. Factores de riesgo relacionados con la ausencia de curación microbiológica. Análisis bivariante de las características demográficas, las enfermedades crónicas basales y la comorbilidad basal.....	140
Tabla 59. Factores de riesgo relacionados con la ausencia de curación microbiológica. Análisis bivariante de las características predisponentes adquiridas y los procedimientos invasivos.....	140

	Página
Tabla 60. Factores de riesgo relacionados con la ausencia de curación microbiológica. Análisis bivariante de las características de la infección, el tratamiento antimicrobiano y las medidas terapéuticas no farmacológicas.....	141
Tabla 61. Factores de riesgo relacionados con la infección persistente. Análisis bivariante de las características demográficas, las enfermedades crónicas y la comorbilidad.....	143
Tabla 62. Factores de riesgo relacionados con la infección persistente. Análisis bivariante de las características predisponentes adquiridas y los procedimientos invasivos.....	144
Tabla 63. Factores de riesgo relacionados con la infección persistente. Análisis bivariante de las características de la infección, el tratamiento antimicrobiano y las medidas terapéuticas no farmacológicas.....	145
Tabla 64. Factores de riesgo relacionados con la recidiva de la infección. Análisis bivariante de las características demográficas, las enfermedades crónicas y la comorbilidad.....	146
Tabla 65. Factores de riesgo relacionados con la recidiva de la infección Análisis bivariante de las características predisponentes adquiridas y los procedimientos invasivos.....	147
Tabla 66. Factores de riesgo relacionados con la recidiva de la infección. Análisis bivariante de las características de la infección, el tratamiento antimicrobiano y las medidas terapéuticas no farmacológicas .....	148
Tabla 67. Factores relacionados con la mortalidad en pacientes tratados con vancomicina.....	150
Tabla 68. Factores relacionados con la curación clínica en pacientes tratados con vancomicina.....	150



	Página
Tabla 69. Factores relacionados con la curación microbiológica en pacientes tratados con vancomicina.....	151
Tabla 70. Factores relacionados con la infección persistente en pacientes tratados con vancomicina.....	151
Tabla 71. Factores relacionados con la recidiva de la infección en pacientes tratados con vancomicina.....	152
Tabla 73. Factores relacionados con la mortalidad en pacientes con bacteriemia. Análisis bivariante de la realización de ecocardiografía transtorácica (ETT), transesofágica (ETE) y hemocultivos de control a las 72 h de inicio del tratamiento..	153
Tabla 74. Análisis multivariante de los factores relacionados con la mortalidad en los pacientes con bacteriemia.....	153

## ÍNDICE DE FIGURAS

	Página
Figura 1. Distribución de pacientes y tipo de infección en función del año de ingreso..	90
Figura 2. Lugar de adquisición en pacientes con infección respiratoria.....	96
Figura 3. Lugar de adquisición en pacientes con bacteriemia.....	96
Figura 4. Distribución de la infección invasora por SARM en función de la Unidad de ingreso.....	99
Figura 5. Enfermedades crónicas basales de los pacientes con infección invasora por SARM.....	100
Figura 6. Comorbilidad según el índice de Charlson en los pacientes con infección respiratoria y bacteriemia.....	102
Figura 7. Características predisponentes adquiridas y procedimientos invasivos de los pacientes con infección invasora por SARM.....	104
Figura 8. Tratamiento antimicrobiano empírico: tipo de Betalactámicos.....	109
Figura 9. Tratamiento antimicrobiano empírico: tipo de monoterapia.....	109
Figura 10. Tratamiento antimicrobiano empírico: tratamiento con dos fármacos.....	110
Figura 11. Tipo de infección en los pacientes tratados con vancomicina.....	117
Figura 12. Tratamiento antimicrobiano empírico apropiado y adecuado en función del año de ingreso.....	125
Figura 13. Tratamiento antimicrobiano dirigido apropiado y adecuado en función del año de ingreso.....	127

## ABREVIATURAS

- SARM: *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina
- SASM: *Staphylococcus aureus* sensible a la meticilina
- IPPB: infección de piel y partes blandas
- RAS: relacionada con la asistencia sanitaria
- EARSS: European Antimicrobial Resistance Surveillance System
- EPINE: estudio de prevalencia de infecciones nosocomiales en España
- ENVIN-HELICS: estudio Nacional de Vigilancia de Infección Nosocomial en Servicios de Medicina Intensiva
- UCI: unidad de cuidados intensivos
- IRAS: infección relacionada con la asistencia sanitaria
- IN: infección nosocomial
- PROA: programa para la optimización del uso de antimicrobianos
- GEIH: Grupo de Estudio de Infección Hospitalaria
- SEIMC: Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica
- SARM-Co: SARM de adquisición comunitaria
- LPV: leucocidina de Pantón-Valentine
- OR: odds ratio
- VIH: virus de la inmunodeficiencia humana
- EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica
- EI: endocarditis infecciosa
- CMI: concentración mínima inhibitoria
- IDSA: Infectious Diseases Society of America
- NAVM: neumonía asociada a ventilación mecánica

- NN: neumonía nosocomial
- VMI: ventilación mecánica invasiva
- BTS: British Thoracic Society
- AS: artritis séptica
- OM: osteomielitis
- PD: farmacodinamia
- PK: farmacocinética
- ABC: área bajo la curva
- PRIOAM: Programa Institucional para la Optimización del Tratamiento Antimicrobiano
- PVCIN: Plan de Vigilancia y Control de Infecciones Nosocomiales
- PIRASOA: programa integral de prevención y control de las infecciones relacionadas con la asistencia sanitaria y uso apropiado de los antimicrobianos
- TAE: tratamiento antimicrobiano empírico
- CLSI: Clinical and Laboratory Standards Institute
- VISA: *S. aureus* con sensibilidad intermedia a vancomicina
- GISA: *S. aureus* con sensibilidad intermedia a glucopéptidos
- EUCAST: European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing
- HeteroVISA ó hVISA: *S. aureus* heterorresistente.
- VIRa: estudio de seguimiento de resistencias a antimicrobianos
- CID: Clinical Infectious Disease
- RR: riesgo relativo
- EMEA: Agencia Europea del Medicamento
- BMR: bacterias multirresistentes
- LCR: líquido cefalorraquídeo

- CDC: Control Disease Center
- TAD: tratamiento antimicrobiano dirigido
- ETE: ecocardiografía transesofágica
- ETT: ecocardiografía transtorácica
- DM: diabetes mellitus
- TOS: trasplante de órgano sólido
- TPH: trasplante de progenitores hematopoyéticos
- CEV: catéter endovascular
- MP: marcapasos
- DAI: desfibrilador automático implantable
- SV: sonda vesical o urinaria

## II. INTRODUCCIÓN

## 1. **STAPHYLOCOCCUS AUREUS RESISTENTE A LA METICILINA**

*Staphylococcus aureus* es el patógeno humano más importante dentro del género *Staphylococcus*<sup>1</sup> perteneciente a la familia Micrococcaceae<sup>2</sup> que a su vez se incluye en el orden *Bacillales*. En los aislados, *S. aureus* aparece como una bacteria cocácea, grampositiva agrupada en parejas, tétradas, cadenas cortas o, característicamente, como racimos irregulares. Son bacterias inmóviles, aerobio y anaerobio facultativas, no formadoras de esporas y generalmente sin cápsula<sup>2</sup>. Crecen bien en los medios de cultivos habituales, muestran  $\beta$  hemólisis en medios con sangre, y son capaces de desarrollarse a altas concentraciones de NaCl (medio selectivo de Chapman)<sup>2</sup>. Presentan una serie de características identificativas que diferencian a *S. aureus* de otras especies del género<sup>2</sup>.

Aunque la meticilina no se utiliza actualmente en la práctica médica, el acrónimo SARM (o MRSA en la literatura anglosajona) para *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina se ha continuado usando. La resistencia a la meticilina se debe a la proteína fijadora de penicilina PBP2a, codificada por el gen *mecA*<sup>1</sup>, que permite al microorganismo crecer y dividirse en presencia de meticilina y de otros betalactámicos. Implica la resistencia a todos los betalactámicos incluyendo penicilinas, combinaciones de un betalactámico con un inhibidor de la betalactamasa, cefalosporinas, carbapenemas y monobactamas. Además las cepas de SARM presentan con frecuencia, a través de varios mecanismos, resistencia múltiple a varios antimicrobianos como cloranfenicol, tetraciclinas, macrólidos, lincosaminas, aminoglucósidos e incluso quinolonas, describiéndose cada vez con más frecuencia brotes de SARM sensibles únicamente a glucopéptidos<sup>2</sup>.

*S. aureus* es un patógeno oportunista que forma parte de la microflora humana. La prevalencia de colonización por esta bacteria varía entre el 10% y el 40% tanto en la población general como en pacientes hospitalizados. La colonización es más frecuente en el medio hospitalario especialmente en personal sanitario, pacientes en

tratamiento periódico con hemodiálisis, pacientes con diabetes mellitus, enfermedad hepática avanzada, obesos e historia previa de accidentes cerebrovasculares <sup>3</sup>. La localización más frecuente, también para SARM, es la nasofaringe. El principal reservorio de *S. aureus* es, por tanto, la persona enferma o portadora sana. *S. aureus* presenta capacidad para formar películas de biofilm en cuerpos extraños invasivos como un catéter, un tubo endotraqueal o una sonda urinaria facilitando la supervivencia y multiplicación del microorganismo en estas superficies, aumentando el tiempo de exposición a antimicrobianos y la diseminación de cepas multirresistentes, en especial de SARM <sup>4</sup>.

SARM, al igual que *S. aureus* sensible a la meticilina (SASM), es capaz de producir una amplia variedad de cuadros clínicos incluyendo infecciones de piel y partes blandas (IPPB), neumonías, infecciones osteoarticulares, infecciones endovasculares y meningitis. También es responsable de cuadros clínicos mediados por toxinas como el síndrome de la piel escaldada o del shock tóxico. Las infecciones invasoras por SARM se asocian con mayor mortalidad, mayor estancia hospitalaria y mayores costes sanitarios que las producidas por SASM entre otras causas por el retraso en el inicio de un tratamiento adecuado y la escasez de recursos terapéuticos realmente eficaces frente a SARM <sup>5-7</sup>. La importancia de las infecciones por SARM ha motivado, en los últimos años, la elaboración de documentos de consenso y guías de práctica clínica para su manejo diagnóstico y terapéutico <sup>1,8-10</sup>. Por todo ello la vigilancia y control de SARM debe ser una prioridad para todos los centros hospitalarios <sup>5</sup>.

## **2. EPIDEMIOLOGÍA CLÍNICA DE LA INFECCIÓN POR *STAPHYLOCOCCUS AUREUS* RESISTENTE A METICILINA EN EL ADULTO**

SARM es reconocido como uno de los principales patógenos causantes de infecciones nosocomiales y, en general, de infecciones relacionadas con la asistencia sanitaria (RAS) más importantes en todo el mundo. La infección por SARM presenta



gran relevancia epidemiológica y clínica por su virulencia y la dificultad de su tratamiento.

SARM se caracteriza por su capacidad para producir brotes epidémicos en los hospitales, principalmente mediante transmisión cruzada a través del personal sanitario, aunque la transmisión directa desde sanitarios colonizados y objetos contaminados parece tener también un papel relevante en la epidemiología <sup>1</sup>. Algunos estudios han mostrado buenos resultados tras la implantación de medidas de control, pero en algunos centros existen situaciones de aislamiento continuado a pesar de las medidas de control estándar <sup>11</sup>. La colonización de los pacientes por SARM puede ser muy prolongada y esto favorece la extensión del microorganismo a centros de pacientes crónicos y geriátricos. El ingreso de pacientes desde estos centros y los reingresos de pacientes previamente colonizados, así como los procedentes de otros hospitales, tienen también gran influencia en la epidemiología de la infección <sup>1</sup>.

SARM fue descrito por primera vez en 1961 y desde entonces la prevalencia de la infección ha ido aumentando globalmente. La distribución geográfica del SARM a nivel mundial es heterogénea. Los datos de consumo de antimicrobianos y de resistencias bacterianas sitúan a nuestro país, desafortunadamente, entre los primeros del mundo <sup>12</sup>. Con respecto a la epidemiología de SARM la situación de nuestro país, junto a otras regiones meridionales de Europa como Grecia o Francia, sería intermedia entre países con elevados porcentajes de resistencia a la meticilina como Estados Unidos y Reino Unido (superior al 40%), y otros con porcentajes menores al 5% como Holanda, Dinamarca y Suecia <sup>5</sup>. De los 33 países participantes del European Antimicrobial Resistance Surveillance System (EARSS), 13 comunicaron resistencia a la meticilina en más del 25% de las bacteriemias por *S. aureus* con una prevalencia global entre el 23% y 28% <sup>13</sup>. La mediana por centros del porcentaje de resistencia a la meticilina de los aislamientos obtenidos en los 40 hospitales participantes fue del 18% (rango: 0-67%) <sup>14,15</sup>.

En España, los primeros brotes de SARM se comunicaron a finales de la década de los 80 y desde entonces la incidencia se ha incrementado exponencialmente <sup>5</sup>. Varios estudios de prevalencia multicéntricos demostraron un aumento del porcentaje de resistencia a meticilina entre las cepas de *S. aureus* desde el 1,5% en 1986 hasta el 31'2% en 2002 <sup>5,16</sup>. Un estudio multicéntrico estableció la incidencia de resistencia a meticilina de *S. aureus* en España en el 29% en el año 2006 <sup>17</sup>. Según los datos del estudio de prevalencia de infecciones nosocomiales en España (EPINE) en el año 2012 <sup>18</sup> y en el 2015 <sup>19</sup> *S. aureus* fue el segundo patógeno más prevalente tanto en las infecciones nosocomiales con el 11,31% y 10,3% como en las comunitarias con el 9,9% y el 8,8% respectivamente. Sobre el total de *S. aureus* detectados SARM supuso el 41,79% en infecciones nosocomiales y el 32% en infecciones estrictamente comunitarias en el año 2012 <sup>18</sup> y el 40% en infecciones nosocomiales en el 2015 <sup>19</sup>. En el Estudio Nacional de Vigilancia de Infección Nosocomial en Servicios de Medicina Intensiva (ENVIN-HELICS) del año 2012 <sup>20</sup> se observó que SAMR suponía el 1,68% de los microorganismos aislados en las principales infecciones que ocurrieron en pacientes hospitalizados en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI), con un incremento hasta el 2% (n=478) de identificación de pacientes con infección por SARM en el año 2015 <sup>21</sup>.

No obstante, en los últimos años se ha producido un aparente estacionamiento en la incidencia de SARM en España debido, entre otras causas, a la implementación de políticas más estrictas de control de antimicrobianos, al desarrollo de programas de control de infecciones en nuestros hospitales y a la sustitución de determinados clones antes predominantes (clon ibérico multirresistente y prevalente durante la década de los 90). Está demostrado que los programas de control de las infecciones relacionadas con la asistencia sanitaria (IRAS) y de la infección nosocomial (IN) son coste-eficientes con importantes beneficios clínicos <sup>22</sup>. Asimismo, se han desarrollado programas para la optimización del uso de antimicrobianos (PROA) <sup>23</sup> que coordinados con las

medidas de control prometen dar respuesta a un problema tan relevante como el de las bacterias multirresistentes. A pesar de que existen recomendaciones estandarizadas para el control de SARM, la situación en los distintos hospitales españoles es muy heterogénea <sup>5</sup>.

### **2.1. Adquisición de la infección por SARM**

La epidemiología de SARM respecto a la adquisición de la infección ha cambiado en la última década. Aunque casi todos los casos se relacionan con el medio hospitalario, un porcentaje importante de casos ocurren ahora en pacientes no hospitalizados que han tenido un contacto previo con el medio sanitario <sup>24</sup> y presentan características clínicas y microbiológicas diferentes de los estrictamente comunitarios. Los casos comunitarios, aunque son aún poco frecuentes en nuestro medio, tienen consideraciones clínicas y epidemiológicas diferentes.

Según la adquisición de SARM la infección se clasifica como nosocomial (si el paciente lleva más de 48 horas ingresado sin signos ni síntomas de infección al ingreso o menos de 48 horas pero en el que el origen de la infección está directamente relacionado con el ingreso), RAS (si no cumple criterios de nosocomialidad pero ha estado en contacto con el medio sociosanitario durante más de 24 horas en los últimos 3 meses, ha recibido tratamiento intravenoso domiciliario en un hospital de día, cuidados domiciliarios especializados o hemodiálisis en los últimos 30 días o reside en un centro de crónicos o una residencia sociosanitaria) o comunitaria (si el paciente no está ingresado o en las primeras 48 horas de ingreso si no hay actividad asistencial que pueda haber inducido la infección y no cumple los criterios de nosocomialidad ni de infección RAS). El Grupo de Estudio de Infección Hospitalaria (GEIH) de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC) en un documento de consenso para la vigilancia y control de SARM define la adquisición nosocomial importada (aislamiento de SARM en un paciente trasladado desde otro hospital en las primeras 48 horas de estancia en el

nuevo) como definición operativa para la adquisición aunque la mayoría de los estudios no la contempla <sup>5</sup>.

## **2.2. SARM comunitario**

Los primeros casos de infección por SARM adquirido en la comunidad (SARM comunitario o SARM-Co) aparecieron en la década de los 90 y fueron esporádicos y reportados fuera de España. La infección por SARM de adquisición comunitaria, como se ha comentado, tiene características particulares. Las cepas de SARM-Co difieren de las hospitalarias en la epidemiología, el espectro de la enfermedad y las características genéticas y fenotípicas.

La colonización por SARM-Co, como ocurre con SARM-RAS, constituye un factor de riesgo para el desarrollo posterior de una infección <sup>25</sup>. La exposición previa a antimicrobianos puede ser también un factor de riesgo para la adquisición de SARM-Co, aunque no con tanta frecuencia como ocurre en los aislados nosocomiales <sup>25-27</sup>. El principal mecanismo de transmisión es por contacto aunque la capacidad de diseminación de las cepas de SARM-Co es muy notable y se han comunicado casos con transmisión también desde animales <sup>25</sup>. La epidemiología de este patógeno contempla la capacidad de introducción y diseminación entre pacientes hospitalizados de manera que la frontera entre cepas de adquisición comunitaria y hospitalaria se está difuminando. Se han descrito brotes hospitalarios causados por cepas comunitarias e infecciones comunitarias producidas por cepas con características genéticas propias de SARM nosocomial <sup>28,29</sup>. Cabe esperar, por tanto, que cada vez sea más difícil distinguir entre SARM-Co y SARM-RAS.

En algunas áreas de Estados Unidos las cepas de SARM-Co, molecularmente distintas de las RAS, son ya la primera causa de IPPB comunitarias estafilocócicas <sup>30</sup> lo que ha obligado a cambiar las recomendaciones del tratamiento antimicrobiano empírico en este país. Los escasos estudios realizados en Europa indican que la prevalencia es aún baja (alrededor del 5-10%) <sup>31,32</sup> aunque se han descrito casos

esporádicos en la mayoría de los países y alertan de una incidencia creciente. En España hay pocos datos acerca de la prevalencia de infecciones por SARM-Co y es posible que esté infravalorada ya que los estudios son todavía escasos y no están basados en el estudio sistemático de todos los casos potenciales <sup>27,31</sup>. La mayoría de los datos de la incidencia y los factores riesgo de las infecciones por SARM-Co proceden de estudios retrospectivos basados en las características microbiológicas <sup>31,33</sup>. En general, y a pesar del aumento de prevalencia de SARM en los hospitales, las cepas de SARM-Co se han aislado con poca frecuencia en España <sup>25</sup> si bien los datos más recientes sugieren una mayor diseminación los último años <sup>33</sup>. Inicialmente se comunicaron casos con una incidencia mayoritaria en población inmigrante procedente de Sudamérica <sup>34,35</sup>, especialmente de Ecuador. Un estudio prospectivo de la población pediátrica de Madrid estimó una prevalencia de SARM-Co del 13% de las infecciones estafilocócicas <sup>36</sup>. Otro estudio, también prospectivo, de casos de IPPB por SARM observó una prevalencia mayor (el 33% entre los 39 pacientes con infección por *S. aureus*) <sup>27</sup> también mayoritariamente en pacientes que procedían o viajaban a países con mayor endemidad, pero con mayor variabilidad geográfica. En Madrid también se comunicaron siete casos (41,2%) en niños principalmente de IPPB con un caso de piomiositis bacteriémica <sup>35</sup>. Seis de los siete casos se produjeron a expensas de la diseminación de un clon con el mismo genotipo. En un estudio prospectivo multicéntrico en el que se incluyeron todos los casos incidentes de bacteriemia por SARM en 59 hospitales españoles durante el mes de junio de 2003 no se detectó ningún caso de bacteriemia por SARM estrictamente comunitaria <sup>37</sup>. En la cohorte completa del proyecto (todos los casos incidentes de colonización o infección por SARM) se diagnosticaron sólo tres casos de infección no bacteriémica causadas por cepas comunitarias <sup>31</sup>. El control de la propagación de este patógeno en España y en el resto de países europeos mediante estudios nacionales e internacionales es de vital importancia para impedir que se alcancen cifras de otros países como Estados Unidos.

El espectro clínico de SARM-Co es similar al de SASM e incluye la colonización asintomática, las IPPB y las infecciones invasoras. La mayoría producen infecciones cutáneas leves en niños y jóvenes previamente sanos y sin los factores de riesgo establecidos para la infección por SARM <sup>25</sup>. Aunque la mayoría de las infecciones son leves, se ha documentado una elevada capacidad de destrucción tisular y se han descrito casos de fascitis y neumonías necrotizantes que en algunos pacientes han sido letales <sup>28</sup>. La neumonía necrosante se asocia a cepas de SARM-Co productoras de LPV y presenta una mortalidad muy elevada. Otras presentaciones clínicas descritas son bacteriemia, shock séptico acompañado del síndrome de Waterhouse-Friderichsen, tromboflebitis, endocarditis, artritis, osteomielitis, endoftalmítis y mediastinitis <sup>28</sup>.

Las características microbiológicas de las cepas de SARM-Co las diferencian de los aislados de SARM-RAS. Son resistentes sólo a los betalactámicos, generalmente con una expresión heterogénea de la resistencia a la oxacilina, y sensibles a múltiples clases antimicrobianos, especialmente a ciprofloxacino (la casi totalidad de las cepas de SARM-RAS en España son resistentes a este fármaco). En España también es frecuente que las cepas de SARM-Co sean resistentes a tetraciclina y doxiciclina <sup>38</sup>. También se caracterizan porque la mayoría por producen algunas citotoxinas como la leucocidina de Panton-Valentine (LPV) que provoca la destrucción de los leucocitos y necrosis tisular y se ha asociado a la presencia de forúnculos, abscesos cutáneos y neumonías necrosantes <sup>25</sup> como se ha referido.

### **2.3. Factores de riesgo relacionados con la infección por SARM**

El aumento de la prevalencia de infecciones por SARM tanto en el medio sanitario como en la comunidad se ha relacionado con múltiples factores <sup>4</sup>. La identificación de factores precoces asociados a peor pronóstico y/o aparición de recidivas es de gran trascendencia. La mayor parte de las publicaciones sobre este aspecto se refieren a casos de bacteriemia.

La colonización por SARM incrementa el riesgo de infección tras un procedimiento invasivo. Cuando los pacientes colonizados ingresan en el hospital el microorganismo puede transmitirse a otros pacientes incrementando la posibilidad de infección. Una revisión sistemática para identificar factores de riesgo para la colonización por SARM al ingreso en el hospital no encontró ningún factor de riesgo que se asociara significativamente en todos los estudios <sup>39</sup>. Mostró que el ingreso previo y el uso previo de antimicrobianos fueron los factores más estudiados encontrándose una asociación independiente y significativa en la mayoría de los estudios. La edad y el género también fueron frecuentemente estudiados. La presencia de lesiones cutáneas, quemaduras, residencia en centros sanitarios de larga estancia y el uso de catéter intravenoso y urinario fueron factores evaluados por más de la mitad de los estudios incluidos. Se encontró mucha variabilidad en la metodología y la definición de factores de riesgo de colonización por SARM entre los diferentes estudios.

Como ocurre con otros microorganismos multirresistentes, el tratamiento antimicrobiano previo puede facilitar la adquisición, el estado de portador persistente y la transmisión de SARM <sup>5,40</sup>. Algunos estudios observacionales y cuasiexperimentales han demostrado relación entre el consumo de antimicrobianos, especialmente de cefalosporinas y fluoroquinolonas y la incidencia de SARM <sup>41-43</sup>. En un estudio de casos y controles que incluyó 1981 casos de infección por SARM, el riesgo incrementaba con el número de antimicrobianos usados. La odds ratio (OR) para el diagnóstico de infección por SARM en los que se prescribieron uno, de dos a tres o mayor o igual a cuatro antimicrobianos fue de 1,57, 2,46 y 6,24 respectivamente <sup>44</sup>. El mayor riesgo fue para pacientes que recibieron fluoroquinolonas. Sin embargo las intervenciones centradas en el consumo de antimicrobianos han mostrado, de momento, un impacto limitado en este sentido <sup>42,43</sup>.

La infección por VIH constituye un factor de riesgo para la colonización (OR 3.3) e infección por SARM <sup>45</sup>. Los factores de riesgo incluyen la inmunodepresión profunda (CD 4 < 50 cel/ $\mu$ l), una elevada carga viral (>100.000 copias RNA/ $\mu$ l) y el fracaso de la terapia antirretroviral.

Los pacientes con accesos vasculares permanentes de larga evolución, como los que reciben tratamiento periódico con hemodiálisis, presentan un riesgo elevado de infección invasora relacionada con el catéter. En un estudio realizado durante el año 2005 que incluyó 5287 casos de infección invasora por SARM la incidencia fue 100 veces mayor en pacientes en hemodiálisis que en la población general (45 vs 0,4 por 1000 pacientes) <sup>46</sup>. No obstante, entre 2005 y 2011 la incidencia ha disminuido significativamente (6,5 vs 4,2 casos por 100) <sup>47</sup>.

La infección por SARM es prevalente en residentes en centros sociosanitarios y de pacientes crónicos. En un estudio observacional en un centro de crónicos con 120 camas con seguimiento durante 5 años, un 15% de las infecciones adquiridas fueron por *S. aureus* y de ellas la mitad por SARM <sup>48</sup>. El tránsito de pacientes residentes colonizados entre el hospital y el centro de residencia favorece un circuito de transmisión en áreas con alta prevalencia para el microorganismo.

La infección nosocomial y RAS por SARM además se relaciona con la hospitalización reciente y prolongada, el ingreso en una unidad de cuidados intensivos, la diabetes y la cercanía a otros pacientes con infección o colonización por SARM.

En un estudio retrospectivo realizado en el servicio de Urgencias de un hospital español de tercer nivel la edad mayor de 65 años, la dependencia funcional basal grave, la EPOC, el haber recibido tratamiento antimicrobiano los dos meses previos y el foco urinario fueron factores independientes asociados al aislamiento de SARM <sup>49</sup>.

La infección comunitaria por SARM se ha descrito en una variedad de escenarios diferentes que han permitido identificar algunos factores de riesgo particulares algunos con poco valor predictivo. Entre otros, son padecer un



traumatismo cutáneo (laceraciones, abrasiones, tatuajes y uso de drogas por vía parenteral), compartir ropa u objetos usados, el encarcelamiento y el contacto estrecho con personas colonizadas por SARM<sup>33,50</sup>. Sin embargo, la mayoría de los pacientes con SARM-Co no presentan factores de riesgo.

### **3. MANIFESTACIONES CLÍNICAS DE LAS INFECCIONES INVASORAS POR *STAPHYLOCOCCUS AUREUS* RESISTENTE A LA METICILINA**

*S. aureus* es una causa fundamental de bacteriemia y endocarditis así como de infección osteoarticular, IPPB, pleuropulmonar e infección relacionada con un catéter<sup>10</sup>. El espectro clínico de las infecciones por SARM es similar al de SASM e incluye la colonización asintomática, las IPPB, las infecciones invasoras y los cuadros tóxicos aunque con mayor mortalidad y coste económico<sup>6,7</sup>.

#### **3.1. Bacteriemia y endocarditis**

La bacteriemia es el síndrome más representativo y estudiado dentro de las infecciones por SARM. Cualquier infección invasora puede acompañarse de bacteriemia. SARM es una etiología principal de bacteriemia y en menor medida de endocarditis. Mientras que la incidencia global de bacteriemia por *S. aureus* se ha estabilizado en los últimos 20 años (se estima una incidencia de 10 a 30 casos por persona y año) la contribución de SARM ha fluctuado<sup>10</sup>. En España según los datos del EARSS durante los años 2000-2002 la proporción de bacteriemias por SARM respecto del total de las causadas por *S. aureus* fue del 25%<sup>51</sup> y en Andalucía fue del 20,4%<sup>52</sup> durante el mismo periodo. En Estados Unidos los clones de SARM-Co han sido los responsables del incremento de bacteriemia por SARM mientras que en Reino Unido se han asociado a SARM-RAS<sup>10</sup>. Desde el año 2005 la mayoría de los países han experimentado una reducción en las tasas de bacteriemia por SARM como respuesta a los programas de control de las infecciones. En Reino Unido se han reducido a la mitad entre 2004 y 2011, también se han documentado descensos de la incidencia en Estados Unidos, Australia y Francia<sup>10</sup>.

La mayoría de los pacientes con bacteriemia por SARM tienen alguna enfermedad subyacente crónica <sup>1</sup>. Existen otros factores que son más frecuentes que en pacientes con bacteriemia por SASM y son la edad mayor de 70 años, la estancia hospitalaria previa prolongada, la estancia en UCI, presentar una enfermedad subyacente grave, una cardiopatía congénita o una valvulopatía previa y el tratamiento antimicrobiano previo entre otros <sup>53,54</sup>.

El catéter intravascular es un factor de riesgo independiente de bacteriemia por SARM <sup>53</sup>. En los pacientes hospitalizados la causa más frecuente de bacteriemia es la infección asociada a catéteres intravasculares mientras que en el medio comunitario es la IPPB <sup>10</sup>. No obstante, las infecciones relacionadas con catéteres centrales se han reducido de forma significativa en respuesta a las medidas de control. Otras infecciones de origen frecuentes son las pleuropulmonares y la endocarditis infecciosa. El foco de la bacteriemia es desconocido hasta en el 25% de los casos <sup>10</sup>. En la bacteriemia por *S. aureus* el foco primario está relacionado con la mortalidad a los 30 días siendo más elevada en bacteriemias sin foco (22-48%), endocarditis infecciosa (25-60%) e infección pleuropulmonar (39-70%) comparado con bacteriemia relacionada con catéter (7-21%), IPPB (15-17%) y urinario (10%) <sup>55,56</sup>.

La bacteriemia por SARM puede clasificarse como “complicada” o “no complicada” con implicaciones diagnósticas, terapéuticas y pronósticas. Las primeras definiciones de bacteriemia complicada datan de 1976, mientras que las más recientes tienen como base las propuestas por Vance Fowler en el año 2003 <sup>57</sup>. No existe una definición de bacteriemia complicada universalmente aceptada aunque se puede considerar que una bacteriemia es complicada si cumple al menos uno de los siguientes criterios: presencia de prótesis articulares o vasculares, bacteriemia persistente tras 24-48 horas de tratamiento adecuado, fiebre mantenida durante más de 72 horas, presencia de lesiones cutáneas sugestivas de infección sistémica y ausencia de control del foco primario o foco desconocido <sup>9,57</sup>. La adquisición

comunitaria, el retraso en el inicio de tratamiento adecuado superior a 48 horas, el estar en tratamiento con hemodiálisis, un IMC mayor de 30 y una CMI de vancomicina por E-test  $\geq 1,5$  mg/L también son situaciones que se han relacionado con potenciales complicaciones <sup>55</sup>.

Un tercio de los pacientes desarrollan complicaciones, las más frecuentes son la osteomielitis y la artritis (4-20%), el shock séptico (18%) y la endocarditis (1-20%). Los factores de riesgo para el desarrollo de complicaciones son la bacteriemia persistente (hemocultivo positivo a las 48-96 h tras el inicio de tratamiento antimicrobiano adecuado), la presencia de valvulopatías, de dispositivos intravasculares permanentes, de prótesis osteoarticulares y la hemodiálisis <sup>1,57</sup>.

El manejo de la bacteriemia por SARM incluye la definición de si es complicada o no, la identificación y eliminación del foco cuando sea posible y la administración de un tratamiento antimicrobiano adecuado en cuanto al fármaco, duración y dosis <sup>10,58</sup>. En toda bacteriemia complicada se debe realizar al menos una ecocardiografía transtorácica y plantearnos prolongar el tratamiento antimicrobiano a 4 semanas o 6 si la sospecha de endocarditis es alta lo existe un foco osteoarticular no drenado <sup>10,58</sup>. En casos de bacteriemia persistente es imprescindible asegurarse de que el foco primario se ha controlado y que no existen focos secundarios que hayan pasado inadvertidos <sup>10</sup>.

Algunos aspectos del manejo clínico de las bacteriemias por *S. aureus* como el asesoramiento especializado se han relacionado con un mejor pronóstico <sup>10</sup>. En algunos estudios incluso con la disminución de la mortalidad <sup>10,59-61</sup>.

En general, el riesgo de endocarditis es menor ante una bacteriemia por SARM que por SASM (20% vs. 43% respectivamente) aunque la incidencia real de endocarditis por SARM no es bien conocida. La mortalidad de los pacientes con endocarditis por SARM varía entre el 10% de la endocarditis derecha y el 40% de la endocarditis protésica, con una tendencia hacia una mayor mortalidad comparada con

la endocarditis por SARM <sup>6</sup>. En la endocarditis infecciosa (EI) es necesario un tratamiento antimicrobiano prolongado. Además de la terapia estándar, recientemente la daptomicina ha sido reconocida como una opción terapéutica. En Reino Unido el tratamiento con daptomicina se recomienda en la EI por SARM sobre válvula nativa cuando la CMI de vancomicina es  $\geq$  a 2 mg/l <sup>62</sup> y las guías de la IDSA (Infectious Diseases Society of America) lo recomiendan en todos los casos <sup>9</sup>.

La mortalidad de la bacteriemia por *S. aureus* varía entre el 15-50% En un metaanálisis de 31 estudios realizados entre el año 1980 y el 2000 se encontró una mortalidad del 34%, con un rango del 0% al 83%, en los pacientes con bacteriemia por SARM <sup>63</sup>. La mayoría de las evidencias le confieren peor pronóstico a las bacteriemias producidas por SARM que por SARM. En el metaanálisis anteriormente mencionado el 22% de los estudios demostraron peor pronóstico, el 77% no encontraron diferencias y ninguno encontró mejor pronóstico <sup>63</sup>. Las causas que podrían explicar el peor pronóstico de la bacteriemia por SARM son su mayor virulencia, la menor eficacia de vancomicina y la demora en el tratamiento antimicrobiano adecuado <sup>6</sup>. Los factores relacionados con la mortalidad son la edad, la presencia de comorbilidad, la infección persistente y la presencia de un foco no erradicado <sup>55</sup>.

### **3.2. Neumonía**

La neumonía por SARM es habitualmente de adquisición nosocomial. SARM fue el causante de hasta el 28% de las neumonías asociadas a ventilación mecánica (NAVM) en un estudio multicéntrico prospectivo en Estados Unidos <sup>64</sup>, aunque parece que la incidencia en la mayor parte de Europa es menor <sup>65,66</sup>. En España, SARM causa alrededor del 6% de las neumonías asociadas a ventilación mecánica, siendo la segunda o tercera causa de las neumonías tardías <sup>20,21</sup>. Está demostrado que la aparición de neumonía es la manifestación más frecuente de infección invasora en pacientes colonizados por SARM <sup>67</sup>.

La neumonía por SARM es habitualmente tardía y ocurre sobre todo en pacientes que han recibido antibioterapia previa <sup>68</sup>. Otros factores de riesgo para la neumonía por SARM identificados son el uso de esteroides, la EPOC, la colonización previa por SARM, la cirrosis hepática, la infección por el VIH y la epidemiología local <sup>69,70</sup>. La identificación de factores que puedan predecir la presencia de neumonía por gérmenes multirresistentes ha permitido establecer recomendaciones específicas de tratamiento antimicrobiano empírico en los casos de neumonía relacionada con la asistencia sanitaria <sup>71</sup>. Shorr et al. publicaron un score validado para determinar el riesgo de neumonía por SARM que incluyó la edad, la hospitalización previa, la residencia en centro de crónicos, el tratamiento antimicrobiano previo, el ingreso en UCI, la enfermedad cerebrovascular, la demencia y el sexo mujer con diabetes <sup>72</sup>. Aún así, es difícil predecir específicamente la presencia de SARM sólo con datos clínicos.

La neumonía nosocomial o RAS por SARM suele presentarse en personas mayores con alta comorbilidad. La aparición de bacteriemia agrava el pronóstico <sup>10</sup>. La mortalidad asociada a neumonía nosocomial (NN) es elevada y los factores de riesgo que se relacionan con la mortalidad son la gravedad de la presentación, el agente etiológico y la selección inadecuada de tratamiento antimicrobiano empírico. SARM es una causa frecuente de tratamiento empírico inapropiado y es el segundo agente etiológico más relevante en mortalidad por NN <sup>68</sup>. La elección correcta del tratamiento antimicrobiano empírico se ha valorado como una de las estrategias fundamentales para reducir la mortalidad de la NN en las recomendaciones para su tratamiento. Para ello es necesario conocer los patógenos más prevalentes y la frecuencia de aparición de resistencias en cada localización así como establecer procedimientos adecuados de retirada secuencial de antimicrobianos.

SARM es una etiología infrecuente de neumonía comunitaria en pacientes hospitalizados <sup>4</sup>. Un estudio francés que incluyó 133 casos de neumonía por *S. aureus* con LPV positiva describió una mortalidad del 39% y la resistencia a meticilina no fue

un factor independiente asociado a la mortalidad <sup>73</sup> en consonancia con un metaanálisis previo de 107 casos <sup>74</sup>. Por otra parte, se han descrito casos de neumonía necrotizante con LPV-positiva en pacientes jóvenes sin comorbilidad con elevada mortalidad producidas por SARM-co. Las guías de la IDSA y de las Sociedad Torácica Americana sugieren la consideración de tratamiento con actividad frente a SARM en pacientes con neumonía necrotizante grave <sup>75</sup>.

Vidaur *et al.* mostraron una mortalidad mayor con un aumento en el número de recursos incluidos el tiempo de ventilación mecánica invasiva (VMI) en pacientes con NAVM por SARM respecto a otros gérmenes <sup>76</sup> aunque no se ha confirmado en otros estudios <sup>77</sup>.

En pacientes con fibrosis quística *S. aureus* es el patógeno más frecuentemente aislado con un incremento proporcional de infección por SARM. La colonización por SARM parece ser un predictor independiente de mortalidad en estos pacientes <sup>10</sup>.

Vancomicina es el antimicrobiano de elección en infecciones graves por SARM. Dos grandes ensayos clínicos han comparado el uso de vancomicina y linezolid en pacientes con NN <sup>78,79</sup>. No encontraron diferencias en la curación clínica de ambos grupos mientras que la proporción de curación microbiológica fue ligeramente mayor en el grupo de linezolid <sup>78</sup>. En un subanálisis del grupo de neumonía por SARM linezolid se relacionó de forma significativa con la curación clínica y la supervivencia <sup>80</sup>. La interpretación de estos resultados no fue fácil ya que, entre otros factores, la dosis de vancomicina utilizada fue mucho menos agresiva que las recomendadas según las guías clínicas. Posteriormente el estudio ZEPHYR <sup>79</sup> mostró mayor tasa de curación clínica en los pacientes tratados con linezolid aunque sin diferencias en la mortalidad respecto al grupo de vancomicina. Por tanto, existe incertidumbre acerca del tratamiento óptimo en pacientes con neumonía por SARM. Las guías de la IDSA recomiendan vancomicina, linezolid o clindamicina <sup>9</sup> mientras que la BTS (British Thoracic Society) se inclina por vancomicina, linezolid o teicoplanina <sup>81</sup>. En los casos

de neumonía asociada a la producción de LPV, se desconoce si el uso de linezolid o clindamicina en adición a rifampicina o de inmunoglobulina intravenosa (que contiene anticuerpos frente a LPV) podría tener algún efecto en la evolución <sup>25,81</sup>. La daptomicina no se debe utilizar en el tratamiento de la neumonía porque se inactiva con el surfactante aunque en casos de émbolos pulmonares sépticos y endocarditis derecha puede ser una opción <sup>82</sup>.

### **3.3. Artritis séptica y osteomielitis**

*S. aureus* es el microorganismo causal más frecuente tanto en artritis séptica (AS) como en osteomielitis (OM) <sup>83</sup>. La AS causada por *S. aureus* constituye una urgencia médica ya que la destrucción del cartílago se inicia rápidamente en ausencia de un tratamiento adecuado y está especialmente implicado en los pacientes diabéticos, afectados de artritis reumatoide y adictos a drogas vía parenteral. El origen más frecuente de la artritis por SARM es la diseminación hematológica mientras que en el caso de SARM se asocia más frecuentemente a procedimientos quirúrgicos. La frecuencia con que SARM causa osteomielitis está en relación directa con la adquisición nosocomial, la cirugía previa y la epidemiología del centro. En los adultos, la vía hematológica suele ser el origen de las infecciones vertebrales, articulación esternoclavicular, sacroilíacas y sínfisis púbica. En algunos centros, las infecciones por SARM suponen el 45-100% de todas las osteomielitis vertebrales por *S. aureus* y en la mayoría de los casos tienen su origen en infecciones de catéteres vasculares, tracto urinario o herida quirúrgica tras cirugía cardíaca <sup>84</sup>. Tanto en la AS como en la OM el tratamiento incluye medidas farmacológicas, quirúrgicas y fisioterápicas.

Las infecciones de prótesis articulares presentan una baja incidencia en la actualidad (0,5%-1% en prótesis de cadera y 2.5% en las de rodilla) pero suponen unas de las complicaciones más graves de estos procedimientos. El diagnóstico microbiológico es crucial para el manejo clínico. Las infecciones de prótesis causadas por SARM pueden presentarse como una infección temprana (primer mes tras la

intervención o tipo 1, tardía (entre el primer mes y el año) o tipo 2 o tardía en relación con bacteriemia a distancia o tipo 3. Esta última es poco frecuente. En España existen poco datos publicados sobre la incidencia real de infección protésica y aunque se han descrito factores potencialmente predisponentes son escasos los trabajos que han intentado establecer factores de riesgo mediante análisis multivariante <sup>85</sup>. Rodríguez Baños et *al.* en un estudio que incluyó 58 casos de infección protésica identificaron la duración del sondaje urinario y la artroplastia secundaria como factores de riesgo para la infección de localización quirúrgica y la neoplasia específicamente para la infección protésica <sup>85</sup>.

El complejo fenómeno de la patogénesis en este tipo de infecciones en el que intervienen el implante, el microorganismo y el paciente hace que la clasificación epidemiológica en el caso de infección osteoarticular asociada a material protésico o de osteosíntesis difiera significativamente de otros tipos de infección <sup>86</sup>. Así la infección relacionada con prótesis articulares se clasifica como infección post-quirúrgica precoz (si ocurre dentro del primer mes tras la cirugía aunque algunos autores consideran el periodo de tres meses y en general se adquieren durante la cirugía o por infección de la herida quirúrgica), infección post-quirúrgica tardía (si ocurre tras dos meses de la cirugía, aparecen principalmente por siembra hematógena aunque también por contaminación durante la cirugía o desde un foco adyacente) o infección asociada a cultivo intraoperatorio positivo. Por estos motivos se consideran todas de adquisición nosocomial.

### **3.4. Meningitis**

La meningitis por *S. aureus* es una patología infrecuente que supone entre 1-9% de las meningitis bacterianas <sup>87</sup>. En España SARM es causa, hasta el momento, de meningitis nosocomial exclusivamente. La incidencia de meningitis nosocomial es variable ya que se relaciona con el número de procedimientos neuroquirúrgicos de cada centro hospitalario. *S. aureus* es el responsable de hasta el 50% de las



meningitis posquirúrgicas y la mortalidad de SARM es superior a la de SASM en estos casos <sup>87</sup>. Tiene, además, una serie de particularidades en su manejo diagnóstico y terapéutico. Su presentación clínica puede solaparse con la de un posoperatorio no complicado, es relativamente frecuente que en la meningitis por *S. aureus* el resultado de la tinción Gram sea negativa y el estudio bioquímico y el recuento celular generalmente no la diferencian de una evolución posoperatoria normal o de una meningitis aséptica. El número de estudios sobre el tratamiento con vancomicina de meningitis por SARM es limitado aunque es bien conocido que el antimicrobiano penetra pobremente en LCR en ausencia de inflamación meníngea. No está claro que los niveles de vancomicina en LCR sean superiores si se administra en perfusión continua. En las infecciones asociadas a sistemas de derivación de LCR *S. aureus* supone el segundo agente etiológico en orden de frecuencia (25%). En un estudio multicéntrico en EEUU el porcentaje de resistencia a meticilina fue del 5% en estas infecciones <sup>89</sup>. Pintado et al. en un estudio multicéntrico retrospectivo durante un periodo de 25 años encontraron 78 casos de meningitis posquirúrgica y ocho espontáneas <sup>87</sup>, estas últimas en pacientes con elevada comorbilidad y la mayoría fueron nosocomiales. La mortalidad fue del 31% y se identificaron como predictores independientes de mortalidad el origen espontáneo y la situación de coma. La mayoría mostraron una respuesta favorable a vancomicina <sup>87</sup>.

#### **4. TRATAMIENTO DE LAS INFECCIONES INVASORAS POR S.AUREUS RESISTENTE A LA METICILINA**

##### **4.1. Concepto de parámetros PK/PD**

Un tratamiento antimicrobiano es óptimo cuando la selección del fármaco y su dosificación consigue los mejores resultados clínicos con los mínimos efectos adversos y el mínimo impacto en el desarrollo de resistencias <sup>90</sup>. El éxito terapéutico además de la interacción entre el fármaco y el patógeno depende de su virulencia, de la inmunidad del paciente y el lugar de la infección.

La farmacodinamia (PD) describe la interacción entre la concentración del fármaco en el foco infeccioso y la concentración mínima inhibitoria (CMI) del patógeno y su conocimiento permite calcular la dosis correcta de antibiótico. La farmacocinética (PK) estudia la evolución de la concentración del fármaco en los diferentes fluidos y tejidos del organismo en el tiempo, y la relación entre la dosis y la concentración plasmática resultante. El objetivo del tratamiento de una infección es individualizar la terapia y para ello diferentes comités de expertos establecen puntos de corte de CMI utilizados para clasificar la población bacteriana en sensible, intermedia y resistente. No obstante, el término “sensible” que se asigna a una CMI es indicativo de la sensibilidad del microorganismo al antibiótico en condiciones *in vitro* y no predice exactamente el resultado de la terapia. El método de microdilución automatizado Vitek-2 obtiene valores de CMI de vancomicina para SARM inferiores a los que proporciona el E-test<sup>26</sup>. El conocimiento de este hecho tiene implicaciones clínicas importantes. En casos de infección grave es aconsejable confirmar la sensibilidad mediante una prueba de E-test, puesto que existe una buena correlación entre los valores de actividad de vancomicina obtenidos con este método y su eficacia clínica<sup>15</sup>. Debido a las diferencias de CMI en el informe de microbiología debe constar el método empleado para la toma de decisiones terapéuticas.

Actualmente está demostrada la utilidad del análisis farmacocinético-farmacodinámico (PK/PD) para elegir una antibioterapia óptima y evaluar la probabilidad de éxito aunque las evidencias sobre la importancia de la optimización de la antibioterapia basada en el análisis PK/PD son mucho más concluyentes en estudios *in vitro* o en animales que en ensayos clínicos<sup>90</sup>. En la práctica clínica estos conceptos pueden aplicarse de dos maneras. Por una parte mediante un tratamiento individualizado considerando la CMI, niveles plasmáticos y cambios en la situación hemodinámica y de la función renal. Por otra parte, mediante cambios generalizados en la posología de algunos antimicrobianos. Por ejemplo en el caso de vancomicina es

conocido que si no se administra una dosis de carga al inicio del tratamiento pueden darse de forma temporal niveles subterapéuticos <sup>90</sup>.

El área bajo la curva (ABC) concentración plasmática-tiempo representa la exposición del organismo al fármaco. Vancomicina y también el linezolid son fármacos con actividad concentración-independiente y prolongado efecto post-antibiótico (tiempo requerido para que el patógeno recupere su crecimiento normal). El objetivo en el tratamiento con estos antimicrobianos es optimizar la dosis y el ABC/CMI es el parámetro relacionado con la eficacia. La importancia de estos conceptos hace más compleja la decisión del tratamiento. Además aumentan las posibilidades de que el antimicrobiano elegido sea inapropiado, ya que pequeños cambios en la CMI pueden implicar una reducción en la eficacia del antibiótico.

No es fácil la implementación de esta metodología de forma rutinaria en la clínica, entre otras razones porque no siempre se conocen las concentraciones plasmáticas del fármaco relacionadas con la eficacia y tampoco es fácil disponer de parámetros farmacocinéticos en todos los casos. La intervención coordinada de infectólogos, microbiólogos, farmacólogos y farmacéuticos puede paliar estas dificultades. La creación de PROAs va en consonancia con esta estrategia. La Comisión de Infecciones y Antibioterapia del Hospital Universitario Virgen del Rocío en Sevilla puso en marcha en el año 2011 el programa PRIOAM (Programa Institucional para la Optimización del Tratamiento Antimicrobiano) <sup>91</sup>. El programa comenzó con una fase preintervención desde Enero de 2009 hasta Diciembre de 2010 con revisión de las recomendaciones establecidas previamente para el tratamiento antimicrobiano empírico seguida de una fase de intervención desde Enero de 2011 hasta Diciembre de 2014 con recomendaciones para el manejo diagnóstico-terapéutico y para el tratamiento antimicrobiano empírico y dirigido de los principales síndromes clínicos de las enfermedades infecciosas. El programa ha sido elaborado por un equipo

multidisciplinar y basado en las recomendaciones de las guías clínicas institucionales adaptadas a las características epidemiológicas, estructurales y funcionales del hospital publicadas el año 2011 que se actualizaron en el 2013. Entre otras recomendaciones para el manejo de antimicrobianos se incluyen específicamente recomendaciones para optimizar el manejo de vancomicina <sup>91</sup>.

### **4.2. Opciones terapéuticas e importancia del adecuado tratamiento de las infecciones invasoras por SARM**

Las consecuencias de un tratamiento antimicrobiano inapropiado son el incremento de la morbimortalidad, de las reacciones adversas, de la estancia hospitalaria, de las infecciones secundarias, de los microorganismos resistentes y del gasto sanitario y la reducción de los antimicrobianos eficaces. Los datos de consumo de antimicrobianos en España son escasos. La prevalencia del uso de antimicrobianos en los hospitales ha aumentado significativamente en las últimas dos décadas desde el 35% en 1995 al 46% en 2015 <sup>92</sup>. En Andalucía el 43% de los pacientes ingresados recibe tratamiento antimicrobiano según los datos del estudio PVCIN (Plan de Vigilancia y Control de Infecciones Nosocomiales) de 2008 y hasta en un 50% de los casos la indicación es innecesaria o inapropiada <sup>46</sup>. La razón fundamental del uso inapropiado de antimicrobianos en los hospitales es el conocimiento insuficiente de la compleja información sobre el diagnóstico y el tratamiento de las enfermedades infecciosas desarrollada durante las dos últimas décadas. Sin embargo, las intervenciones centradas en el consumo de antimicrobianos han mostrado aún un impacto limitado <sup>5,49</sup>. En los hospitales andaluces la indicación más común de tratamiento antimicrobiano es la empírica (55%) seguida de la profilaxis (27%) y del tratamiento dirigido (15%), según los datos del estudio PVCIN de 2008. En Andalucía el programa PIRASOA (Programa integral de prevención y control de las infecciones relacionadas con la asistencia sanitaria y uso apropiado de los antimicrobianos)

contiene datos de series trimestrales y anuales desde 2014, con indicadores de la incidencia de diferentes infecciones nosocomiales, de densidad de incidencia de distintas bacterias multirresistentes y de consumo de antimicrobianos con su distribución nominal por hospitales y por distritos de atención primaria <sup>93</sup>.

Hasta hace unos años los glucopéptidos constituían prácticamente la única alternativa para el tratamiento de infecciones por SARM. La vancomicina ha sido considerada el tratamiento de elección para infecciones moderadas y graves por SARM. Las infecciones por SARM han experimentado en los últimos años una serie de cambios que condicionan la elección del tratamiento antimicrobiano <sup>26</sup>. Estos son, entre otros, el incremento de su frecuencia en el hospital, la aparición de cepas adquiridas en la comunidad, el reconocimiento de la importancia de la CMI de vancomicina en el pronóstico de la infección por SARM tratada con glucopéptidos y la introducción de nuevos fármacos activos frente a SARM.

Los únicos antimicrobianos aprobados en su ficha técnica actualmente para el tratamiento de la bacteriemia por SARM son vancomicina y daptomicina. Otras opciones terapéuticas, como linezolid, sólo están autorizadas a día de hoy para el tratamiento de IPPB y/o neumonía según el caso <sup>94</sup>. Dispondremos también de telavancina y oritavancina (derivados de la vancomicina) y la dalbavancina (derivada de la teicoplanina). Este último ha sido empleado en un ensayo clínico fase II en pacientes con bacteriemia frente a vancomicina con resultados significativamente superiores <sup>95</sup>. Ceftaroline y ceftobiprole son cefasloporinas de 5ª generación con actividad frente a SARM, aunque aún no hay experiencia en pacientes con bacteriemia. Por último, tedizolid es una oxazolidinona que muestra no inferioridad frente a linezolid en IPPB aunque con mayor frecuencia de efectos adversos <sup>95</sup>.

Las opciones terapéuticas en las infecciones por cepas de SARM-Co son mayores que en SARM nosocomial o RAS. Para los pacientes con infección grave vancomicina también es el tratamiento de primera elección <sup>96</sup>. Se desconoce si en

estos casos la adición de linezolid o clindamicina (que pueden disminuir la producción de LPV) podría tener algún efecto en la evolución. El principal reto en el tratamiento empírico de estos pacientes es la sospecha etiológica y usar diferentes alternativas terapéuticas entre ellas clindamicina sería una buena elección (aunque se han descrito fracasos en pacientes con resistencia inducible a clindamicina)<sup>25</sup>. Cotrimoxazol tiene una excelente actividad bactericida frente a cepas de SARM-Co aunque no se han desarrollado ensayos clínicos amplios<sup>97</sup>. La rifampicina en monoterapia puede generar resistencia rápidamente y las fluoroquinolonas no deben constituir una elección prioritaria por el mismo motivo<sup>97</sup>. La daptomicina se ha demostrado eficaz en el tratamiento de SARM-Co (aunque no se debe utilizar en neumonías) y la tigerciclina presenta actividad frente a SARM-Co pero no hay experiencia clínica<sup>25,98</sup>.

En nuestro país no existen prácticamente cepas resistentes a vancomicina, teicoplanina, quinupristina-dalfopristina, linezolid ni daptomicina<sup>1</sup>. En España en el año 2007 el 97% de los SARM eran resistentes a ciprofloxacino, el 80% a eritromicina, el 33% a gentamicina, el 60% a clindamicina, el 4% a rifampicina y el 4% a trimetoprim-sulfametoxazol<sup>1</sup>.

La elección de un tratamiento empírico adecuado parece ser un factor pronóstico independiente en pacientes con sepsis, incluidas las asociadas a bacteriemia por *S. aureus*<sup>99</sup>. Rodríguez Baños *et al.* mostraron que el tratamiento antimicrobiano empírico inadecuado se relaciona con la mortalidad en pacientes con sepsis por SARM (OR 3.0; 95% CI: 1.01-9;  $p < 0.04$ )<sup>100</sup>. Se han publicado resultados contradictorios acerca de la importancia del tratamiento antimicrobiano empírico (TAE) en la bacteriemia por SARM aunque, así mismo, los resultados de la cohorte más larga analizada muestran que la TAE adecuada influye en la mortalidad de estos pacientes<sup>101</sup>. Por otra parte, un estudio retrospectivo no encontró relación entre el tratamiento antimicrobiano empírico y la mortalidad y la estancia hospitalaria en pacientes con neumonía nosocomial por *S. aureus*<sup>102</sup>. Otro estudio que evaluó 256 casos de

bacteriemia por *S. aureus* concluyó que el retraso del tratamiento antimicrobiano adecuado (considerado como el inicio del mismo tras más de 24 horas tras el resultado del cultivo) no influyó en la mortalidad ni evolución de los pacientes <sup>103</sup>. Fang *et al.* no encontraron beneficios en el uso de glucopéptidos como TAE en pacientes con bacteriemia por SARM <sup>104</sup> concluyendo que la hipótesis de que el uso empírico de estos fármacos disminuye la mortalidad en casos de bacteriemia por SARM no se sustenta. En China, un estudio prospectivo multicéntrico que incluyó 88 pacientes, encontró que el uso adecuado de TAE en la infección por SARM (principalmente respiratoria y bacteriemia) se relacionó con el pronóstico aunque no se pudo establecer el impacto en la mortalidad <sup>105</sup>. Estos resultados pueden enmascarar la potencial ventaja del adecuado TAE en pacientes con infección por SARM. Sería importante aclarar la evidencia en este ámbito ya que contribuiría a considerar la necesidad de usar glucopéptidos de forma empírica.

La proporción de uso de glucopéptidos de forma empírica no está descrita pero la Sociedad Británica de Antimicrobianos (BSAC) en el 2008 estimó que probablemente fuera > 10% <sup>101</sup>. En un estudio prospectivo realizado en un servicio de Urgencias en un hospital de tercer nivel en España los factores independientes asociados al tratamiento empírico con fármacos con actividad frente a SARM fueron el uso de antimicrobianos en los dos meses previos (OR 3,88; IC 95%: 1,76-8,57;  $p < 0,001$ ) y el ser portador de un catéter endovenoso (OR 6,28; IC 95%: 1,64-24,07;  $p < 0,007$ ) <sup>49</sup>. En el estudio multicéntrico español antes referenciado <sup>100</sup> el uso de tratamiento antimicrobiano adecuado se relacionó con la cirugía reciente, la presencia de un catéter venoso central y el lugar de infección (bacteriemia primaria, intraabdominal y respiratoria).

### **4.3. Medidas terapéuticas no farmacológicas**

Además del tratamiento antimicrobiano, el manejo no farmacológico es crucial en la infección por SARM, principalmente en la bacteriemia. En numerosas publicaciones se ha demostrado que el manejo clínico basado en recomendaciones de expertos en enfermedades infecciosas se asocia a un mejor cumplimiento de los indicadores existentes y en consecuencia a un mejor pronóstico <sup>10,58</sup>. El manejo adecuado comprende el tratamiento empírico adecuado y precoz, control del foco primario de bacteriemia, descartar situaciones de bacteriemia complicada, ecocardiografía en determinadas situaciones y duración del tratamiento acorde a la complejidad clínica.

### **4.4. Vancomicina**

Tras más de 50 años de uso clínico vancomicina sigue siendo el antimicrobiano de elección para infecciones moderadas y graves por SARM. Durante estas décadas el escenario clínico y microbiológico en el que se ha usado el fármaco ha ido cambiando debido a la evidencia de la importancia de alcanzar una dosis óptima, de la influencia de la CMI de vancomicina, la heterorresistencia de cepas de SARM y el complejo marco farmacocinético y farmacodinámico. Por este motivo en el 2009 la sociedad americana de enfermedades infecciosas (IDSA) junto a otras sociedades publicó una guía de práctica clínica para su manejo <sup>106</sup>. Una reciente revisión sobre la optimización del uso clínico de vancomicina recoge las variables clave en diferentes escenarios clínicos <sup>107</sup>. La mayoría de los clínicos usan vancomicina para el tratamiento empírico y dirigido de las infecciones invasoras por SARM como indican las guías de práctica clínica <sup>9</sup>. En general, se recomienda continuar con vancomicina si hay respuesta clínica y microbiológica, tras el adecuado tratamiento del foco de la infección, y siempre que la CMI sea menor o igual de 2 µgr/ml <sup>94</sup>.

#### **4.4.1. Sensibilidad a Vancomicina**

Aunque *S. aureus* mantiene, en general, una sensibilidad elevada a glucopéptidos estamos asistiendo a la emergencia de un nuevo problema asociado a



la infección por SARM y es la disminución de la sensibilidad a estos antimicrobianos. La presencia de un caso de infección por una cepa con sensibilidad disminuida a vancomicina se comunicó por primera vez en Japón en 1997<sup>108</sup> y posteriormente se aislaron en otras áreas geográficas como Estados Unidos, Corea y Europa. Varios estudios posteriores mostraron altas tasas de fracaso terapéutico con vancomicina en pacientes con cepas de SARM con CMI de vancomicina entre 4 y 8 µgr/ml<sup>99</sup>. Por este motivo, el Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) decidió modificar en enero de 2006 los umbrales de CMI previamente establecidos para definir la resistencia a vancomicina, considerando como sensibles únicamente aquellas cepas con CMI ≤ 2 µgr/ml<sup>109</sup>. A los aislamientos de cepas con sensibilidad disminuida a vancomicina (CMI entre 4 y 8 µgr/ml) se los conoce como VISA (*S. aureus* con sensibilidad intermedia a la vancomicina). Las cepas VISA pueden presentar sensibilidad disminuida o resistencia a teicoplanina por lo que también se utiliza el término GISA (*S. aureus* con sensibilidad intermedia a la glucopéptidos). Asimismo se considera que una cepa es resistente a vancomicina si la CMI es ≥ 16 µgr/ml según el CLSI y > 2 µgr/ml según el European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) en el 2011<sup>15</sup>.

Una cepa de *S. aureus* heterorresistente (heteroVISA ó hVISA) es aquella con CMI en el rango sensible, determinada por microdilución, según los criterios del CLSI pero que contiene subpoblaciones que pueden crecer a concentraciones de 4-8 µgr/ml de vancomicina y por tanto resistentes<sup>8,15</sup>. Estas cepas no son muy frecuentes y generalmente se aíslan después de un tratamiento prolongado con glucopéptidos. La presencia de heterorresistencia en un determinado aislamiento ha demostrado tener una repercusión clínica relevante, habiéndose observado una mayor tasa de fracasos del tratamiento con vancomicina en las infecciones por cepas de *S. aureus* heterorresistente (sensible o no a metilina)<sup>110,111</sup>. Estudios realizados en diferentes países de Europa indican que hasta un 17,7% de los aislamientos de *S. aureus* podrían presentar este fenotipo<sup>109</sup>, con CMIs que oscilan entre 0,5-4 µgr/ml.

Desafortunadamente, los métodos que permiten poner de manifiesto el mencionado fenotipo son inviables para su uso en la práctica clínica habitual, y sólo han podido ser empleados en el ámbito de ensayos clínicos. Para detectar estas cepas con sensibilidad disminuida a vancomicina se debe determinar la CMI por microdilución o E-test (el método de difusión en discos no permite su detección), teniendo en cuenta que las CMIs obtenidas mediante E-test suelen ser siempre una dilución superior a las obtenidas por microdilución y que el método que define a una cepa como VISA o hVISA es el de microdilución <sup>15</sup>. Por tanto, un resultado de CMI por sí solo no distingue entre hVISA y cepas sensibles a la vancomicina aunque es cierto que el porcentaje de cepas heterorresistentes en un inóculo aumenta conforme lo hace su CMI. Algunos estudios han descrito elevados porcentajes de cepas hVISA cuando la CMI de vancomicina es de 2 µgr/ml y aunque las cepas con CMI de vancomicina de 4 a 8 µgr/ml son muy infrecuentes, aquellas con CMI de 2 µgr/ml son relativamente frecuentes <sup>15</sup>. Por tanto, ni siquiera la nueva definición de sensibilidad a vancomicina descrita por el CLSI en el año 2006 permite asegurar con certeza la ausencia de heterorresistencia en el aislamiento, ni por tanto la efectividad del tratamiento con glucopéptidos.

En España, así como en otros países de Europa, una CMI de vancomicina de 1-2 µgr/ml no es infrecuente. En el estudio multicéntrico de seguimiento de resistencias a los antibacterianos (estudio VIRA), llevado a cabo en nuestro país a lo largo de los años 2001-2006 se observó un aumento gradual de los valores de CMI de vancomicina entre los aislamientos de SARM <sup>17</sup>. En el año 2001 la CMI de vancomicina era superior a 1 mg/l en el 6,5 % de cepas de SARM, en 2004 se pasó a un 21% y en 2006 al 31% <sup>17</sup>.

#### **4.4.2. Optimización del tratamiento con Vancomicina**

Está demostrada la importancia de optimizar la eficacia del tratamiento antimicrobiano en las primeras 24-48 horas, particularmente en casos de infección grave <sup>112,113</sup>. Aunque la concentración sérica de vancomicina alcanzada con las dosis iniciales es poco predecible en pacientes críticos <sup>114</sup> es conocido que si no se administra una dosis de carga al inicio del tratamiento pueden darse de forma temporal niveles subterapéuticos <sup>90</sup>. Hay siempre que considerar la trascendencia pronóstica de los niveles plasmáticos de vancomicina de manera que es necesario comprobar su valor en el valle (tras el equilibrio estacionario) a las 48-72 horas, antes de administrar la cuarta dosis, y de forma repetida durante el tratamiento para alcanzar valores comprendidos entre los 15-20 mg/L. Estudios que han analizado la relación de parámetros PK/PD de vancomicina y la evolución clínica de pacientes con infección por SARM indican que un valor del cociente entre el área bajo la curva a lo largo de 24 horas y la CMI (ABC/CMI) superior a 400 se asocia con una mayor probabilidad de curación clínica, aunque es necesario llegar a valores de 800 para asegurar la erradicación bacteriológica <sup>115,116</sup>. Un valor de  $ABC/CMI \geq 350$  fue un factor independiente en el curso clínico en el estudio de Moise *et al.* <sup>115</sup> que incluyó a 63 pacientes con infección de vías respiratorias bajas por SARM tratados con vancomicina. En un estudio retrospectivo <sup>117</sup> que incluyó 320 casos de bacteriemia por SARM un valor de  $ABC/CMI < 421$  se asoció de forma significativa con el fracaso del tratamiento con vancomicina (61,2% vs 48,6%;  $p < 0,038$ ). Simplificando, el cálculo del cociente  $ABC_{24\ h}/CMI$ , un paciente que recibe una perfusión continua de vancomicina a dosis que generan una concentración plasmática de 20 mg/l presenta  $ABC_{24\ h}$  de 480 ( $20\ mg/l \times 24$ ). Si la CMI es  $\leq 1\ \mu g/ml$  el cociente alcanza un valor óptimo. Por todo ello la CMI de vancomicina ha sido considerada por los clínicos como un marcador para tomar decisiones terapéuticas especialmente en pacientes con bacteriemia y neumonía <sup>117</sup>. De este modo, en el caso de cepas con CMI a vancomicina  $\geq 1,5\ \mu g/ml$

por E-test conviene emplear otras opciones terapéuticas, siendo probablemente la primera opción daptomicina a dosis elevadas.

#### **4.4.3. Factores predictores de respuesta al tratamiento con Vancomicina**

La influencia de la CMI de vancomicina en la evolución de los pacientes con infecciones por SARM, principalmente bacteriemia, ha sido motivo de discusión e importantes publicaciones en los últimos años. Se ha descrito un aumento de mortalidad y fallo terapéutico en pacientes con bacteriemia con elevada CMI de vancomicina tratados con vancomicina. El artículo publicado por Soriano A. *et al.* en el año 2008 en *Clinical Infectious Disease (CID)* relacionó la mortalidad de pacientes con bacteriemia por SARM tratados con vancomicina con una CMI >1 µgr/ml determinada por E-test<sup>98</sup>. Estos datos fueron muy relevantes y motivaron la publicación de cuatro grandes metaanálisis en los años posteriores<sup>118-121</sup>. Los tres primeros apuntaban hacia una posible asociación entre la CMI de vancomicina y un peor pronóstico. Incluyeron una población muy heterogénea combinando diferentes tipos de infección y evaluaron principalmente el fracaso terapéutico.

El primero<sup>118</sup> publicado en *CID* en 2012 relacionó la CMI de vancomicina con la mortalidad en pacientes con infección por SARM (sobre todo bacteriemias) independientemente del foco de la infección y del método de determinación de la CMI (OR 1,64; IC 95%: 1,14-2,37; p<0,01) aunque la asociación fue más importante en aislamientos con CMI de 2 µgr/ml determinada por E-test (OR 1,72; IC 95%: 1,34-2,21; p<0,01). La CMI de vancomicina también se relacionó con el fracaso terapéutico (OR 2,69; IC 95%: 1,60-4,51; p<0,01). Recomendaron la determinación sistemática de CMI de vancomicina por E-test y la consideración de tratamiento alternativo a vancomicina en pacientes con bacteriemia por SARM con CMI ≥ 2 µgr/ml determinada por E-test.

En el mismo año otro metaanálisis <sup>119</sup> analizó la evolución (definida como mortalidad global y fracaso del tratamiento) de pacientes con infección por *S. aureus* incluyendo 33 estudios (6210 pacientes) la mayoría retrospectivos (28/33) y que mayoritariamente incluían infección por SARM (26/33), bacteriemias (23/33) y usaban E-test (22/33). Se consideró una CMI de vancomicina elevada en los casos con CMI > 1 µgr/ml y ≤ 2 µgr/ml. La CMI elevada de vancomicina se relacionó con mayor mortalidad (RR 1.21; IC 95%:1.03-1.43; p<0,01) y mayor tasa de fracaso terapéutico (RR 1.67; IC 95%: 1.26-2.21; p<0,01). Concluyeron que en los pacientes con infección por *S. aureus* con CMI de vancomicina >1 µgr/ml está justificada la valoración de un tratamiento antimicrobiano alternativo aunque es necesario la evaluación de otros estudios que determinen la influencia real de la CMI de vancomicina en estos pacientes.

Del mismo modo, en el año 2013, un metaanálisis que definió una CMI elevada de vancomicina ≥ 1 µgr/ml por microdilución o ≥ 1,5 µgr/ml por E-test encontró relación con la mortalidad y fracaso terapéutico en pacientes con infección por SARM <sup>120</sup> aunque la calidad de los estudios no fue muy buena y las definiciones y los objetivos muy variables.

Un cuarto metaanálisis publicado en JAMA en 2014 <sup>121</sup> no encontró asociación significativa entre la CMI elevada y la mortalidad, a pesar de realizar análisis estratificados en base a la técnica utilizada (E-test frente a microdilución) y de realizar restricción a estudios de alta calidad. Incluyeron 38 estudios (n=8291) de bacteriemia por *S. aureus*, la mayoría fueron bacteriemias por SARM (n=7232). Definieron una CMI elevada ≥ 1,5 µgr/ml. No obstante, no pudieron excluir completamente un aumento de riesgo en estos pacientes. Las conclusiones también fueron independientes de la presencia de heterorresistencia, endocarditis, la exposición previa a vancomicina y el tratamiento con vancomicina. Recomendaban, no obstante,

valorar un tratamiento antiestafilocócico alternativo en pacientes con bacteriemia por *S. aureus* con CMI de vancomicina sensible pero elevada.

Se han identificado factores relacionados con una CMI de vancomicina elevada. Una CMI mayor de 2 µgr/ml se ha relacionado con la edad mayor de 50 años, la administración de vancomicina durante más de 48 horas la semana previa a la bacteriemia, la hepatopatía crónica, el antecedente de bacteriemia por SARM y la presencia de catéter central <sup>122</sup>. Otros datos sugieren que el fracaso terapéutico de pacientes con infección nosocomial comparado con pacientes con infección comunitaria es independiente de la CMI de vancomicina <sup>123</sup>. El riesgo de fracaso terapéutico parece ser independiente de la elección del antimicrobiano, así pacientes con bacteriemia por SARM y elevada CMI de vancomicina presentan igual riesgo de fallo terapéutico que paciente con bacteriemia por SARM y elevada CMI de vancomicina <sup>124</sup>. Otros factores que se han descrito como predictores independientes de fracaso terapéutico con vancomicina en casos de bacteriemia por SARM son la presencia de endocarditis, la adquisición nosocomial y una concentración valle inicial < 15 mg/l <sup>117</sup>. Como antes se ha mencionado pacientes con un valor de ABC/CMI < 421 presentaron de forma significativa más tasa de fallo terapéutico que aquellos con ABC/CMI > 421.

En pacientes que han recibido vancomicina previamente al desarrollo de bacteriemias por SARM, se ha observado una disminución de la sensibilidad a la vancomicina, con CMI más elevadas y un aumento de la tolerancia “in vitro”, cuando se comparan con cepas no expuestas previamente a vancomicina <sup>125</sup>. El tratamiento con vancomicina durante el mes previo a un episodio de bacteriemia por *S. aureus* <sup>125,126</sup> y la adquisición de la infección en el hospital <sup>127</sup>, especialmente durante el ingreso en la UCI también se han identificado como predictores independientes de infección por cepas de SARM con CMI de vancomicina >1,5 µgr/ml.

#### 4.5. Teicoplanina

La teicoplanina tiene una actividad bactericida moderada y dependiente del tiempo, similar a la de vancomicina. La relación entre los parámetros PK/PD y su eficacia clínica ha sido menos estudiada. En la mayoría de los centros no es posible medir su concentración. El valor de  $ABC_{24\text{ h}}/CMI$  es mayor que en el caso de vancomicina ya que el grado de fijación proteica es mayor.

#### 4.6. Daptomicina

Daptomicina es el único antimicrobiano desarrollado hasta la fecha del grupo de los lipopéptidos. Se caracteriza por una potente actividad bactericida frente a bacterias grampositivo, que es dosis-dependiente y se asocia a un efecto post-antibiótico prolongado. El antimicrobiano alcanza buenas concentraciones en sangre y tejidos blandos. Resulta inapropiado, en cambio, para el tratamiento de las infecciones pulmonares, pues se inactiva al entrar en contacto con el surfactante alveolar, así como para las infecciones del sistema nervioso central, ya que su elevado peso molecular le impide difundir a través de la barrera hematoencefálica en individuos sanos <sup>94</sup>.

Daptomicina fue aprobada por primera vez en Estados Unidos en el año 2003 para el tratamiento de IPPB complicadas por bacterias grampositivo. La Agencia Europea del Medicamento (EMA) en julio de 2007 autorizó el uso de este fármaco en el tratamiento de la endocarditis derecha y la bacteriemia por *S. aureus* asociada a endocarditis derecha y en la IPPB. Actualmente, las guías terapéuticas recomiendan daptomicina como una opción de primera línea en IPPB graves y una alternativa a vancomicina en pacientes con bacteriemia por SARM y endocarditis derecha sobre válvula nativa <sup>94</sup>. Un estudio caso-control publicado en el año 2012 mostró evidencia para indicar el tratamiento con daptomicina en pacientes con bacteriemia por SARM y una CMI de vancomicina elevada ( $> 1 \mu\text{gr/ml}$ ) <sup>128</sup>.

El mecanismo de acción único de daptomicina frente a bacterias grampositivo, hipotetizó que dificultaría sensiblemente el desarrollo de resistencias. Se consideran sensibles a daptomicina aquellos microorganismos con CMI  $\leq 1 \mu\text{gr/ml}$ . Las cepas de *S. aureus* con CMI para daptomicina superiores al rango de sensibilidad son infrecuentes aunque esta condición ha sido ya comunicada en varios estudios con una incidencia del 11% (5/45)<sup>82</sup>, 11% (6/54)<sup>129</sup>, 60% (6/10)<sup>130</sup> y 39% (7/18)<sup>131</sup>. El riesgo de sensibilidad disminuida a daptomicina es mayor en pacientes con infección por SARM sin adecuado control del foco infeccioso, tratados con dosis subóptimas y con bacteriemia persistente<sup>10</sup>. Algunos expertos recomiendan dosis elevadas de daptomicina en infecciones graves para minimizar la emergencia del aumento de CMI<sup>82</sup>. El aumento de la CMI de vancomicina ( $\geq 2 \mu\text{gr/ml}$ ) y el fenotipo hVISA se han relacionado con el aumento de CMI de daptomicina<sup>132</sup>. Se ha sugerido que la reducción de la susceptibilidad a daptomicina podría explicarse por el aumento de grosor de la pared bacteriana que desarrollan las cepas de *S. aureus* VISA, lo cual dificultaría la difusión de una partícula de tan alto peso molecular. La sensibilidad a daptomicina permanecería, en cambio, indemne en las cepas de *S. aureus* resistentes a vancomicina (SARV), que obtienen su resistencia por la adquisición del transposón *vanA*, sin participación de los cambios descritos en la pared. La importancia de estos hallazgos radica en que la mayoría de los pacientes que reciben daptomicina lo hacen como terapia de rescate tras un tratamiento previamente fallido con vancomicina. La posibilidad de que la presión antibiótica de vancomicina pudiera reducir la sensibilidad a los lipopéptidos (incluso en pacientes que nunca los han recibido), supone una cuestión preocupante. No obstante, carecemos hasta la fecha de estudios que describan la correlación que puedan tener los hallazgos *in vitro* con la clínica, y sólo existen informes de casos aislados que avalen estas conclusiones.

En Japón se ha descrito un caso de cepa de SARM resistente a daptomicina, con CMI de vancomicina  $\geq 2 \mu\text{gr/ml}$ , fue tratado con vancomicina, las dosis de



vancomicina fueron insuficientes y el tiempo de tratamiento prolongado. Además el manejo no farmacológico de la infección no fue adecuado <sup>98</sup>.

#### **4.7. Linezolid**

La eficacia de linezolid ha sido estudiada fundamentalmente en IPPB, neumonías e infecciones por grampositivos multirresistentes. En algunos estudios linezolid ha obtenido mayores tasas de curación clínica y supervivencia que vancomicina en pacientes con neumonía por SARM <sup>80,133</sup>. También ha demostrado mayor eficacia que vancomicina en IPPB <sup>26</sup>. Puede ser una buena alternativa a la vancomicina en pacientes con riesgo elevado de nefrotoxicidad o fracaso terapéutico con vancomicina. La resistencia a linezolid es actualmente poco frecuente y generalmente se produce en pacientes con tratamiento prolongado. En el 6<sup>a</sup> estudio nacional de prevalencia de estafilococos realizado en España en el 2006 la resistencia al linezolid fue del 0.2% en *S. aureus* <sup>134</sup>.



## **III. JUSTIFICACIÓN, HIPÓTESIS Y OBJETIVOS**

## 1. JUSTIFICACIÓN

Las infecciones invasoras por *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina son reconocidas como una de las enfermedades infecciosas de mayor relevancia epidemiológica y clínica en relación con la asistencia sanitaria en todo el mundo, por su virulencia y la dificultad de su tratamiento. Se asocian con mayor mortalidad, mayor estancia hospitalaria y mayores costes sanitarios que las producidas por *Staphylococcus aureus* sensible a la meticilina <sup>1-3</sup>. En los últimos años se han elaborado documentos de consenso y guías de práctica clínica para su manejo diagnóstico y terapéutico <sup>1,8-10</sup>. A pesar de ello la situación en los distintos centros en relación a la infección por SARM es heterogénea. Por otra parte, la epidemiología de las infecciones por SARM respecto a la adquisición ha cambiado en la última década. Aunque casi todos los casos se relacionan con el medio hospitalario un porcentaje importante de casos ocurren ahora en pacientes no hospitalizados que han tenido un contacto previo con el medio sanitario y presentan características clínicas y microbiológicas diferentes de los estrictamente comunitarios <sup>24</sup>. Los casos comunitarios aunque son aún poco frecuentes en nuestro medio tienen consideraciones clínicas y epidemiológicas diferentes. Por todo ello, es importante revisar a fondo la epidemiología de la infección por SARM en nuestro ámbito, las características clínicas y la representatividad de los factores reconocidos como de riesgo para la infección. Así mismo, sería relevante estudiar la evolución de los pacientes e intentar identificar factores relacionados con el pronóstico.

La elección de un tratamiento antimicrobiano empírico adecuado parece ser un factor pronóstico independiente en pacientes con sepsis <sup>99</sup> y que se relaciona con la mortalidad específicamente en pacientes con sepsis por SARM <sup>100</sup>. Aunque se han publicado resultados contradictorios acerca de la importancia del tratamiento antimicrobiano empírico en la bacteriemia por SARM, la mayoría de los estudios apuntan que el tratamiento antimicrobiano empírico adecuado influye en la mortalidad

de los pacientes <sup>101</sup>. Los recursos terapéuticos en la infección por SARM son limitados. Hasta hace unos años los glucopéptidos constituían prácticamente la única alternativa para el tratamiento de infecciones por SARM y la vancomicina continúa siendo el tratamiento de elección para infecciones moderadas y graves por SARM. Las infecciones por SARM han experimentado en los últimos años una serie de cambios que condicionan la elección del tratamiento antimicrobiano <sup>26</sup>. Estos son, entre otros, el incremento de su frecuencia en el hospital, la aparición de cepas adquiridas en la comunidad, el reconocimiento de la importancia de la CMI de vancomicina en el pronóstico de la infección por SARM tratada con glucopéptidos y la introducción de nuevos fármacos activos frente a SARM. La aparición de resistencia a glucopéptidos y los resultados subóptimos con el tratamiento con vancomicina debido a un fenómeno de heterorresistencia han añadido consideraciones a su uso <sup>106</sup>. Hay evidencias sobre la importancia de la optimización de la antibioterapia basada en el análisis PK/PD aunque no siempre es fácil la implementación de esta metodología en la práctica clínica <sup>90</sup>. En el caso de vancomicina es conocida la importancia de un tratamiento individualizado considerando la CMI, niveles plasmáticos y cambios de la función renal. Además del tratamiento antimicrobiano, el manejo no farmacológico es crucial en la infección por SARM, principalmente en la bacteriemia.

Por todo lo anterior, sería importante conocer el manejo farmacológico y no farmacológico de los pacientes con infección invasora en nuestro medio, con consideraciones específicas en los casos de bacteriemia, y estudiar la relación con la evolución de los pacientes. Así mismo, podría ser de interés estudiar la CMI de vancomicina en nuestra muestra y su influencia en el pronóstico de los pacientes tratados con vancomicina.

## **2. HIPÓTESIS**

- 1) La epidemiología clínica de los pacientes con infección invasora por SARM en nuestro medio es similar a la descrita en centros de similares características en nuestro país.
- 2) El manejo de los pacientes con infección invasora por SARM en nuestro medio no es óptimo a pesar de la estandarización de las recomendaciones basadas en las guías de práctica clínica adaptadas a las características del hospital, en un centro con seguimiento activo por parte de Microbiología y Enfermedades Infecciosas de bacterias multirresistentes.
- 3) La sensibilidad de las cepas de SARM aisladas en las infecciones invasoras en nuestro medio es similar a la reportada en centros de similares características de nuestro país, incluyendo el rango de valores de CMI de vancomicina.

### **3. OBJETIVOS DEL ESTUDIO**

#### **3.1. Objetivo general**

- a) Conocer la incidencia de infección invasora por SARM en pacientes hospitalizados en un hospital de tercer nivel durante tres años.
- b) Describir la epidemiología, la presentación clínica, el tratamiento y pronóstico de las infecciones invasoras por SARM en nuestro centro y analizar la distribución de estas características según el tipo de infección, así como la representatividad de los factores de riesgo descritos para la infección invasora por SARM.

#### **3.2. Objetivos particulares**

Los objetivos particulares son los siguientes:

- a) Describir las características microbiológicas de los aislados incluidos en la muestra analizando específicamente la CMI de vancomicina
- b) Evaluar la adecuación del tratamiento considerando las recomendaciones internacionales y del centro.

- Analizar específicamente en los pacientes tratados con vancomicina la optimización del tratamiento considerando la CMI y las características PK/PD.
  - Analizar específicamente en los casos de bacteriemia la adecuación de manejo según las recomendaciones específicas de tratamiento y seguimiento en este tipo de infección.
- c) Identificar los factores relacionados con el pronóstico analizando específicamente las características demográficas y basales, el tipo de infección, la adquisición nosocomial, relacionada con la asistencia sanitaria o comunitaria, la presentación clínica y el tratamiento empírico y dirigido recibido y su adecuación a las recomendaciones internacionales y del centro.
- Analizar específicamente los factores relacionados con el pronóstico en pacientes tratados con vancomicina analizando la CMI de vancomicina y la consideración de los parámetros de manejo PK/PD.
  - Analizar específicamente los factores relacionados con el pronóstico en pacientes con bacteriemia considerando las recomendaciones particulares de manejo en estos pacientes.





## **IV. MATERIAL Y MÉTODO**

## **1. DISEÑO DEL ESTUDIO**

Se ha realizado un estudio observacional, retrospectivo, de base poblacional hospitalaria, de pacientes con infección invasora por SARM. Los pacientes fueron seleccionados mediante la revisión de todos los informes de Microbiología con aislamiento significativo de SARM en hemocultivos, cultivos de muestras respiratorias, líquido articular, biopsia ósea o líquido cefalorraquídeo (LCR) durante el periodo de estudio. El seguimiento se realizó hasta el alta hospitalaria o el fallecimiento del paciente.

## **2. ÁMBITO Y POBLACIÓN DE ESTUDIO**

La población de estudio incluye a todos los pacientes adultos hospitalizados en los Hospitales Universitarios (HHUU) Virgen del Rocío en Sevilla. Los HHUU Virgen del Rocío son un complejo hospitalario de tercer nivel dotado de 1600 camas de hospitalización, incluidas 90 camas de Cuidados Intensivos, que dispone de programa de trasplante de órgano sólido y células progenitoras hematopoyéticas. Atiende a una población aproximada de 587.103 personas, con 54716 ingresos al año, 291326 urgencias y 1085484 consultas externas.

En el centro se llevan a cabo diferentes acciones de vigilancia y control de la infección nosocomial (IN) y de la infección relacionada con la asistencia sanitaria (IRAS) y entre ellas se encuentra el análisis de la frecuencia periódica de las bacterias multirresistentes (BMR). Las tasas de aislamiento de SARM respecto a las de todos los aislamientos de *S. aureus* del centro fueron del 24,7% en el año 2010, del 23,7% en el año 2011 y del 22% en el año 2012.

## **3. PERIODO DE ESTUDIO**

El periodo de inclusión de los pacientes en el estudio ha sido de 36 meses. Se han incluido todos los pacientes que cumpliendo los criterios de inclusión fueron ingresados entre el 1 de Enero de 2010 y el 31 de Diciembre de 2012.

#### **4. DEFINICIÓN DE CASO. CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN**

##### **4.1. Criterios de inclusión**

Se definió como caso todo paciente que durante el período de estudio cumplió los siguientes criterios:

- a) Aislamiento de SARM en el cultivo de las siguientes muestras: sangre, esputo, aspirado traqueal o broncoalveolar, lavado broncoalveolar, líquido pleural, líquido sinovial, biopsia ósea o LCR. Las muestras debían ser clínica y microbiológicamente representativas tal y como se define más adelante.
- b) Diagnóstico de las siguientes infecciones invasoras por SARM: bacteriemia, neumonía, traqueobronquitis, artritis, osteomielitis o infección del SNC.
- c) Ingreso hospitalario al menos de 48 horas.
- d) Edad superior a 18 años.

Se incluyó sólo un episodio por paciente (el primero) salvo que se detectara un episodio posterior separado al menos por un intervalo de un mes y sin evidencia de infección recurrente.

##### **4.2. Criterios de exclusión**

Se excluyeron a los pacientes que presentaron una de las siguientes circunstancias:

- a) Aislamiento polimicrobiano, excepto cuando se aislaron microorganismos considerados como contaminantes según los criterios de los CDC (*Staphylococcus coagulasa negativa*, *Corynebacterium spp.*, *Propionibacterium acnes* y *Bacillus spp.*
- b) Fallecimiento en las primeras 48 horas tras el diagnóstico de la infección.
- c) Segundo o posterior caso de infección invasora por SARM en menos de un mes en el mismo paciente.

##### **4.3. Fecha de inclusión en el estudio**

La fecha de inclusión en el estudio de cada paciente fue el día del ingreso hospitalario.

## 5. DEFINICIONES

### 5.1. Definición de infección invasora por SARM

Se definió infección invasora por SARM aquella con aislamiento del microorganismo en un medio normalmente estéril. Incluye a la bacteriemia, endocarditis, neumonía, infecciones óseas y articulares e infecciones del sistema nervioso central. La infección se clasificó primariamente como bacteriemia aunque se dispusiera de un cultivo positivo en otra localización y en ese caso contribuyó a definir el foco de la bacteriemia.

### 5.2. Incidencia de la infección invasora por SARM

Se determinó la incidencia de infección invasora por SARM mediante la densidad de incidencia de infección por SARM (número de pacientes nuevos con infección invasora por SARM  $\times$  1.000/Número de estancias), indicador recomendado para la vigilancia epidemiológica de SARM en los hospitales españoles según el Documento de consenso GEIH-SEIMC y SEMPSPH en el año 2008 <sup>5</sup>.

### 5.3. Definición de la infección según el lugar de adquisición

El tipo de adquisición fue clasificado como nosocomial, comunitario o comunitario relacionada con la asistencia sanitaria (RAS) siguiendo los criterios de Friedman <sup>135</sup>.

a. **Infección de adquisición nosocomial:** se consideró como tal

-La infección que ocurrió en las primeras 48 h del ingreso en pacientes que no presentaban signos ni síntomas de infección al ingreso ó

-La infección que ocurrió dentro de las primeras 48 h del ingreso pero que estaba directamente relacionada con algún tipo de manipulación invasiva realizada al ingreso (como la colocación de un catéter intravascular o de una sonda vesical) ó

-La infección que ocurrió en la primera semana tras el alta hospitalaria.

b. **Infección de adquisición comunitaria:** se consideró como tal la infección que no cumpliendo los criterios de infección RAS cumplió los siguientes:

-Criterio epidemiológico: si ocurrió en un paciente que no había sido hospitalizado en la semana previa al inicio de los síntomas o que se encontraba en las primeras 48 horas del ingreso hospitalario sin evidencia de actividad asistencial que pudiera haber inducido la infección.

-Criterio microbiológico: si era sensible a ciprofloxacino y clindamicina <sup>25</sup>.

c. **Infección de adquisición comunitaria relacionada con la asistencia sanitaria:** se consideró como tal la infección que ocurrió en un paciente que cumplió alguno de los siguientes criterios:

-Ingreso superior a 24 horas en un hospital de agudos en los 3 meses previos.

-Tratamiento intravenoso domiciliario en un hospital de día, cuidados domiciliarios especializados o hemodiálisis en los 30 días previos.

-Residentes en centros de crónicos o residencias sociosanitarias.

Teniendo en cuenta la clasificación epidemiológica en el caso de infección osteoarticular asociada a material protésico o de osteosíntesis se consideraron de adquisición nosocomial todas las infecciones relacionadas con prótesis articulares <sup>86</sup>.

#### **5.4. Definición del índice de comorbilidad de Charlson**

Se utilizó el índice de comorbilidad de Charlson (anexo 1) para medir la gravedad de la situación crónica basal, validado como un predictor de mortalidad en pacientes con bacteriemia por *S. aureus* <sup>136</sup>. En seguimientos cortos (inferiores a 3 años) un índice de 0 corresponde con un 12% mortalidad/año, un índice 1-2 con un 26%, un índice 3-4 con un 52% y un índice > 5 con un 85%. El índice es el resultado de la suma de la puntuación total y clasifica a los pacientes en las siguientes categorías:

- a) Ausencia de comorbilidad: 0-1 puntos.
- b) Comorbilidad baja: 2 puntos.
- c) Comorbilidad alta:  $\geq 3$  puntos.

#### **5.5. Definición de muestras clínicas microbiológicamente representativas**

- a) Muestras respiratorias

Se consideraron muestras clínicas microbiológicamente representativas si presentaban las siguientes características:

-Espuito: menos de 10 células epiteliales y más de 25 polimorfonucleares neutrófilos por campo de 100 aumentos.

-Lavado broncoalveolar (LBA) mediante fibrobroncoscopia o aspirado endotraqueal: concentración de bacterias  $\geq 10^4$  ufc/ml.

- Broncoaspirado selectivo (BAS):  $\leq 5$  células epiteliales por campo y concentración de bacterias  $> 10^6$  ufc/ml.

-Cepillado telescópico ocluido, punción o biopsia transbronquial o transtorácica, aspirado de absceso pulmonar y líquido pleural: concentración de bacterias  $> 10^3$  ufc/ml.

b) Hemocultivos: aislamiento monomicrobiano de *S. aureus* excepto cuando se aislen microorganismos considerados como contaminantes según los criterios CDC (*Staphylococcus coagulasa negativa*, *Corynebacterium spp.*, *Propionibacterium acnes* y *Bacillus spp.*).

c) Líquidos biológicos o tejidos estériles obtenidos en condiciones de asepsia con aislamiento monomicrobiano.

#### **5.6. Definiciones de los tipos de infección respiratoria**

Se consideró la siguiente clasificación en los casos de infección respiratoria<sup>137,138</sup>:

5.6.1. Neumonía: aparición de un nuevo infiltrado o progresión de un infiltrado previo en la radiografía de tórax asociado a síntomas sugestivos de infección (fiebre, esputo purulento, leucocitosis) y disminución de la oxigenación.

5.6.2. Traqueobronquitis: aparición de síntomas y signos de infección (fiebre, esputo purulento y leucocitosis) con un cultivo positivo de esputo o de aspirado traqueal sin infiltrado radiológico.

5.6.3. Neumonía asociada a ventilación mecánica (NAVIM): paciente expuesto a un procedimiento respiratorio invasivo (permanente o intermitente) las 48 horas previas al inicio de la infección asociada a:

a) al menos a uno de los siguientes signos clínicos si existe imagen radiológica compatible con neumonía o al menos a dos si solo existe neumonía clínicamente evidente: fiebre  $\geq 38^{\circ}\text{C}$ , leucopenia, leucocitosis, esputo purulento o cambio en las características del esputo, tos, disnea o taquipnea, signos auscultatorios compatibles con neumonía, empeoramiento de los signos de intercambio gaseoso

y a:

b) un diagnóstico microbiológico adecuado: muestras de LBA con una concentración de bacterias  $\geq 10^4$  ufc/ml o BAS con  $\leq 5$  células epiteliales por campo y concentración de bacterias  $> 10^6$  ufc/ml.

### **5.7. Definición de las variables que definen la presentación clínica de la infección**

a) Sepsis grave: se consideró la sepsis (síndrome de respuesta inflamatoria sistémica desencadenado por una infección) que se asoció a disfunción orgánica, hipoperfusión (acidosis láctica, oliguria o alteración del nivel de consciencia), o hipotensión (presión arterial sistólica menor de 90 mm Hg, o una reducción mayor de 40 mm Hg de la cifra basal) resoluble con fluidos.

b) Shock séptico: se consideró la sepsis con hipotensión (presión arterial sistólica menor de 90 mm Hg, o una reducción mayor de 40 mm Hg de la cifra basal), con necesidad de utilizar drogas vasoactivas para mantener la presión arterial, a pesar del adecuado aporte de fluidos, junto con alteración de la perfusión <sup>139</sup>(1).

c) Índice de Pitt (anexo 2): para evaluar la gravedad aguda se utilizó el índice de Pitt. El índice ha sido validado como un predictor de la mortalidad en pacientes con bacteriemia por *S. aureus* <sup>140</sup>. El valor del índice es el resultado de la suma de la puntuación asignada a los parámetros valorados.

### **5.8. Definición de las variables de evolución de la infección**

Se utilizaron las siguientes variables para determinar la evolución de los pacientes:

5.8.1. Recidiva de la infección: se definió como el aislamiento de la misma cepa de SARM en cultivos tras la finalización de un tratamiento antimicrobiano adecuado, negativización previa del cultivo y presencia de curación clínica.

5.8.2. Infección persistente: se definió como la presencia de signos clínicos de infección o cultivos positivos mantenidos durante más de 72 horas a pesar del tratamiento antimicrobiano adecuado.

5.8.3. Curación microbiológica: se definió como la negatividad en los cultivos de control.

5.8.4. Curación clínica: se definió como la desaparición de signos de infección.

5.8.5. Bacteriemia persistente: se definió como tal la bacteriemia mantenida durante más de 72 horas a pesar del tratamiento antimicrobiano apropiado <sup>8</sup>.

5.8.6. Bacteriemia de brecha: se definió como tal la bacteriemia que ocurrió durante el tratamiento antimicrobiano apropiado y cuando los hemocultivos previos ya eran negativos <sup>8</sup>.



5.8.7. Recidiva de bacteriemia: se definió como tal un nuevo episodio de bacteriemia por la misma cepa bacteriana después de finalizar el tratamiento y tras un hemocultivo negativo <sup>8</sup>(2).

5.8.8. Bacteriemia complicada <sup>8,57</sup>: se definió como tal la bacteriemia asociada a

-Desarrollo o existencia de endocarditis y/o

-Presencia de material protésico o dispositivos vasculares permanentes o articulares no retirados tras 4 días de tratamiento antimicrobiano y/o

-Cultivos positivos para SARM tras 72 horas de inicio de tratamiento correcto y/o

-Presencia de metástasis infecciosa

5.8.9. Muerte atribuible a la infección: se definió como aquella que se produjo durante el tratamiento de la misma y sin otra circunstancia clínica que pudiera identificarse como causa de la muerte. Incluyó los casos con cultivos positivos en el momento de la muerte y el fallecimiento antes de la resolución de los signos o síntomas de la infección sin otra causa que lo justifique.

5.8.10. Muerte no atribuible a la infección: se definió como aquella que se produjo durante el ingreso hospitalario y que no cumplía el criterio anterior.

### **5.9. Definiciones de la recomendación de tratamiento antimicrobiano empírico ante la sospecha de infección aguda en el Hospital Virgen del Rocío en el año 2010**

Las recomendaciones utilizadas durante el periodo de estudio fueron elaboradas por la Comisión de Infecciones y Antimicrobianos del hospital, coordinadas por un equipo multidisciplinar y basadas en las recomendaciones de las guías clínicas institucionales adaptadas a las características epidemiológicas, estructurales y funcionales del hospital. Fueron las siguientes:

5.9.1. Recomendación de tratamiento antimicrobiano empírico (TAE) para las infecciones respiratorias en el año 2010 (anexo 3)

5.9.2. Recomendación de tratamiento antimicrobiano empírico (TAE) para las infecciones cardiovasculares en el año 2010 (anexo 4).

El TAE en la endocarditis e infección de marcapasos (MP) o desfibrilador automático implantable (DAI) sólo está indicado si aparecen complicaciones:

- a) insuficiencia cardiaca
- b) inestabilidad hemodinámica
- c) fenómenos vasculares o embólicos o alta probabilidad de embolia (vegetación oscilante en válvula mitral de diámetro superior a 2 cm en el caso de endocarditis).

5.9.3. Recomendación de tratamiento antimicrobiano empírico (TAE) para las infecciones osteoarticulares en el año 2010 (anexo 5).

No está indicado el TAE en la monoartritis aguda postpunción articular o en prótesis articular ni en la osteomielitis aguda posquirúrgica.

5.9.4. Recomendación de tratamiento antimicrobiano empírico (TAE) para las infecciones intraabdominales en el año 2010 (anexo 6).

5.9.5. Recomendación de tratamiento antimicrobiano empírico (TAE) para las infecciones del tracto urinario en el año 2010 (anexo 7).

En caso de que existiera, estuvo indicado resolver de inmediato la obstrucción urinaria.

5.9.6. Recomendación de tratamiento antimicrobiano empírico (TAE) para las infecciones del SNC en el año 2010 (anexo 8).

5.9.7. Recomendación de tratamiento antimicrobiano empírico (TAE) para los síndromes febriles sin focalidad en el año 2010 (anexo 9).

**5.10. Definición de las recomendaciones para el tratamiento y manejo de la infección por SARM según las guías de práctica clínica adaptadas a las características del centro**

Se recogieron las recomendaciones de las guías de práctica clínica <sup>1,9</sup> y las recomendaciones del centro vigentes durante el periodo de estudio. Fueron las siguientes:

5.10.1. Recomendaciones para el tratamiento antimicrobiano dirigido (TAD) de la bacteriemia y endocarditis por SARM (anexo 10).

Las recomendaciones para el tratamiento no farmacológico de la bacteriemia y endocarditis por SARM fueron:

- a) Extraer de una tanda de hemocultivos siempre antes de la primera dosis de antimicrobiano. En la endocarditis se deben realizar dos tandas separadas entre sí 12 horas.
- b) Realizar hemocultivo de control a las 48-96 horas del primer hemocultivo o inicio del tratamiento.
- c) Siempre que se sospeche una bacteriemia relacionada con catéter y exista la posibilidad de canalizar una nueva vía, retirar el catéter.
- d) Si el paciente porta un catéter vascular de cualquier tipo la retirada inmediata es obligada ante: sepsis grave o shock séptico, signos focales de infección (tromboflebitis supurada, infección del trayecto subcutáneo, supuración en el punto de inserción) o complicación séptica a distancia.
- e) Localizar el origen y eliminar o desbridar del foco de infección.
- f) Realizar una ecocardiografía en todos los pacientes con bacteriemia por SAMR. Es de elección la ecocardiografía transesofágica (ETE) frente a la transtorácica (ETT). En endocarditis derecha suele ser suficiente la realización de ETT. La ETE es obligada ante: El sobre válvula protésica, infecciones sobre dispositivos de electroestimulación, alta sospecha clínica con ETT no diagnóstica y para descartar la sospecha de complicaciones intracardiacas no detectadas por la ETT (abscesos, perforaciones, fístulas endocavitarias, etc.).

g) En caso de bacteriemia persistente retirar el catéter en los casos que no se haya realizado previamente y realizar una exploración clínica y las pruebas complementarias necesarias para descartar metástasis séptica.

h) Sustituir quirúrgicamente la válvula en caso de:

- Vegetaciones de gran tamaño (> 10 mm de diámetro)
- Uno o más fenómenos embólicos en las dos primeras semanas de tratamiento
- Insuficiencia valvular severa
- Dehiscencia o perforación de la válvula
- Fallo cardíaco
- Abscesos perivalvular o miocárdico
- Bacteriemia persistente tras 7 días de TAD adecuado
- Recidiva de la bacteriemia (en caso de una primera recidiva sin otras complicaciones puede indicarse nuevo TAD durante 6-8 semanas a dosis máximas)

5.10.2. Recomendaciones para el tratamiento antimicrobiano dirigido (TAD) de las Infecciones respiratorias por SARM (anexo 11).

Las recomendaciones de tratamiento no farmacológico de las Infecciones respiratorias por SARM fueron el drenaje pleural en caso de derrame pleural complicado.

5.10.3. Recomendaciones para el tratamiento antimicrobiano dirigido (TAD) de las Infecciones osteoarticulares por SARM (anexo 12).

Las recomendaciones para el tratamiento no farmacológico de las Infecciones osteoarticulares por SARM fueron:

- a) Osteomielitis vertebral: valoración de desbridamiento quirúrgico y drenaje.
- b) Artritis séptica: el drenaje articular siempre es necesario, reposo articular completo inicial en posición funcional con movilización precoz y rehabilitación.
- c) Infección de prótesis articular: valoración de cirugía para limpieza exhaustiva y recambio protésico.

5.10.4. Recomendaciones para el tratamiento antimicrobiano dirigido (TAD) de la Infección del SNC por SARM (anexo 13).

Las recomendaciones para el tratamiento no farmacológico de las Infecciones del SNC por SARM:

- a) Abscesos cerebrales:

- Punción-evacuación estereotáxica si es > 25 mm de diámetro, son múltiples, de localización profunda, o supratentorial en hemisferio dominante y bajo nivel de conciencia.

- Exéresis quirúrgica si existe deterioro nivel conciencia, rotura a ventrículos, multiloculados, localizados en fosa posterior o periventriculares, asociados a empiema subdural o fistulizados.

- b) Empiema subdural: individualizar en cada caso punción-evacuación o craneotomía.

- c) Absceso epidural: craneotomía (craniectomía si existe osteomielitis craneal) o trépanos evacuadores.

- d) Tratamiento del foco

- e) Tratamiento de las complicaciones: hipertensión intracraneal, hidrocefalia y rotura a ventrículos.

### **5.11. Definición del protocolo hospitalario de prescripción y administración adecuada de vancomicina para infecciones graves por SARM.**

Se consideró que el objetivo de óptimo manejo PK/PD era obtener un ABC/CMI > 400. En el hospital estaban protocolizadas las siguientes actuaciones para pacientes en tratamiento con vancomicina durante el periodo de estudio:

- a) Dosis de carga: 25-30 mg/kg.
- b) Dosis subsecuentes (en caso de función renal normal): 15-20 mg/kg cada 8-12 h.
- c) Monitorizar la función renal diaria en los pacientes críticos y cada 48 horas en el resto de los pacientes.
- d) Ajustar la duración de la perfusión en función de la dosis. Dosis menores de 1 gr: 60 minutos, dosis entre 1 y 1,5 gr: 90 minutos y dosis mayores de 1,5 gr: 120 minutos.
- e) Monitorizar los niveles plasmáticos de vancomicina inmediatamente antes de la cuarta dosis, posteriormente cada semana y con mayor frecuencia a juicio del médico responsable. El objetivo era obtener una concentración plasmática valle entre 15-20 mg/dl.
- f) Individualizar las dosis de vancomicina según la CMI: si era mayor de > 1 µg/ml no administrar vancomicina, si era igual a 1 µg/ml usar las dosis mayores del rango señalado y la mayor frecuencia de administración recomendada, si era menor o igual a 0,5 µg/ml utilizar las dosis menores del rango señalado y el intervalo de administración de 12 h.
- g) En infecciones graves y en pacientes inestables utilizar las dosis mayores del rango señalado y la máxima frecuencia (8 horas). En pacientes estables e infecciones no graves utilizar las dosis menores y cada 12 horas.

h) Si la función renal estuvo alterada ajustar la dosis inicial al aclaramiento de creatinina y las posteriores a los niveles de vancomicina. Si el aclaramiento de

creatinina está entre 50-90 ml/min administrar 1 g/12 h, entre 10-50 ml/min 1 g/24-96 h y si es < 10 ml/min 1 g/4-7 días.

## **6. FUENTES DE INFORMACIÓN**

Se pueden diferenciar dos etapas en la recogida de la información:

### **6.1. Identificación de los casos**

Se realizó mediante la revisión de la base de datos del servicio de Microbiología seleccionando los cultivos de las muestras incluidas en el estudio con aislamiento de SARM.

### **6.2. Recogida de información para caracterizar los casos**

Se realizó a partir del análisis de la historia clínica digitalizada para seleccionar los posibles casos. Se revisó en todas las historias clínicas de los pacientes seleccionados la gráfica de constantes vitales y las evoluciones clínicas médicas y de enfermería para identificar los signos de infección y de gravedad y el tratamiento no farmacológico indicado. Así mismo, se revisó la hoja de tratamiento durante el ingreso para identificar el tratamiento antimicrobiano recibido. Se comprobó a través de la historia clínica que cumplían todos los criterios de inclusión.

### **6.3. Seguimiento de los casos**

Se siguió la evolución y el manejo diagnóstico y terapéutico del paciente mediante la revisión de la historia clínica hasta la resolución de la infección y el alta hospitalaria o el fallecimiento.

## **7. VARIABLES Y PROTOCOLO DE RECOGIDA DE DATOS**

Se diseñó un protocolo de recogida de datos que incluía las variables a continuación especificadas con sus correspondientes categorías y que fue cumplimentado, a partir de la información consignada en la historia clínica y por el laboratorio de Microbiología, por la doctorando.

### **7.1. Variables recogidas en todos los pacientes**

#### **7.1.1. Variables demográficas del paciente**

- Fecha de inclusión (mes y año).
- Hospitalización en UCI.
- Sexo y edad (años).
- Nacionalidad.
- Lugar de residencia (domicilio particular, residencia sociosanitaria o centro de pacientes crónicos y sin hogar).

**7.1.2. Características basales (enfermedades crónicas, gravedad basal, características predisponentes adquiridas y procedimientos invasivos) del paciente al diagnóstico de la infección:**

- Índice de Charlson.
- Diabetes mellitus (DM).
- Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC).
- Neutropenia.
- Cirrosis hepática.
- Infección por el VIH.
- Neoplasia sólida.
- Neoplasia hematológica.
- Trasplante de órgano sólido (TOS).
- Trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH).
- Hemodiálisis.
- Demencia.
- Catéter endovascular (CEV) central transitorio y/o permanente.
- Prótesis valvular.
- Marcapasos (MP) o desfibrilador automático implantable (DAI).
- Prótesis endovascular.
- Prótesis ortopédica.



- Sonda urinaria (SV) transitoria o permanente.
- Ventilación mecánica invasiva (VMI).
- Nutrición parenteral.
- Cirugía un mes previo y tipo (cabeza y cuello, tórax, abdomen, urogenital o miembros).
- Tratamiento antimicrobiano en los 30 días previos.
- Ingreso hospitalario en el año previo.
- Ingreso en UCI un mes previo.

**7.1.3. Adquisición:**

- Nosocomial.
- Comunitaria.
- Relacionada con la asistencia sanitaria (RAS).

**7.1.4. Presentación clínica:**

- Sepsis grave.
- Shock séptico.
- Índice de Pitt: se tomó la puntuación más alta el día previo a la toma del cultivo o al diagnóstico de infección.

**7.1.5. Variables microbiológicas:**

- Muestras biológicas: sangre, muestras respiratorias, biopsia ósea, líquido articular o LCR.

- Antibiograma: CMI de vancomicina. Sensibilidad a daptomicina, linezolid, teicoplanina, quinolonas, clindamicina y aminoglucósidos.

#### **7.1.6. Tratamiento antimicrobiano**

- Sospecha diagnóstica previa al diagnóstico definitivo que motivó la elección del tratamiento antimicrobiano empírico.
- Tratamiento antimicrobiano empírico (TAE): se consideró el administrado antes de conocer el resultado del cultivo y que el paciente recibió al menos durante 24 horas (fármaco, dosis y adecuación a las recomendaciones institucionales).
- TAE apropiado: tratamiento antimicrobiano activo frente a SARM <sup>23</sup>(3).
- TAE inapropiado: si no era activo frente SARM.
- TAE adecuado: si seguía las recomendaciones de tratamiento empírico establecidas en el centro.
- TAE inadecuado: si no lo hizo.
- Duración de TAE en días.
- Tratamiento antimicrobiano dirigido (TAD): se consideró el administrado tras conocer el resultado del cultivo (fármaco, dosis, duración y adecuación a las recomendaciones institucionales) y que el paciente recibió durante más de 48 horas. Se diferenció entre TAD 1 (primera pauta de TAD recibida durante más de 48 horas) y TAD 2 (segunda pauta de TAD recibida durante más de 48 horas).
- TAD apropiado: tratamiento antimicrobiano activo frente SARM <sup>23</sup>(3).
- TAD inapropiado: si no era activo frente SARM.
- TAD adecuado: tratamiento antimicrobiano que además de ser apropiado, era correcto en dosificación, duración, vía de administración, así como seguía las recomendaciones de tratamiento dirigido establecidas en el centro <sup>23</sup>(3).

- TAD inadecuado: si no lo hizo.
- Tiempo en días desde el resultado del cultivo al inicio de TAD.
- Duración de TAD en días.

#### **7.1.7. Medidas terapéuticas no farmacológicas**

- Medidas no farmacológicas adecuadas: si se ajustaron a las recomendaciones de medidas terapéuticas no farmacológicas indicadas para la infección establecidas en el centro. Incluye los casos en los que no estaba indicado ninguna medida terapéutica no farmacológica.
- Medidas no farmacológicas inadecuadas: si no lo hizo.

#### **7.1.8. Variables de evolución o dependientes**

a) Evolución de la infección:

- Curación o exitus.
- Curación clínica.
- Curación microbiológica.
- Recidiva de la infección.
- Infección persistente.
- Infección recurrente.

b) Mortalidad: muerte durante el ingreso:

- Muerte atribuible a la infección.
- Muerte no atribuible a la infección.

c) Estancia hospitalaria en días.

#### **7.2. Variables recogidas en los pacientes con bacteriemia**

De cada caso de bacteriemia se han recogido además los siguientes datos:

##### **7.2.1. Origen de la bacteriemia:**

- Endovascular.
- Respiratorio.

- Piel y partes blandas.
- Osteoarticular.
- Urinario.
- Intraabdominal
- Sistema nervioso central.
- Desconocido.

### **7.2.2. Variables de manejo diagnóstico-terapéutico:**

En los casos de bacteriemia se consideraron que las medidas no farmacológicas fueron adecuadas si cumplieron todas las recomendaciones de manejo no farmacológico analizando específicamente la realización de ETT, ETE y hemocultivos de control a las 72 horas de inicio del tratamiento.

- Realización de ecocardiografía transtorácica (ETT) y/o transesofágica (ETE).
- Hemocultivos de control a las 72 horas de inicio del tratamiento.
- Tratamiento no farmacológico: retirada del catéter o válvula cardiaca, drenaje de colecciones, desbridamiento quirúrgico y retirada de prótesis articular.

### **7.2.3. Variables de evolución:**

- Bacteriemia complicada.
- Bacteriemia persistente.
- Recidiva de bacteriemia.
- Bacteriemia de brecha.
- Endocarditis.

### **7.3. Variables recogidas en los pacientes tratados con vancomicina**

En el caso de pacientes tratados con vancomicina se recogieron además las siguientes variables:

- Dosis de carga: si se administró y si fue adecuada o no.
- Dosis siguientes tras la dosis de carga: si se ajustaron a la función renal o no.
- Monitorización de niveles plasmáticos: si se monitorizaron o no
- Duración de la perfusión: si fue adecuada o no
- Individualización del tratamiento según la CMI de vancomicina: si se consideró la CMI de vancomicina con ajuste de la dosis o cambio de antimicrobiano si estaba indicado o no se hizo.

## **8. ANÁLISIS ESTADÍSTICO**

El análisis estadístico del estudio consta de:

a) Análisis descriptivo de las características epidemiológicas, basales, los factores predisponentes adquiridos, las características clínicas de la infección, el tratamiento y la evolución de la cohorte de pacientes con infección invasora por SARM. Las variables cuantitativas estuvieron expresadas como media, desviación estándar y rango (mínimo y máximo) o como mediana y rango intercuartílico como medidas de tendencia central y dispersión según siguieran o no una distribución normal [tras la aplicación del test de Kolmogorov-Smirnov o Shapiro-Wilk ( $n < 50$ )]. El análisis descriptivo de las variables cualitativas se efectuó mediante la distribución de frecuencias expresadas como frecuencias absolutas o porcentajes.

b) Análisis bivalente de la asociación entre las variables estudiadas (variables dependientes) y el tipo de infección. Así mismo se realizó un análisis bivariado de estas

variables con las variables de evolución (mortalidad, curación clínica y microbiológica, infección persistente y recurrente). La comparación estadística de las variables cualitativas se realizó mediante la prueba de la Chi cuadrado con la corrección de Yates, utilizándose la prueba exacta de Fisher de dos colas cuando alguna de las frecuencias esperadas era inferior a cinco. Se determinaron los correspondientes riesgos relativos con sus intervalos de confianza al 95%. Cuando se trató de comparar variables continuas se utilizó la prueba de la t de Student o el análisis de la varianza cuando se compararon más de dos variables. Cuando no se cumplieron las condiciones para las pruebas paramétricas se utilizaron las pruebas no paramétricas correspondientes (U de Mann-Whitney y Kruskal-Wallis). Cuando la variable cualitativa fue politómica se utilizó la prueba de Kruskal-Wallis para estudiar la homogeneidad entre las distribuciones y, en caso de encontrar diferencias, la prueba de comparaciones múltiples de Tukey, para analizar entre qué estratos existen dichas diferencias. La homogeneidad de las muestras se analizó mediante la prueba de la homogeneidad de Bartlett.

c) Análisis multivariante de las variables que mostraron asociación estadísticamente significativa con la mortalidad u otras variables de evolución o dependientes en el estudio bivariante. Se empleó para ello un modelo de regresión logística múltiple tipo paso a paso hacia atrás, donde se incluyeron los factores con una  $p < 0,1$ , y aquellos con relevancia clínica en el análisis bivariante con una proporción no superior a una variable por cada 10 pacientes incluidos. Todas las variables fueron introducidas en el modelo de regresión logística como variables categóricas dando el valor de 0 a la ausencia y 1 a la presencia del factor analizado.

El protocolo de recogida de datos de informatizó y analizó en formato SPSS (versión 15.0, SPSS, Chicago, IL, EEUU). En todos los casos se empleó un nivel de significación ( $p$ ) menor de 0'05 y se estimaron intervalos de confianza del 95%.



## **V. RESULTADOS**



## 1. INCIDENCIA DE LA INFECCIÓN INVASORA POR SARM EN NUESTRO MEDIO

Se analizaron las muestras clínicas con aislamiento de SARM informadas desde el 1 de Enero de 2010 hasta el 31 de Diciembre de 2012. Se evaluaron 160 aislamientos microbiológicos de SARM en 145 pacientes obtenidas durante el periodo de estudio. Las muestras evaluadas fueron principalmente respiratorias (tabla 1). Se excluyeron 73 aislados de 58 pacientes, en la mayoría de los casos de porque se consideraron microbiológicamente no representativas y porque el aislamiento fue polimicrobiano (tabla 2).

**Tabla 1. Tipo de muestras evaluadas.**

Muestra	Frecuencia (N)	Porcentaje (%)
Aspirado bronquial	55	34,4
Espuito	52	31,3
Hemocultivo	41	25,6
Biopsia ósea	5	3,1
Líquido articular	4	2,5
Líquido pleural	3	1,9
LCR	1	0,6
Biopsia pulmonar	1	0,6
<b>Total</b>	<b>160</b>	<b>100</b>

LCR: líquido cefalorraquídeo.

**Tabla 2. Causas de exclusión de los aislados.**

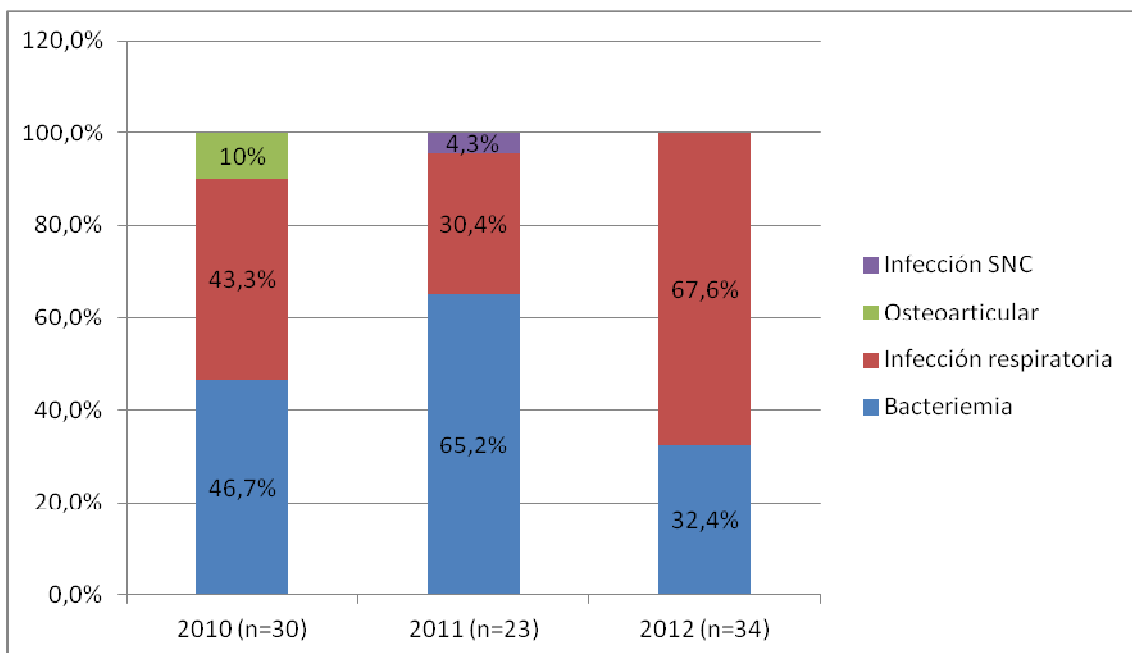
Causas de exclusión	Frecuencia (N)	Porcentaje (%)
Muestra clínica microbiológicamente no representativa	26	37
Aislamiento polimicrobiano	18	25,7

<b>Aislamiento polimicrobiano y muestra no representativa</b>	13	18,5
<b>No hospitalizado o ingreso &lt; 48 horas</b>	7	10
<b>≥ 2 episodios en menos de 1 mes</b>	5	7,1
<b>No hospitalizado y muestra no representativa</b>	1	1,4
<b>Total</b>	<b>73</b>	<b>100</b>

La densidad de incidencia de la infección invasora por SARM en el periodo de nuestro estudio fue de 0,11 casos por cada 1000 estancias-año.

La distribución de casos y tipo de infección por año fue variable, encontrando un menor número de pacientes incluidos en el año 2011 y una disminución significativa del número de bacteriemias a lo largo de los años ( $p < 0,02$ ) (figura 1).

**Figura 1. Distribución de pacientes y tipo de infección en función del año de ingreso (n=87).**



## 2. DESCRIPCIÓN DE LAS CARACTERÍSTICAS EPIDEMIOLÓGICAS, CLÍNICAS, TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO DE LAS INFECCIONES INVASORAS POR SARM

Se realizó un análisis descriptivo de las características epidemiológicas, basales (enfermedades crónicas y gravedad basal), los factores predisponentes adquiridos, las características clínicas de la infección, el tratamiento y la evolución de todos los casos incluidos en el estudio. Se realizó un análisis bivariado para determinar la asociación entre estas características y la presencia de los distintos tipos de infección. El análisis comparativo se realizó entre los casos de infección respiratoria y bacteriemia al tratarse de las infecciones más frecuentes y de mayor relevancia clínica.

La mitad de las infecciones fueron de origen respiratorio (n=43, 49,4%) seguidas de bacteriemia (n=40, 46%) y de origen osteoarticular (n=3, 3,4%). Hubo un caso (1,1%) de meningitis por SARM. La frecuencia de los diferentes diagnósticos de los casos de infección respiratoria se muestra en la tabla 3.

**Tabla 3. Tipos de infección respiratoria (n=43).**

<b>Tipo de infección respiratoria</b>	<b>Frecuencia</b>	<b>Porcentaje</b>
	<b>(N)</b>	<b>(%)</b>
<b>NAVM</b>	15	34,9
<b>NN</b>	13	30,2
<b>Traqueobronquitis aguda</b>	9	20,9
<b>Neumonía RAS</b>	6	14
<b>Total</b>	<b>43</b>	<b>100</b>

RAS: relacionada con la asistencia sanitaria; NN: neumonía nosocomial; NAVM: neumonía asociada a ventilación mecánica.

La mayoría de las bacteriemias por SARM tuvieron origen en la infección de un catéter central endovascular. La tabla 4 muestra el origen de todos los casos de bacteriemia.

**Tabla 4. Origen de la bacteriemia (n=40).**

<b>Origen de la bacteriemia</b>	<b>Frecuencia (N)</b>	<b>Porcentaje (%)</b>
<b>Endovascular</b>	22	55
-CEV central	16	40
-CEV periférico	5	12,5
-Endoprótesis aórtica	1	2,5
<b>Desconocido</b>	6	15
<b>Respiratorio</b>	4	10
<b>IPPB</b>	3	7,5
<b>Urinario</b>	2	5
<b>Osteoarticular</b>	2	5
<b>Intraabdominal</b>	1	2,5
<b>Total</b>	<b>40</b>	<b>100</b>

CEV: catéter endovascular; IPPB: infección de piel y partes blandas.

### **2.1. Características epidemiológicas de la infección invasora por SARM**

La mediana de edad de los pacientes con infecciones invasoras por SARM fue de 64 años (RIQ: 52-75). No hubo diferencias en la mediana de edad entre los diferentes tipos de infección (tabla 5).

**Tabla 5. Análisis bivariado de la edad según el tipo de infección (n=87).**

<b>Tipo de infección</b>	<b>Mediana de edad años (RIQ)</b>	<b>p</b>
<b>Respiratoria</b>	66 (55-76)	0,5
-Traqueobronquitis	67(66-78)	-
-Neumonía nosocomial	65 (57-61)	-
-NAVM	65 (50-74)	-
-Neumonía RAS	62 (60-68)	-
<b>Bacteriemia</b>	63 (48-74)	0,8
<b>Osteoarticular</b>	53 (41-68)	-

**Meningitis** 60 (-) -

RIQ: rango intercuartílico; NAVM: neumonía asociada a ventilación mecánica; RAS: relacionada con la asistencia sanitaria; SNC: sistema nervioso central.

De los pacientes con infección invasora, el 56,3% (n=49) fueron varones y el 43,7% (n=38) mujeres. No hubo diferencias en la distribución del sexo entre los diferentes tipos de infección (tabla 6).

**Tabla 6. Análisis bivariado del sexo según el tipo de infección (n=87).**

Tipo de infección	Sexo mujer N (%)	p
<b>Respiratoria</b>	20 (52,6)	0,5
-Traqueobronquitis	4 (8,5)	-
-Neumonía nosocomial	8 (17)	-
-NAVM	9 (19)	-
-Neumonía RAS	1 (2,1)	-
<b>Bacteriemia</b>	18 (47,4)	0,8
<b>Osteoarticular</b>	0	-
<b>Meningitis</b>	0	-

NAVM: neumonía asociada a ventilación mecánica; RAS: relacionada con la asistencia sanitaria.

La mayoría de los casos tenían nacionalidad española (n=81, 93,1%). El resto de los casos tenían nacionalidad marroquí (n=3, 3,4%), palestina (n=2, 2,3%) y costarricense (n=1, 1,1%). De los tres pacientes de nacionalidad marroquí dos presentaron infección respiratoria y uno bacteriemia. Los dos pacientes palestinos presentaron infección respiratoria y bacteriemia respectivamente, y el paciente costarricense presentó bacteriemia. Para realizar el análisis comparativo de la nacionalidad en función del tipo de infección se establecieron dos categorías que fueron nacionalidad española y nacionalidad diferente a la española. No hubo diferencias relevantes entre los grupos (tabla 7).

**Tabla 7. Análisis bivariado de la nacionalidad según el de infección (n=87).**

<b>Tipo de infección</b>	<b>Nacionalidad española N=81 (93,1%)</b>	<b>Nacionalidad diferente a la española N=6 (6,9%)</b>	<b>p</b>
<b>Respiratoria</b>	40 (93)	3 (7)	0,8
<b>Bacteriemia</b>	37 (92,5)	3 (7,5)	0,9
<b>Osteoarticular</b>	3 (100)	0	-
<b>Meningitis</b>	1 (100)	0	-

La mayoría de los casos residían en domicilio particular (n=71, 81,6%) y el resto en residencias sociosanitarias (n=13, 14,9%), o no tenían hogar (n=2, 2,3%) o estaban institucionalizados en un centro de crónicos (n=1, 1,1%). De los pacientes residentes en residencias sociosanitarias, seis presentaron infecciones respiratorias y uno meningitis. Los dos pacientes sin hogar presentaron bacteriemias. Para realizar el análisis comparativo entre el lugar de residencia y el tipo de infección se establecieron dos categorías que fueron residencia en domicilio particular y residencia diferente al domicilio particular (tabla 8). No se encontraron diferencias en la distribución del lugar de residencia entre los diferentes tipos de infección (tabla 8).

**Tabla 8. Análisis bivariado del lugar de residencia según el tipo de infección (n=87).**

<b>Tipo de infección</b>	<b>Domicilio particular N=71 (81,6%)</b>	<b>Diferente al domicilio particular N=16 (18,4%)</b>	<b>p</b>
<b>Respiratoria</b>	37 (86)	6 (12,8)	<b>0,2</b>
<b>Bacteriemia</b>	31 (77,5)	9 (22,5)	<b>0,3</b>
<b>Osteoarticular</b>	3 (100)	0	-
<b>Meningitis</b>	0	1 (100)	-

La mayoría de las infecciones fueron de adquisición nosocomial (n=52, 59,7%), seguidas por las de adquisición comunitaria relacionada con la asistencia sanitaria (RAS) (n=33, 37,9%). Hubo dos casos de adquisición comunitaria que fueron bacteriemias (2,3%). La tabla 9 muestra el lugar de adquisición de todas las infecciones.

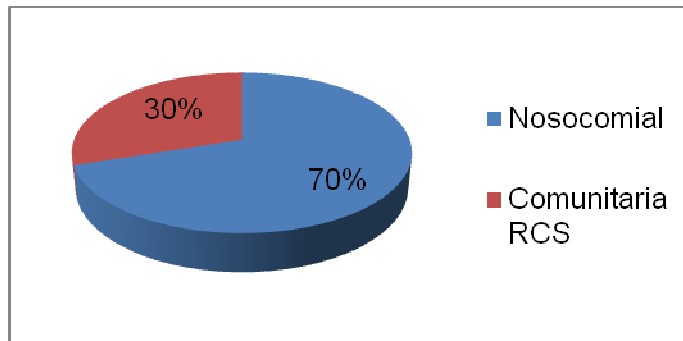
**Tabla 9. Lugar de adquisición de las infecciones invasoras por SARM (n=87).**

<b>Adquisición</b>	<b>Frecuencia (N)</b>	<b>Porcentaje (%)</b>
<b>Nosocomial</b>	52	59,7
<b>Comunitaria RAS</b>	33	37,9
-Residencia en centro de pacientes crónicos o socioasistencial	12	13,7
-Ingreso > 24 horas en hospital de agudos los 3 meses previos	11	12,7
-Tratamiento e.v. domiciliario en hospital de día, cuidados domiciliarios especializados o hemodiálisis los 30 días previos	10	11,5
<b>Comunitaria</b>	2	2,3

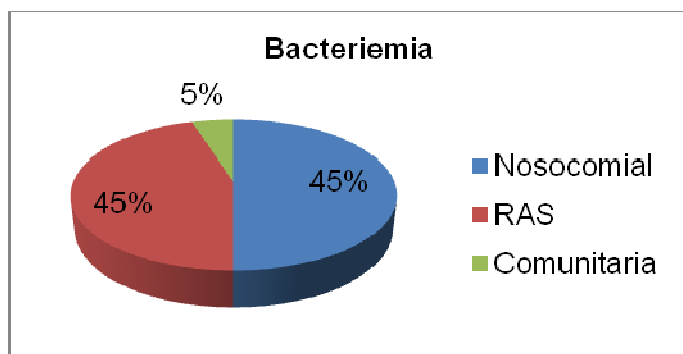
RAS: relacionada con la asistencia sanitaria; e.v: endovenoso.

Los casos de infección respiratoria fueron mayoritariamente de adquisición nosocomial (figura 2) mientras que en los casos de bacteriemia la proporción de adquisición nosocomial y RAS fue similar (figura 3). Dos de los pacientes con infección osteoarticular presentaron adquisición RAS y uno de ellos adquisición nosocomial. El paciente con meningitis presentó adquisición nosocomial.

**Figura 2. Lugar de adquisición en pacientes con infección respiratoria (n=43).**



**Figura 3. Lugar de adquisición en pacientes con bacteriemia (n=40).**



Para realizar el análisis comparativo del lugar de adquisición de la infección se diferenciaron dos categorías, adquisición nosocomial (n=52, 59,7%) y otro tipo de adquisición, que incluyó la comunitaria y la comunitaria RAS (n=35, 40,3%). Para determinar la asociación entre el lugar de adquisición con la bacteriemia e infección respiratoria se realizó un análisis bivariado y se encontró que la adquisición nosocomial se asoció de forma significativa con la presencia de infección respiratoria [31/59,6% con infección respiratoria vs 21/ 40,4% sin infección respiratoria, RR IC 95% 2,8 (1,1-6,8),  $p < 0,02$ ].

## **2.2. Características clínicas de la infección invasora por SARM**

En cuanto a la forma de presentación clínica, en el 55,2% (n=48) de los pacientes la infección se presentó como sepsis, como sepsis grave en el 29,9% (n=26) y como shock séptico en el 14,9 % (n=13). El 32,2% (n=28) de los pacientes estaban hospitalizados en UCI y de ellos 15 (53,6%) se presentaron como sepsis, cinco (17,9%) como sepsis grave y ocho (28,6%) como shock séptico. El 55% de los



pacientes con bacteriemia se presentaron como sepsis grave o shock séptico (tabla 10) y el 37,2% de los pacientes con infección respiratoria. El análisis bivariado no mostró relación entre la presentación clínica grave (sepsis grave y shock séptico) y el tipo de infección.

**Tabla 10. Presentación clínica según el tipo de infección.**

Tipo de Infección	Presentación clínica		
	Sepsis	Sepsis grave	Shock séptico
	N (%)	N (%)	N (%)
<b>Infección respiratoria</b>	27 (62,8)	9 (20,9)	7 (16,3)
<b>Bacteriemia</b>	18 (45)	16 (40)	6 (15)
<b>Infección osteoarticular</b>	3 (100)	0	0
<b>Meningitis</b>	0	1 (100)	0

El 78,2% (n=68) de los pacientes puntuaron menos de 3 en el índice de Pitt y el 21,8% (n=19) 3 o más. Los pacientes con bacteriemia presentaron un índice de Pitt  $\geq$  3 puntos en el 30% de los casos y los pacientes con infección respiratoria en el 16,3%. (tabla 11) aunque no fue significativamente mayor en el análisis bivariado. No se encontró relación entre el índice de Pitt y el foco de la bacteriemia ( $p < 0,3$ ). La mediana de índice de Pitt según el foco de la bacteriemia se muestra en la tabla 12.

**Tabla 11. Índice de Pitt según el tipo de infección.**

Tipo de infección	Pitt < 3 puntos	Pitt $\geq$ 3 puntos
<b>Respiratoria n (%)</b>	36 (83,7)	7(16,3)
<b>Bacteriemia n (%)</b>	28 (70)	12(30)
<b>Osteoarticular n (%)</b>	3(100)	0
<b>Meningitis n (%)</b>	1 (100)	0

**Tabla 12. Índice de Pitt según el foco de la bacteriemia.**

<b>Origen de la bacteriemia</b>	<b>Índice de Pitt mediana (RIQ)</b>
<b>CEV central</b>	1 (0-2)
<b>CEV periférico</b>	3 (1-3)
<b>Respiratorio</b>	1 (0-4,5)
<b>IPPB</b>	2 (1-2,5)
<b>Urinario</b>	1,5 (0-3)
<b>Osteoarticular</b>	0,5 (0-1)
<b>Desconocido</b>	1,4(0-3)

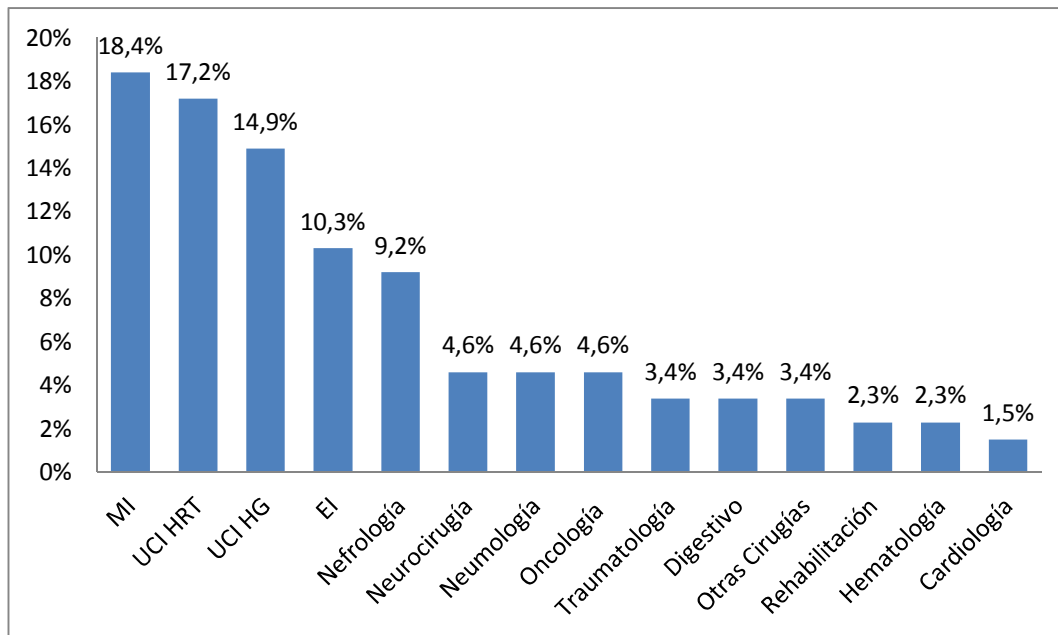
CEV: catéter endovascular; IPPB: infección de piel y partes blandas.

En cuanto a los días de hospitalización, la mediana de ingreso fue de 21 días (RIQ: 12-51). La mediana de días de ingreso de los pacientes ingresados en UCI fue significativamente mayor que en los pacientes no hospitalizados en UCI en el momento de la recogida del cultivo [45 días (RIQ: 27-81) vs 17 días (RIQ: 8-28);  $p < 0,01$ ]. Los pacientes con infección respiratoria presentaron 27 días de estancia mediana (RIQ: 8-62), los pacientes con bacteriemia 19 días (RIQ: 9-44), los pacientes con infección osteoarticular 26 días (RIQ: 6-60) y el paciente con meningitis presentó 3 días de ingreso hospitalario. No hubo diferencias significativas entre los días de ingreso según el tipo de infección.

El 70% de los pacientes estaban ingresados en Medicina Interna, UCI, Enfermedades Infecciosas y nefrología (figura 4).

De los casos que estaban hospitalizados en UCI, el 75% (n=21) fueron infecciones respiratorias. La infección respiratoria se relacionó de forma significativa con el ingreso en UCI [21/75% de pacientes ingresados en UCI con infección respiratoria vs 7/25% de pacientes ingresados en UCI sin infección respiratoria, RR 5 IC 95% (1,8-13,4),  $p < 0,001$ ].

**Figura 4. Distribución de la infección invasora por SARM en función de la Unidad de ingreso.**



MI: Medicina Interna; UCI HRT: unidad de cuidados intensivos Hospital de Rehabilitación y Traumatología; UCI HG: unidad de cuidados intensivos del Hospital General; EI: Enfermedades Infecciosas; Otras Cirugías: Cirugía General, Cirugía Cardiovascular y Cirugía Torácica.

### 2.2.1. Características basales de los pacientes con infección

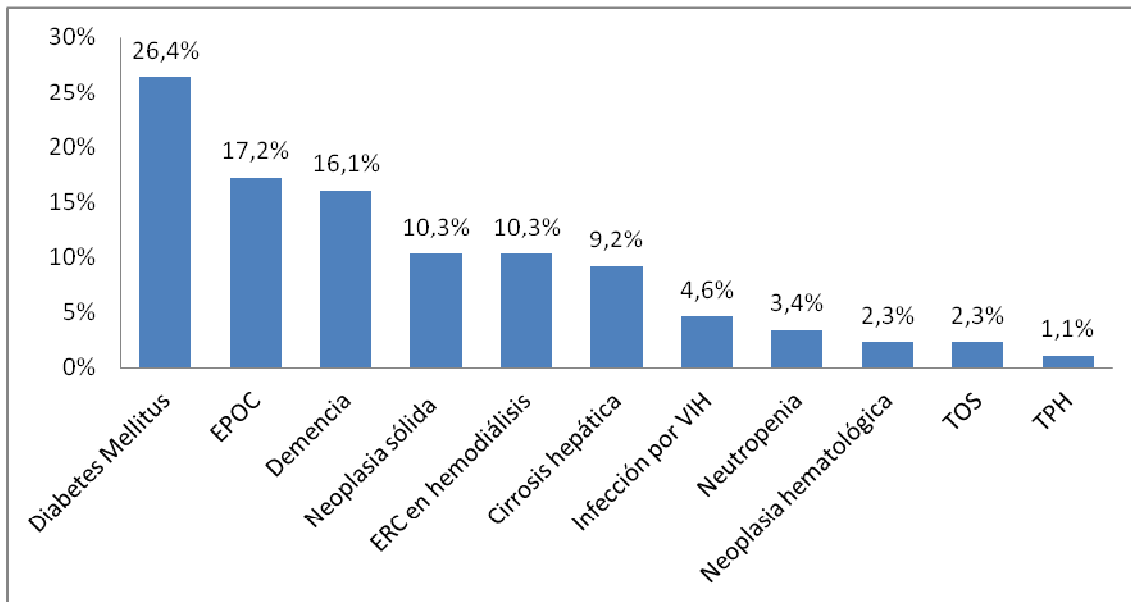
#### invasora por SARM

Las características basales se diferenciaron en dos grupos para su descripción. El primero muestra las enfermedades crónicas basales y la gravedad basal y el segundo las características predisponentes adquiridas y los procedimientos invasivos de toda la muestra.

#### 2.2.1.1. Enfermedades crónicas y gravedad basal

El 66,7% (n=58) de los pacientes padecían alguna de las enfermedades crónicas recogidas en el estudio. Las enfermedades crónicas más frecuentes fueron la diabetes, la EPOC y la demencia en ese orden (figura 5).

**Figura 5. Enfermedades crónicas basales de los pacientes con infección invasora por SARM (n=87).**



EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; ERC; enfermedad renal crónica; TOS: trasplante de órgano sólido; TPH: trasplante de progenitores hematopoyéticos.

El porcentaje de pacientes con bacteriemia con alguna enfermedad crónica fue del 77,5% y de los pacientes con infección respiratoria del 58,1% aunque no encontramos relación significativa en el análisis bivariado entre la presencia de alguna enfermedad crónica y el tipo de infección (tabla 13).

**Tabla 13. Análisis bivariado de la presencia de alguna enfermedad crónica según el tipo de infección.**

Tipo de infección	Alguna enfermedad crónica N=58 (66,7%)	Ninguna enfermedad crónica N=29 (33,3%)	p	RR (IC 95%)
Bacteriemia	31 (77,5)	9 (22,5)	<b>0,04</b>	<b>2,5 (0,9-6,5)</b>
Respiratoria	25 (58,1)	18 (41,9)	<b>0,09</b>	<b>0,4 (0,1-1,1)</b>
Osteoarticular	2 (66,7)	1 (33,3)	-	-
Meningitis	1 (100)	0	-	-

La diabetes fue la enfermedad crónica más frecuente tanto en los pacientes con bacteriemia como con infección respiratoria. En los pacientes con bacteriemia seguida de la demencia, la cirrosis y la enfermedad renal crónica con necesidad de hemodiálisis periódica. En los pacientes con infección respiratoria seguidas de la demencia y de la neoplasia sólida (tabla 14). De los pacientes con infección osteoarticular dos (66,7%) padecían diabetes y uno (33,3%) demencia. El paciente con meningitis presentaba demencia como única enfermedad crónica basal.

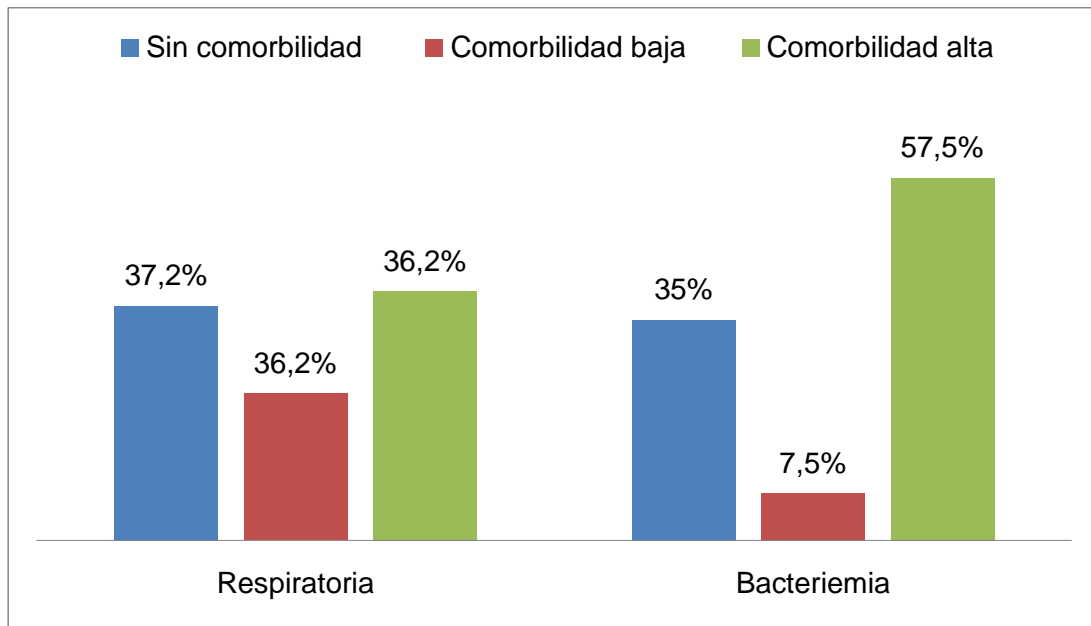
**Tabla 14. Enfermedades crónicas basales en los en los pacientes con infección respiratoria (n=43) y bacteriemia (n=40).**

<b>Enfermedad crónica basal</b>	<b>Infección respiratoria n (%)</b>	<b>Bacteriemia n (%)</b>
<b>Diabetes mellitus</b>	11 (25,6)	11 (27,5)
<b>EPOC</b>	11 (25,6)	4 (10)
<b>Demencia</b>	4 (9,3)	9 (22,5)
<b>Cirrosis hepática</b>	1 (2,3)	7 (17,5)
<b>Neoplasia sólida</b>	4 (9,3)	5 (12,5)
<b>Infección por el VIH</b>	0	4 (10)
<b>ERC en hemodiálisis</b>	1 (2,3)	8 (20)
<b>TPH</b>	1 (2,3)	0
<b>TOS</b>	1 (2,3)	1 (2,5)
<b>Neutropenia</b>	2 (4,6)	1 (2,5)
<b>Neoplasia hematológica</b>	2 (4,6)	0

EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; ERC: enfermedad renal crónica; TPH: trasplante de progenitores hematopoyéticos; TOS: trasplante de órgano sólido.

El 39,1% (n=34) de los pacientes no tenían comorbilidad según el índice de Charlson, el 14,9% (n=13) presentaban comorbilidad baja y el 46% (n=40) comorbilidad alta. Más de la mitad de los pacientes con bacteriemia tenían una elevada comorbilidad (57,5%, n=23) (figura 6). Tanto el paciente con meningitis como los tres pacientes con infección osteoarticular no presentaban comorbilidad según el índice de Charlson.

**Figura 6. Comorbilidad según el índice de Charlson en los pacientes con infección respiratoria (n=43) y bacteriemia (n=40).**



Sin comorbilidad: índice de Charlson 0-1 punto; Comorbilidad baja: índice de Charlson 2 puntos; Comorbilidad alta: índice de Charlson  $\geq 3$  puntos.

Para determinar la asociación entre la comorbilidad y el tipo de infección se realizó un análisis bivariado. La comorbilidad alta se relacionó de forma significativa con la bacteriemia (tabla 15). Así mismo, la bacteriemia fue significativamente más frecuente en los pacientes con cirrosis hepática ( $p < 0,01$ ) y en los pacientes en tratamiento con hemodiálisis periódica ( $p < 0,006$ ) (tabla 15). La infección respiratoria fue más frecuente en los pacientes con EPOC ( $p < 0,04$ ) (tabla 16). No se encontró relación entre la bacteriemia e infección respiratoria y el resto de las enfermedades crónicas.

**Tabla 15. Análisis bivariado entre la presencia de bacteriemia y las enfermedades crónicas basales.**

Variable	Bacteriemia N (%)	Sin bacteriemia N (%)	p	RR (IC 95%)
Comorbilidad alta	23 (57,5)	17 (42,5)	0,04	2,3 (1-5,6)
Hemodiálisis	8 (88,9)	1 (11,1)	0,006	11,5 (1,3-96)

<b>Cirrosis hepática</b>	7 (87,5)	1 (12,5)	0,01	9,7 (1,1-83)
<b>VIH</b>	4 (100)	0	0,02	0,4 (0,3-0,5)

VIH: infección por el VIH; Comorbilidad alta: índice de Charlson > 3 puntos.

**Tabla 16. Análisis bivariado entre la presencia de infección respiratoria y las enfermedades crónicas basales.**

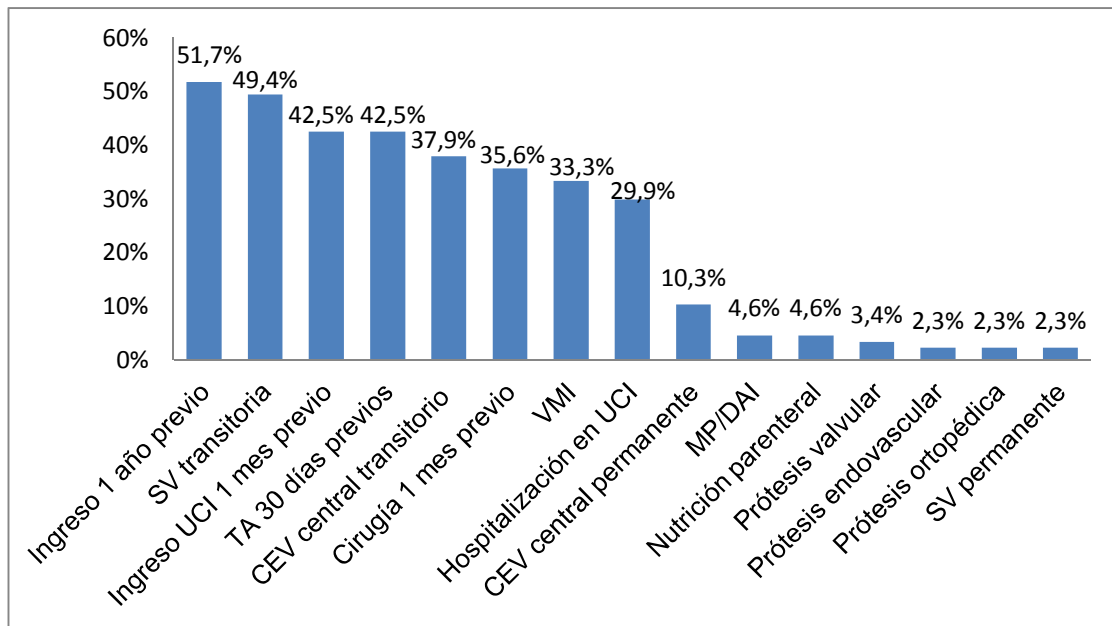
<b>Variable</b>	<b>Infección respiratoria N (%)</b>	<b>Sin infección respiratoria N (%)</b>	<b>p</b>	<b>RR (IC 95%)</b>
<b>Hemodiálisis</b>	1 (11,1)	8 (88,9)	0,01	0,1 (0,01-0,8)
<b>EPOC</b>	11 (73,3)	4 (26,7)	0,04	3,4 (1-11,8)
<b>Cirrosis hepática</b>	1 (12,5)	7 (87,5)	0,02	0,1 (0,01-1)
<b>Infección por el VIH</b>	0	4 (100)	0,04	0,4 (0,3-0,6)

EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

#### **2.2.1.2. Características predisponentes adquiridas y procedimientos invasivos.**

El 94,3% (n=82) de los pacientes presentaron alguna de las características predisponentes adquiridas o procedimientos invasivos recogidos en el estudio. Cerca de la mitad de los pacientes habían tenido un ingreso hospitalario el año previo (51,7%) y/o eran portadores de una sonda vesical transitoria (49,4%) (figura 7).

**Figura 7. Características predisponentes adquiridas y procedimientos invasivos de los pacientes con infección invasora por SARM (n=87).**



SV: sonda vesical; UCI: unidad de cuidados intensivos; TA: terapia antimicrobiana; CEV: catéter endovascular; VMI: ventilación mecánica invasiva; MP: marcapasos; DAI: desfibrilador automático implantable.

De los pacientes con infección respiratoria más de la mitad portaban una sonda vesical transitoria (65,1%), habían estado hospitalizados en UCI el mes previo (60,5%) y precisaron VMI (53,5%) (tabla 17). En los pacientes con bacteriemia el haber estado hospitalizado el año previo fue el factor predisponente más frecuente (60%) (tabla 17). Sólo cinco pacientes con bacteriemia del total de la muestra no presentaron ningún factor predisponente adquirido. De los pacientes con infección osteoarticular, dos (66,7%) tenían una prótesis ortopédica, dos (66,7%) habían estado hospitalizados el año previo, uno (33,3%) se sometió a cirugía ortopédica el mes previo y todos (n=3) habían recibido tratamiento antimicrobiano el mes previo. El paciente con meningitis había estado hospitalizado el año previo como única característica predisponente adquirida.



**Tabla 17. Características predisponentes adquiridas y procedimientos invasivos en los pacientes con infección respiratoria (n=43) y bacteriemia (n=40).**

<b>Característica predisponente adquirida ò procedimiento invasivo</b>	<b>Infección respiratoria n (%)</b>	<b>Bacteriemia n (%)</b>
<b>SV transitoria</b>	27 (65,1)	15 (37,5)
<b>SV permanente</b>	0	2 (5)
<b>Ingreso en UCI el mes previo</b>	26 (60,5)	11(27,5)
<b>VMI</b>	23 (53,5)	6 (15)
<b>Hospitalización en UCI</b>	21 (48,8)	5 (12,5)
<b>CEV central transitorio</b>	20 (46,5)	13 (32,5)
<b>CEV central permanente</b>	0	8 (20)
<b>TA 30 días previos</b>	20 (46,5)	14 (35)
<b>Ingreso el año previo</b>	19 (44,2)	24 (60)
<b>Cirugía el mes previo</b>	19 (44,2)	11 (27,5)
<b>MP/DAI</b>	3 (7)	10 (25)
<b>Nutrición parenteral</b>	2 (4,7)	2 (5)
<b>Prótesis valvular</b>	1 (2,3)	2 (5)
<b>Prótesis endovascular</b>	0	2 (5)

SV: sonda vesical; UCI: unidad de cuidados intensivos; VMI: ventilación mecánica invasiva; CEV: catéter endovascular; TA: tratamiento antimicrobiano; MP/DAI: marcapasos/dispositivo automático implantable.

Los pacientes que con más frecuencia habían sido sometidos a una cirugía el mes previo a la infección fueron los que padecieron infección respiratoria principalmente cirugía de cabeza y cuello (tabla 18).

**Tabla 18. Tipo de cirugía el mes previo según el tipo de infección.**

<b>Tipo de Cirugía</b>	<b>Respiratoria N (%)</b>	<b>Bacteriemia N (%)</b>	<b>Osteoarticular N (%)</b>
<b>Cabeza y cuello</b>	8 (18,6)	1 (2,5)	0
<b>Abdominal</b>	4 (9,3)	4 (10)	0
<b>Miembros</b>	4 (9,3)	5 (12,5)	1 (33,3)
<b>Torácica</b>	2 (4,7)	1 (2,5)	0
<b>Urogenital</b>	1 (2,3)	0	0

Para determinar la asociación entre las características predisponentes adquiridas y la presencia de bacteriemia e infección respiratoria se realizó un análisis bivariado y se encontró que la presencia de alguna característica predisponente adquirida se relacionó de forma significativa con ambas ( $p < 0,01$  en los pacientes con bacteriemia y  $p < 0,02$  en los pacientes con infección respiratoria) (tabla 19 y tabla 20). Así mismo, se encontró que la hospitalización en UCI en el momento de la toma de la muestra para cultivo, el ingreso en UCI un mes previo, la necesidad de VMI y el ser portador de un catéter vesical transitorio fueron significativamente más frecuentes en los pacientes con infección respiratoria (tabla 20).

**Tabla 19. Análisis bivariado de las características predisponentes adquiridas y procedimientos invasivos relacionados con la presencia de bacteriemia.**

<b>Variable</b>	<b>Bacteriemia N (%)</b>	<b>Sin bacteriemia N (%)</b>	<b>p</b>	<b>RR (IC 95%)</b>
<b>Algún factor predisponente adquirido</b>	35 (42,7)	47(57,3)	0,01	2,3 (1,8-3)
<b>Hospitalización en UCI</b>	5 (18,5)	22 (81,5)	0,002	0,1 (0,06-0,5)
<b>CEV central permanente</b>	8 (100)	0	0,001	-
<b>SV transitoria</b>	15 (34,9)	28 (65,1)	0,04	0,4 (0,1-0,9)
<b>VMI</b>	6 (20,7)	23 (79,3)	0,001	0,1 (0,06-0,5)
<b>Ingreso en UCI un mes previo</b>	11 (29,7)	26 (70,3)	0,009	0,3 (0,1-0,7)

UCI: unidad de cuidados intensivos; CEV: catéter endovascular; SV: sonda vesical; VMI: ventilación mecánica invasiva;

**Tabla 20. Análisis bivariado de las características predisponentes adquiridas y procedimientos invasivos relacionados con la presencia de infección respiratoria.**

Variable	Infección respiratoria N (%)	Sin infección respiratoria N (%)	p	RR (IC 95%)
<b>Algún factor predisponente adquirido</b>	43 (52,4)	39(47,6)	0,02	2,1(1,6-2,6)
<b>Hospitalización en UCI</b>	21 (80,8)	5 (19,2)	0,0001	7,4 (2,4-22)
<b>CEV central permanente</b>	1 (11,1)	8 (88,9)	0,01	0,1 (0,01-0,8)
<b>SV transitoria</b>	28 (65,1)	15 (34,9)	0,004	3,6 (1,4-8,7)
<b>VMI</b>	23 (79,3)	6 (20,7)	0,0001	7,2 (2,5-20,7)
<b>Ingreso en UCI un mes previo</b>	26 (70,3)	11 (29,7)	0,001	4,5 (1,8-11,4)

UCI: unidad de cuidados intensivos; CEV: catéter endovascular; SV: sonda vesical; VMI: ventilación mecánica invasiva.

### 2.3. Tratamiento de la infección

#### 2.3.1. Tratamiento antimicrobiano empírico (TAE)

La mayoría de los pacientes (82,8%, n=72) recibieron tratamiento antimicrobiano empírico (TAE) y la duración mediana del TAE fue de 3 días (RIQ: 2-6).

Los diagnósticos empíricos que dirigieron el TAE se muestran en la tabla 21.

**Tabla 21. Diagnósticos empíricos que dirigieron el tratamiento antimicrobiano empírico.**

Diagnóstico empírico	Frecuencia (N)	Porcentaje (%)
<b>Neumonía nosocomial</b>	15	17,2
<b>Neumonía y traqueobronquitis comunitaria</b>	12	13,8
<b>Sepsis sin foco nosocomial</b>	12	13,8
<b>Sepsis sin foco comunitaria</b>	9	10,3

<b>NAVM</b>	9	10,3
<b>Sepsis asociada a catéter vascular central</b>	9	10,3
<b>Shock séptico nosocomial</b>	6	6,9
<b>Shock séptico comunitario</b>	2	2,3
<b>Sepsis abdominal</b>	4	4,3
<b>Osteomielitis</b>	3	3,2
<b>Sepsis urinaria</b>	2	2,1
<b>Infección de piel y partes blandas</b>	2	2,1
<b>Artritis</b>	1	1,1
<b>Sin sospecha de infección</b>	1	1,1
<b>Total</b>	<b>87</b>	<b>100</b>

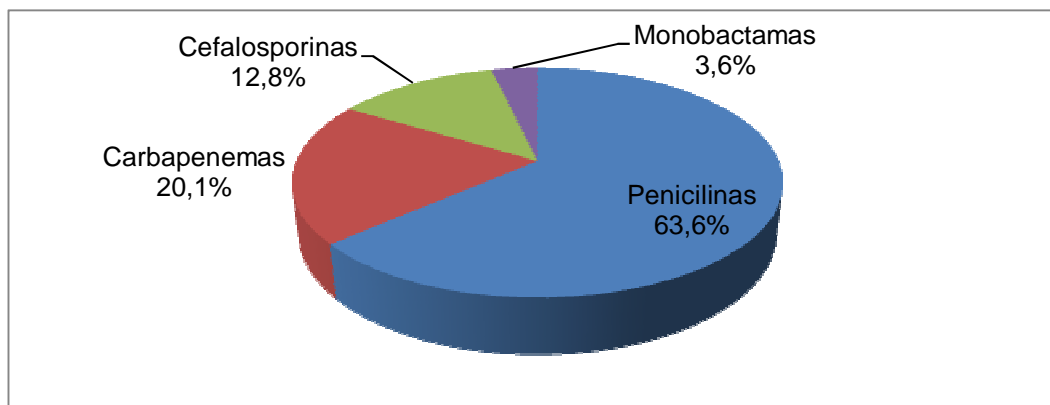
NAVM: neumonía asociada a ventilación mecánica

Recibieron monoterapia 44 pacientes. La pauta de TAE más usada fue la monoterapia con betalactámicos (n=34/72, 47,2%) y particularmente con penicilinas (n=27/72, 37,5%) (penicilinas con inhibidores de betalactamasas, ampicilina, tigeciclina y cloxacilina), seguida de la terapia con dos fármacos (n=28/72, 38,8%). Los betalactámicos fueron globalmente los antimicrobianos más usados (n=55/72, 76,3%) seguidos de quinolonas (n=21/72, 27,7%) y vancomicina (n=15/72, 20,8%). Las familias de antimicrobianos se muestran en la tabla 22 y el tipo de TAE con betalactámicos, TAE usado en monoterapia y terapia combinada se muestran en las figuras 8, 9 y 10.

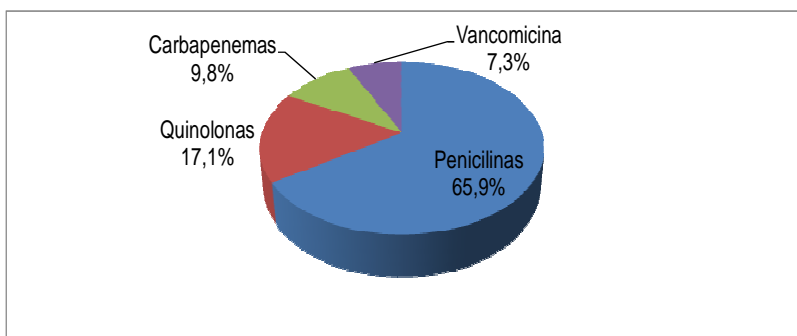
**Tabla 22. Familias de tratamiento antimicrobiano empírico.**

<b>Familia TAE</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
<b>Betalactámicos</b>	55	53,3
<b>Quinolonas</b>	21	20
<b>Gluco péptidos</b>	17	16,1
<b>Aminoglucósidos</b>	5	4,8
<b>Lincosaminas</b>	2	1,9
<b>Polimixinas</b>	2	1,9
<b>Macrólido</b>	1	1
<b>Oxazolidona</b>	1	1
<b>Total</b>	<b>104</b>	<b>100</b>

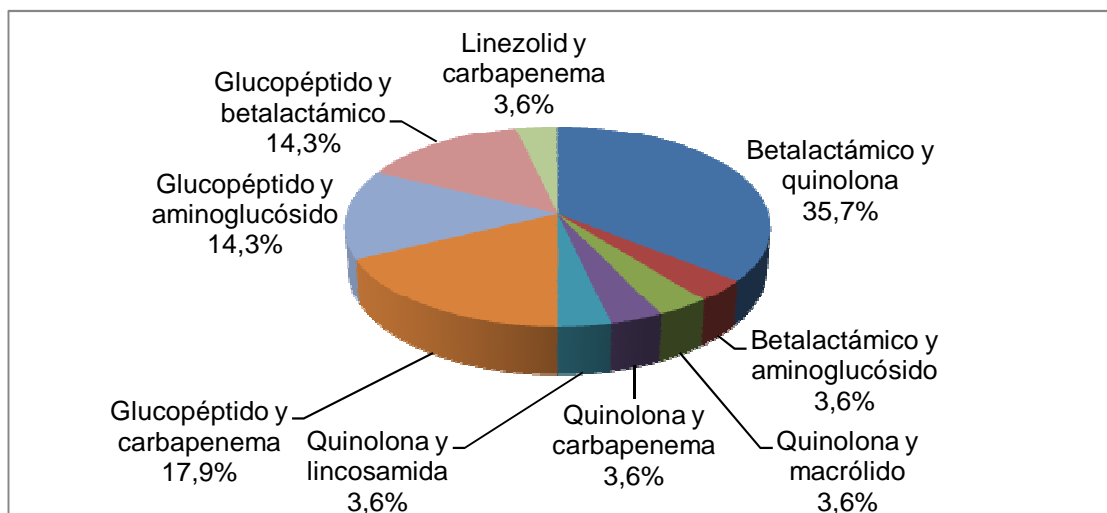
**Figura 8. Tratamiento antimicrobiano empírico: tipo de Betalactámicos (n=55)**



**Figura 9. Tratamiento antimicrobiano empírico: tipo de monoterapia (n=44)**



**Figura 10. Tratamiento antimicrobiano empírico: tipo de tratamiento con dos fármacos(n=28)**



Recibieron TAE con actividad frente a SARM el 23,6% (n=17) del total de pacientes que recibieron TAE. De ellos, 15 (88,2%) recibieron vancomicina, uno (5,9%) linezolid y uno (5,9%) teicoplanina. El tratamiento administrado empíricamente en el resto de los pacientes (76,3%, n=55) no tenía actividad frente a SARM. El uso de TAE con actividad frente a SARM fue significativamente más frecuente en pacientes con diabetes y en tratamiento periódico con hemodiálisis (tabla 23) y no se relacionó con el resto de enfermedades crónicas basales ni la comorbilidad basal. Así mismo, los pacientes con un CEV central permanente recibieron significativamente con más frecuencia TAE con actividad frente a SARM (tabla 24). No se encontró relación con el resto de características predisponentes adquiridas.

**Tabla 23. Análisis bivariado del tratamiento antimicrobiano empírico con actividad frente a SARM y las enfermedades crónicas basales.**

Enfermedad basal	TAE con actividad frente a SARM n=17 (19,5%)	TAE sin actividad frente a SARM n=70 (80,5%)	RR IC 95%	p
DM	8 (34,8)	15 (65,2)	3,2 (1,07-9,8)	0,03
Hemodiálisis	6 (66,7)	3 (33,3)	12,1 (2,6-56)	0,01

<b>TOS</b>	2 (100)	0	1,1 (0,9-1,3)	0,03
------------	---------	---	---------------	------

**Tabla 24. Análisis bivariado del tratamiento antimicrobiano empírico con actividad frente a SARM y características predisponentes adquiridas y procedimientos invasivos.**

<b>Característica predisponente adquirida</b>	<b>TAE con actividad frente a SARM n=17 (19,5%)</b>	<b>TAE sin actividad frente a SARM n=70 (80,5%)</b>	<b>RR IC 95%</b>	<b>p</b>
<b>Prótesis endovascular</b>	2 (100)	0	1,1 (0,9-1,3)	0,03
<b>CEV central permanente</b>	6 (66,7)	3 (33,3)	12,1 (2,6-56)	0,001

El 95,3% de los pacientes con infección respiratoria recibieron tratamiento empírico frente al 72,5% de los pacientes con bacteriemia. Para establecer la relación entre el uso de TAE y la presencia de bacteriemia e infección respiratoria se realizó un análisis bivariado y se encontró que la prescripción del TAE se relacionó de forma significativa con la presencia de infección respiratoria [41/56,9% con infección respiratoria vs 31/43,1% sin infección respiratoria, RR (IC 95%) 8,5 (1,8-40),  $p < 0,002$ ] así como particularmente con la NAVM ( $p < 0,04$ ). El 100% de los pacientes con NAVM, NN y neumonía RAS recibieron TAE. Contrariamente la bacteriemia se relacionó con la ausencia de prescripción de TAE [11/73,3% con bacteriemia vs 4/26,7% sin bacteriemia, RR (IC 95%) 4 (1,1-14),  $p < 0,01$ ].

La duración mediana del TAE fue significativamente mayor en los pacientes con infección respiratoria (7 días; RIQ: 3-9) que en los pacientes con bacteriemia (3 días; RIQ: 2-3) ( $p < 0,0001$ ).

El 30% de los pacientes con bacteriemia recibieron TAE con actividad frente a SARM mientras que en los pacientes con infección respiratoria el porcentaje fue del

9,3% (tabla 25). En el análisis bivariado la presencia de infección respiratoria y bacteriemia no se relacionó con la prescripción de TAE con actividad antiSARM.

El paciente diagnosticado de meningitis recibió TAE con vancomicina y meropenem.

**Tabla 25. Tratamiento antimicrobiano empírico según el tipo de infección.**

<b>Variables recogidas de TAE</b>	<b>Infección respiratoria N (%)</b>	<b>Bacteriemia N (%)</b>
<b>Prescripción de TAE</b>	41 (95,3)	29 (72,5)
<b>TAE con actividad frente a SARM</b>	5 (9,3)	11 (30)
<b>TAE monoterapia</b>	28 (68)	15 (51,7)
<b>TAE con dos fármacos</b>	13 (32)	14 (47,3)

En cuanto al tipo de tratamiento empírico recibido las penicilinas fueron los antimicrobianos más usados tanto en la infección respiratoria como en la bacteriemia seguida por betalactámicos con inhibidores de betalactamasas en los casos de infección respiratoria (tabla 26) y de glucopéptidos en los casos de bacteriemia (tabla 27).

**Tabla 26. Tipo de tratamiento antimicrobiano empírico recibido en los pacientes con infección respiratoria (n=41).**

<b>Tipo de TAE</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
<b>Penicilinas</b>	17	<b>41,4</b>
<b>Betalactámicos y quinolonas</b>	8	<b>19,5</b>
<b>Carbapenemas</b>	3	<b>9,7</b>
<b>Quinolonas</b>	3	<b>9,7</b>
<b>Vancomicina</b>	2	<b>4,8</b>
<b>Monobactamas</b>	1	<b>2,4</b>
<b>Glucopéptidos y carbapenemas</b>	1	<b>2,4</b>
<b>Glucopéptidos y betalactámicos</b>	1	<b>2,4</b>
<b>Linezolid y carbapenema</b>	1	<b>2,4</b>
<b>Quinolona y carbapenema</b>	1	<b>2,4</b>



<b>Quinolona y lincosamida</b>	1	2,4
--------------------------------	---	-----

**Tabla 27. Tipo de tratamiento antimicrobiano empírico recibido en los pacientes con bacteriemia (n=29).**

<b>Tipo de TAE</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
<b>Penicilinas</b>	9	31
<b>Glucopéptido y aminoglucósido</b>	4	13,7
<b>Glucopéptido y carbapenema</b>	3	10,3
<b>Glucopéptido y betalactámico</b>	3	10,3
<b>Quinolona</b>	3	10,3
<b>Cefalosporinas</b>	2	6,8
<b>Betalactámico y quinolona</b>	2	6,8
<b>Betalactámico y aminoglucósido</b>	1	3,4
<b>Vancomicina</b>	1	3,4
<b>Quinolona y macrólido</b>	1	3,4

### **2.3.2. Tratamiento antimicrobiano dirigido (TAD)**

La mayoría de los pacientes recibieron TAD (El 94,3% n=85) y dos de ellos (2,3%) no recibieron antibioterapia. En el 68,2% (n=58) de los casos el TAD fue diferente al TAE. La mediana de días desde el resultado del cultivo hasta el inicio del TAD fue de 0 días (RIQ: 0-1). La duración mediana total del TAD fue de 14 días (RIQ: 11-18) y del tratamiento intravenoso de 13 días (RIQ: 5-16).

Se recogieron todas las pautas del TAD durante el tratamiento y se diferenció entre TAD 1 (primera pauta de TAD recibida durante más de 48 horas) y TAD 2 (segunda pauta de TAD recibida durante más de 48 horas). El TAD 1 más frecuentemente usado fue vancomicina seguido de linezolid (tabla 28) y de TAD 2 linezolid seguido de daptomicina (tabla 29). Recibieron TAD 2 el 28,9% (n=24) de los casos. Los motivos de iniciar TAD 2 fueron la continuación del tratamiento secuencial por vía oral (n=7), el cambio a daptomicina por una CMI de Vancomicina de 2 µgr/ml (n=2), el inicio de daptomicina y teicoplanina respectivamente por disfunción renal

moderada (n=2), la suspensión de linezolid tras la aparición de prurito y eosinofilia atribuido al fármaco (n=1). En la mitad de los casos (n=12) no constaba en la historia clínica el motivo de la modificación de TAD1.

La mayoría de los casos fueron tratados con monoterapia (92,9% n=79) principalmente con vancomicina (tabla 30). En siete pacientes el tratamiento se había prescrito con intención empírica con politerapia antimicrobiana como TAD 1 o TAD 2 con las siguientes pautas: ceftriaxona y levofloxacino, meropenem y levofloxacino, tigeciclina con amikacina y colistina, linezolid y rifampicina, daptomicina y gentamicina, daptomicina y meropenem y amoxicilina-clavulánico y clindamicina y no se modificó tras el resultado del cultivo.

**Tabla 28. Tipo de tratamiento antimicrobiano dirigido 1 (n=85).**

<b>Antimicrobiano</b>	<b>Frecuencia (N)</b>	<b>Porcentaje (%)</b>
<b>Vancomicina</b>	37	<b>43,5</b>
<b>Linezolid</b>	14	<b>16,5</b>
<b>Teicoplanina</b>	8	<b>9,4</b>
<b>Daptomicina</b>	7	<b>8,2</b>
<b>Cotrimoxazol</b>	5	<b>5,9</b>
<b>Betalactámico e inhibidor de betalactamasa</b>	5	<b>5,9</b>
<b>Quinolonas</b>	3	<b>3,5</b>
<b>Carbapenemas</b>	2	<b>2,4</b>
<b>Betalactámico</b>	1	<b>1,2</b>
<b>Cefalosporina y quinolona</b>	1	<b>1,2</b>
<b>Vancomicina y carbapenema</b>	1	<b>1,2</b>
<b>Teicoplanina y ceftriaxona</b>	1	<b>1,2</b>
<b>Total</b>	<b>85</b>	<b>100</b>

La duración mediana del TAD 1 fue de 11 días (RIQ: 4-15,5). En el 84,7% (n=72) de los casos la dosis de TAD 1 fue adecuada.

**Tabla 29. Tipo de tratamiento antimicrobiano dirigido 2 (n=24).**

Antimicrobiano	Frecuencia (N)	Porcentaje (%)
Linezolid	9	37,7
Daptomicina	4	16,7
Teicoplanina	3	12,5
Quinolona	2	8,3
Cotrimoxazol	2	8,3
Betalactámico	1	4,2
Betalactámico e inh betalactamasa	1	4,2
Betalactámico y clindamicina	1	4,2
Carbapenema y quinolona	1	4,2
Tigerciclina, colistina y amikacina	1	4,2
<b>Total</b>	<b>24</b>	<b>100</b>

La duración mediana del TAD 2 fue de 7 días (RIQ: 3-13,7). En el 100% (n=24) de los casos la dosis del TAD 2 fue adecuada.

**Tabla 30. Tipo de tratamiento antimicrobiano dirigido con monoterapia (n=79).**

Antimicrobiano	Frecuencia (N)	Porcentaje (%)
Vancomicina	37	46,8
Linezolid	13	16,5
Teicoplanina	8	10,1
Daptomicina	6	7,6
Cotrimoxazol	5	6,3
Betalactámico	5	6,3
Carbapenemas	2	2,5
Quinolonas	3	3,8
<b>Total</b>	<b>79</b>	<b>100</b>

Recibieron TAD con actividad frente a SARM el 83,9% de los casos (n=73). La prescripción de TAD con actividad frente a SARM no se relacionó con las

enfermedades crónicas basales, la comorbilidad basal ni las características predisponentes adquiridas o procedimientos invasivos. El 60,9% (n=53) de los pacientes recibieron TAD con glucopéptidos, el resto del TAD con actividad frente a SARM recibido por los pacientes durante más de 48 horas se muestra en la tabla 31.

**Tabla 31. Tipo de tratamiento antimicrobiano dirigido con actividad frente a SARM (n=88).**

Antimicrobiano	Frecuencia (N)	Porcentaje (%)
Vancomicina	38	43,1
Linezolid	21	23,8
Teicoplanina	11	12,6
Daptomicina	11	12,6
Cotrimoxazol	7	7,9
<b>Total</b>	<b>88</b>	<b>100</b>

El 97,7% de los pacientes tanto con infección respiratoria como con bacteriemia recibieron TAD y el 100% de los casos de bacteriemia tratados tenían actividad frente a SARM (tabla 32).

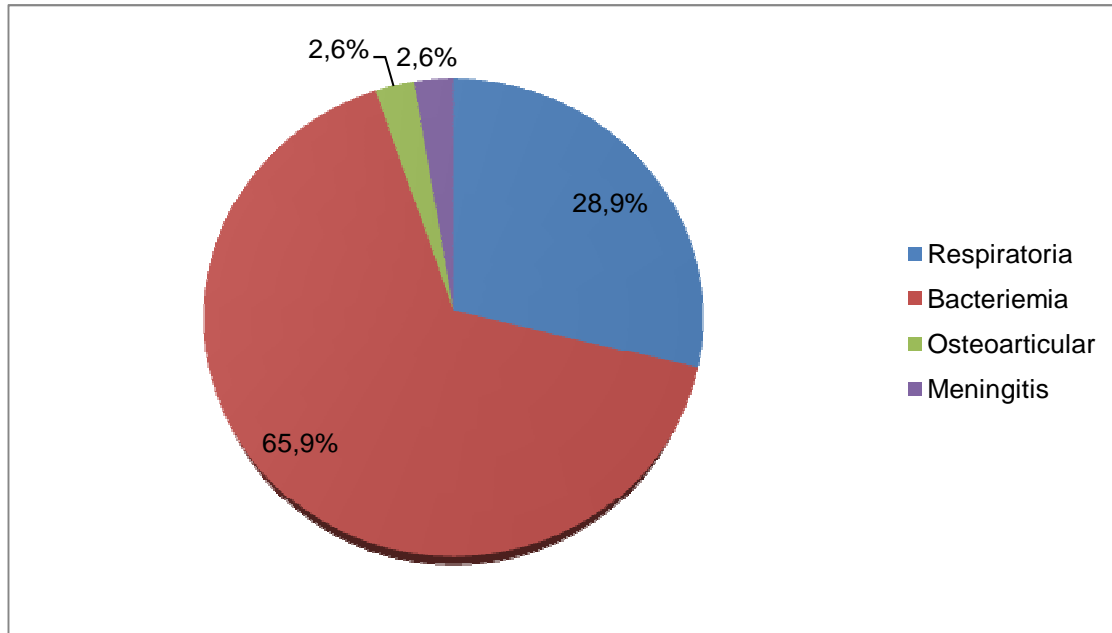
**Tabla 32. Uso del tratamiento antimicrobiano dirigido según tipo de infección.**

Variable TAD	Infección respiratoria	Bacteriemia
	N (%) n=43	N (%) n=40
Recibieron TAD	42 (97,7)	39 (97,5)
TAD con actividad frente a SARM	30 (69,8)	39 (97,5)
TAD Vancomicina	10 (22,7)	26 (55)
TAD glucopéptidos	13 (30,2)	37 (92,5)
TAD Daptomicina	0	11 (27,5)
TAD linezolid	16 (36,6)	4 (10,3)
TAD teicoplanina	4 (9,5)	6 (15)
TAD cotrimoxazol	6 (13,6)	1 (2,5)

TAD: tratamiento antimicrobiano dirigido; SARM: *staphylococcus aureus* resistente a metilicina.

Vancomicina fue significativamente más utilizado en pacientes con bacteriemia (figura 11) [26/68,4% uso de vancomicina en pacientes con bacteriemia vs 12/31,6% uso de vancomicina en pacientes sin bacteriemia, RR 5,4 (IC 95%) (2,1-13,6), p<0,0001].

**Figura 11. Tipo de infección en los pacientes tratados con vancomicina (n=38).**



El 31% de los pacientes con infección respiratoria fueron tratados inicialmente con linezolid seguido por vancomicina en el 21,4% (tabla 33). Los pacientes con bacteriemia se trataron mayoritariamente con vancomicina (66,7%) siendo la daptomicina el segundo antimicrobiano más frecuentemente usado (17,9%) (tabla 35).

**Tabla 33. Tratamiento antimicrobiano dirigido 1 en los pacientes con infección respiratoria y bacteriemia.**

TAD 1	Infección respiratoria n=42 (100%)	Bacteriemia n=39 (100%)
Vancomicina	9 (21,4)	26 (66,7)
Teicoplanina	2 (4,8)	4 (10,3)
Linezolid	13 (31)	1 (2,6)
Daptomicina	0	7 (17,9)
Cotrimoxazol	5 (11,9)	0

<b>Betalactámicos</b>	1 (2,4)	0
<b>Betalactámicos con inhibidores de betalactamasas</b>	5 (11,9)	0
<b>Quinolonas</b>	3 (7)	0
<b>Quinolonas y cefalosporinas</b>	1 (2,4)	0
<b>Carbapenemas</b>	2 (4,8)	0
<b>Vancomicina y carbapenemas</b>	1 (2,4)	0
<b>Teicoplanina y cefalosporinas</b>	0	1 (2,6)

En los pacientes con infección respiratoria la TAD 2 más utilizada fue linezolid seguida de teicoplanina y mientras que en los pacientes con bacteriemia linezolid fue la TAD 2 más utilizada en igual proporción que daptomicina (tabla 36).

**Tabla 34. Tratamiento antimicrobiano dirigido 2 en los pacientes con infección respiratoria y bacteriemia.**

<b>Tipo TAD 2</b>	<b>Infección respiratoria n=11(100%)</b>	<b>Bacteriemia n=11(100%)</b>
<b>Teicoplanina</b>	2 (18,2)	1 (9,1)
<b>Linezolid</b>	3 (27,3)	4 (36,4)
<b>Daptomicina</b>	0	4 (36,4)
<b>Cotrimoxazol</b>	1 (9,1)	1 (9,1)
<b>Quinolonas</b>	2 (18,2)	0
<b>Quinolonas y carbapenem</b>	1 (9,1)	0
<b>Penicilinas</b>	1 (9,1)	0
<b>Betalactámicos y clindamicina</b>	1 (9,1)	0
<b>Tigeciclina, colistina y amikacina</b>	0	1 (9,1)

Se realizó un análisis bivariado realizado para determinar la asociación del TAD con actividad frente a SARM con la presencia de infección respiratoria ó bacteriemia y se encontró relación significativa entre la presencia de bacteriemia y la administración de TAD con actividad frente a SARM y la administración de glucopéptidos (tabla 35). En los pacientes con infección respiratoria no se encontró esta relación (tabla 36).

**Tabla 35. Análisis bivariado de tratamiento antimicrobiano dirigido con actividad frente a SARM en los pacientes con bacteriemia.**

TAD	Bacteriemia N (%)	Sin bacteriemia N (%)	RR (IC 95%)	p
Recibieron TAD	39 (45,9)	46 (54,1)	1,1 (0,07-19)	0,7
<b>TAD con actividad frente a SARM</b>	39(53,4%)	34 (46,6)	14,9(1,8-119,9)	0,001
<b>TAD con gluco péptidos</b>	37 (69,8)	16 (30,2)	23,8 (6,3-89,6)	0,001
TAD con vancomicina	25 (65,8)	13 (34,2)	11,5 (1,2-106,2)	0,01
TAD con teicoplanina	6 (54,5)	5 (45,5)	2,2 (1,1-4)	0,01
TAD con daptomicina	11 (100)	0	-	0,0001
TAD con linezolid	5 (23,8)	16 (76,2)	1,5 (0,1-16,7)	0,5
<b>TAD con cotrimoxazol</b>	1 (14,3)	6 (85,7)	0,7 (0,5-1,1)	0,7

**Tabla 36. Análisis bivariado de tratamiento antimicrobiano dirigido con actividad frente a SARM en los pacientes con infección respiratoria.**

TAD	Infección respiratoria N (%)	Sin infección respiratoria N (%)	RR (IC 95%)	p
Recibieron TAD	42 (49,4)	43 (50,6)	1,02 (0,06-16)	0,7
<b>TAD con actividad frente a SARM</b>	30(41,1)	43 (58,9)	0,05 (0,07-0,4)	0,001
<b>TAD con gluco péptidos</b>	13 (24,5)	40 (75,5)	0,04 (0,01-0,1)	0,0001
TAD con vancomicina	11(28,9)	27 (71,1)	0,06 (0,07-0,6)	0,008
TAD con teicoplanina	4 (36,4)	7 (63,6)	0,08 (0,007-0,9)	0,03
TAD con daptomicina	0	11 (100)	0,08 (0,01-0,5)	0,0001
TAD con linezolid	15 (71,4)	6 (28,6)	0,5 (0,04-5,2)	0,4
<b>TAD con cotrimoxazol</b>	6 (85,7)	1 (14,3)	6 (0,1-156)	0,4

La mediana desde el diagnóstico hasta el inicio de TAD fue de 1 día en los pacientes con bacteriemia y de 0 días en los pacientes con infección respiratoria (tabla 37). La mediana de duración del TAD fue de 22 días en los pacientes con infección respiratoria y de 14 días en los pacientes con bacteriemia (tabla 37). Se realizó un análisis bivariado para determinar la relación entre estas variables y la presencia de infección respiratoria y bacteriemia y no se encontró que la distribución fuera significativamente diferente en ningún grupo.

**Tabla 37. Días desde el diagnóstico hasta el inicio del tratamiento antimicrobiano dirigido, de duración del tratamiento antimicrobiano 1 y 2, de duración del tratamiento antimicrobiano endovenoso y total según el tipo de infección.**

<b>Variable de TAD</b>	<b>Respiratoria (n=42, 95,4%)</b>	<b>Bacteriemia (n=39, 97,5%)</b>
<b>Mediana (RIQ) de días desde diagnóstico hasta inicio de TAD</b>	0 (0-1)	1 (0-2)
<b>Mediana (RIQ) de días de duración de TAD 1</b>	6 (3-8)	5 (2-11)
<b>Mediana (RIQ) de días de duración de TAD 2</b>	15 (8-18)	7 (4-13)
<b>Mediana (RIQ) de días duración iv TAD</b>	17 (2-35)	14 (11-21)
<b>Mediana (RIQ) de días duración total TAD</b>	22 (10-35)	14 (14-21)

TAD: tratamiento antimicrobiano dirigido; iv: intravenoso; RIQ; rango intercuartílico.

### **2.3.3. Medidas terapéuticas no farmacológicas.**

En 35 pacientes (40,2%) estuvo indicado el control del foco de infección definido como la retirada de un catéter vascular central o periférico, drenaje pleural o recambio protésico y de ellos en el 80,6% (n=29) se llevó a cabo. De los pacientes en los que estuvo indicado el control del foco infeccioso, 30 (75%) tenían bacteriemia y se consiguió controlar en 24 pacientes. En 21 pacientes se trataba de la retirada de un catéter central o periférico, y se retiró en 18 pacientes. Del resto de los pacientes con



indicación de control del foco infeccioso, tres tenían infección respiratoria y se llevó a cabo en todos y dos infección de prótesis ortopédica y de material de osteosíntesis y se retiraron.

Por definición en todos los pacientes con bacteriemia además estuvieron indicadas otras medidas terapéuticas no farmacológicas. Estas fueron la realización de hemocultivos de control a las 72 horas de inicio de tratamiento que se realizó en el 77,5% (n=31) de los pacientes y la realización de ETT que se llevó a cabo en el 47,5% (n=19) de los pacientes. La realización de ETE estuvo indicada en cinco pacientes y se realizó en tres de ellos.

En los pacientes con bacteriemia la indicación de control del foco infeccioso fue significativamente mayor (RR 25,2; IC 95%: 7,8-81,3;  $p < 0,0001$ ) que en pacientes con infección respiratoria aunque no encontramos relación entre la presencia de bacteriemia y que se controlara el foco infeccioso cuando estuvo indicado (RR 0,8; IC 95%: 0,07-8,1;  $p > 1$ ).

#### **2.4. Pronóstico de los pacientes con infección invasora por SARM**

El 28,7% (n=25) de los pacientes fallecieron. Se consideró que la causa del fallecimiento fue la infección, sin otra circunstancia clínica que se identificara como causa de la muerte, en el 64% (n=16) de los pacientes fallecidos.

La mayoría de los pacientes cumplieron criterios de curación clínica (n=69, 79,3%). En el 59,8% (n=52) de los casos se constató la curación microbiológica y en el 5,7% (n=5) la ausencia de la misma. De estos últimos, cuatro pacientes tenían infección respiratoria y uno bacteriemia. La mediana de días hasta la curación microbiológica fue de 6 (RIQ: 4-11). En el 6,9% (n=6) de los casos se diagnosticó recidiva de la infección y en el 14,9% (n=13) infección persistente. El porcentaje de curación, mortalidad y morbilidad de los pacientes con infección respiratoria y bacteriemia fue similar (tabla 38).

En el 34,5% (n=30) de los casos no se pudo definir la curación microbiológica al no disponer de cultivos posteriores al que confirmó el diagnóstico de la infección. De los 30 pacientes sin cultivos de control ocho pacientes presentaron bacteriemia (20% de los casos de bacteriemia) y 20 infección respiratoria (46,5% de los casos de infección respiratoria), de los dos restantes uno fue una meningitis y otro una infección osteoarticular.

Se realizó un análisis bivariado para evaluar la relación entre la presencia de bacteriemia o infección respiratoria y la mortalidad, la curación clínica y microbiológica, la infección persistente y recurrente y se encontró que se distribuyeron de forma homogénea en ambos grupos.

**Tabla 38. Morbimortalidad de los pacientes según el tipo de infección.**

<b>Variables</b>	<b>Infección respiratoria N (%)</b>	<b>Bacteriemia N (%)</b>	<b>Osteoarticular N (%)</b>	<b>SNC N (%)</b>
<b>Exitus</b>	13 (30,2)	11 (27,5)	0	1 (100)
<b>Exitus por la infección</b>	7 (20,2)	8 (20)	0	1 (100)
<b>Curación clínica</b>	35 (81,4)	31 (77,5)	3 (100)	0
<b>Curación microbiológica</b>	21 (48,8)	29 (72,5)	2 (66,6)	-
<b>Recidiva de la infección</b>	3 (7)	2 (5,4)	1 (33,3)	0
<b>Infección persistente</b>	6 (14,3)	8 (20)	0	-

SNC: sistema nervioso central.

La mediana desde el diagnóstico de la infección hasta la curación microbiológica fue de 7 días en los pacientes con infección respiratoria y de 5 días en los pacientes con bacteriemia (tabla 39). Se realizó un análisis bivariado para determinar la relación entre la mediana de días desde el diagnóstico de la infección hasta la curación microbiológica y el tipo de infección siendo significativamente menor en los casos con bacteriemia ( $p < 0,03$ ).

**Tabla 39. Días desde el diagnóstico de la infección hasta la curación microbiológica según el tipo de infección.**

<b>Días hasta la curación microbiológica</b>	<b>Infección respiratoria</b>	<b>Bacteriemia</b>
<b>Mediana</b>	7	5
<b>RIQ</b>	4-18	3-9

En los pacientes con bacteriemia, se describieron además las variables de evolución específicas bacteriemia complicada, bacteriemia persistente y recidiva de la bacteriemia.

En ocho pacientes con bacteriemia no se extrajeron hemocultivos de control. De ellos, cuatro (10%) fallecieron entre el tercer y sexto día de tratamiento y no se pudieron definir las variables de evolución mencionadas. Los otros cuatro pacientes presentaron un curso clínico favorable y aunque no se dispuso de los hemocultivos de control, no presentaron otros criterios que definían la bacteriemia complicada (endocarditis, presencia de material protésico o dispositivos vasculares permanentes o articulares no retirados tras 4 días de tratamiento antimicrobiano ni metástasis infecciosas). Estos cuatro casos de bacteriemia se consideraron como no complicadas.

De los 36 pacientes con bacteriemia en los que se definió si fue complicada, se encontraron 12 bacteriemias complicadas (30% del total de bacteriemias y 33,3% de las 36 en las que se definió la variable). De los pacientes con bacteriemia complicada nueve presentaron bacteriemia persistente y de éstos dos presentaron endocarditis sobre válvula nativa izquierda y sobre válvula protésica izquierda respectivamente. De los otros tres pacientes con bacteriemia complicada uno era portador de un DAI y dos tenían una prótesis endovascular. Ni la válvula protésica ni los dispositivos endovasculares se retiraron durante el tratamiento.

Se encontró un paciente con bacteriemia de brecha.

### 3. SENSIBILIDAD DE LOS AISLADOS

Se determinó el patrón de sensibilidad en todas las cepas SARM. Todas las cepas testadas fueron sensibles a vancomicina, teicoplanina, linezolid y daptomicina según los criterios de los CDC y del Clinical Laboratory Standards Institute (CLSI). La sensibilidad de los aislados se muestra en la tabla 40.

**Tabla 40. Sensibilidad de los aislados.**

Antimicrobiano	Testados	Sensible	Resistente
	N (%)	N (%)	N (%)
<b>Vancomicina</b>	87 (100%)	100%	0
<b>Teicoplanina</b>	86 (98,8%)	100%	0
<b>Linezolid</b>	86 (98,8%)	100%	0
<b>Daptomicina</b>	76 (87,3%)	100%	0
<b>Quinolonas</b>	86 (98,8%)	6 (6,9%)	80 (93,1%)
<b>Aminoglucósidos</b>	85 (97,7%)	75 (88,3%)	10 (11,7%)
<b>Rifampicina</b>	85 (97,7%)	82 (96,4%)	3 (11,6%)
<b>Clindamicina</b>	39 (44,8%)	30 (76,9%)	9 (22,5%)

Todas las cepas aisladas fueron sensibles a vancomicina ( $CMI \leq 2 \mu\text{g/ml}$ ). A partir del año 2011 la sensibilidad a vancomicina en todos los aislados se analizó mediante el sistema automatizado E-test. El 17,2% (n=15) de las muestras se analizaron mediante microdilución y el 82,8% (n=72) mediante E-test (tabla 41). El 6,9% (n=6) tenían una CMI de vancomicina  $< 1 \mu\text{g/ml}$ , el 59,8% (n= 52)  $< 1,5 \text{ mg/dl}$  y el 40,2% (n=35)  $\geq 1,5 \mu\text{g/ml}$  (tabla 41). El número de pacientes con  $CMI \geq 1,5 \mu\text{g/ml}$  fue similar en los casos de infección respiratoria (39,5%, 17/43) y bacteriemia (42,5%, 17/40). El 27,6% (n=24) de los aislados tenían una CMI igual a  $2 \mu\text{g/ml}$ .

**Tabla 41. CMI de vancomicina de todos los aislados.**

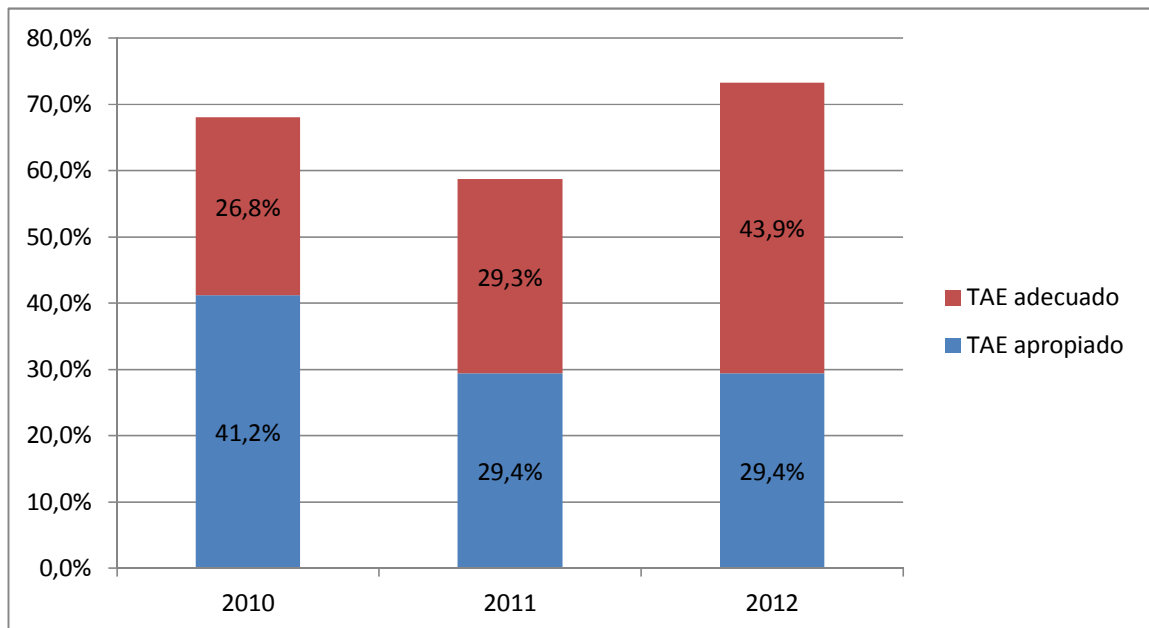
Técnica	Intervalo CMI	CMI $\geq 1,5$ mg/dl, N (%)	Total muestras, N (%)
Microdilución	0,5-1	0	15 (17,2%)
E-Test	0,75-2	35 (48,6%)	72 (82,8%)

#### 4. ADECUACIÓN DEL TRATAMIENTO DE LAS INFECCIONES INVASORAS POR SARM

Se realizó un análisis descriptivo del tratamiento apropiado (con actividad frente a SARM) y del tratamiento adecuado farmacológico y no farmacológico según las recomendaciones internacionales y específicas del centro.

El 19,5% (n=17) de los pacientes recibieron TAE apropiado y el 47,1% (n=41) TAE adecuado. La proporción de TAE adecuado fue mayor en el año 2012 (figura 12) aunque no de forma significativa ( $p < 0,3$ ).

**Figura 12. Tratamiento antimicrobiano empírico apropiado (n=17) y adecuado (n=41) en función del año de ingreso.**



El 95,3% (n= 41) de los casos con infección respiratoria y el 72,5% (n= 29) de los casos con bacteriemia recibieron TAE. El 48,8% de los pacientes con infección respiratoria recibieron TAE adecuado siendo este porcentaje del 45% en los pacientes con bacteriemia (tabla 42). El TAE adecuado no se relacionó con el lugar de adquisición de la infección, con ninguna enfermedad basal crónica, con la comorbilidad basal ni con las características predisponentes adquiridas o procedimientos invasivos.

**Tabla 42. Tratamiento antimicrobiano empírico apropiado y adecuado según el tipo de infección.**

TAE	Infección respiratoria, N (%)	Bacteriemia, N (%)
TAE apropiado	5 (11,6)	11 (27,5)
TAE adecuado	21 (48,8)	18 (45)

La presencia de infección respiratoria o bacteriemia no se relacionó con recibir TAE apropiado o adecuado en el análisis bivariado (tablas 43 y 44).

**Tabla 43. Análisis bivariado entre la presencia de infección respiratoria y el tratamiento antimicrobiano empírico apropiado y adecuado.**

TAE	Infección respiratoria, n (%)	Sin infección respiratoria, n (%)	RR IC 95%	p
TAE apropiado	5 (29,4)	12 (70,6)	2,8 (0,9-8)	0,1
TAE adecuado	21 (51,2)	20 (48,8)	1,1 (0,4-2,6)	0,8

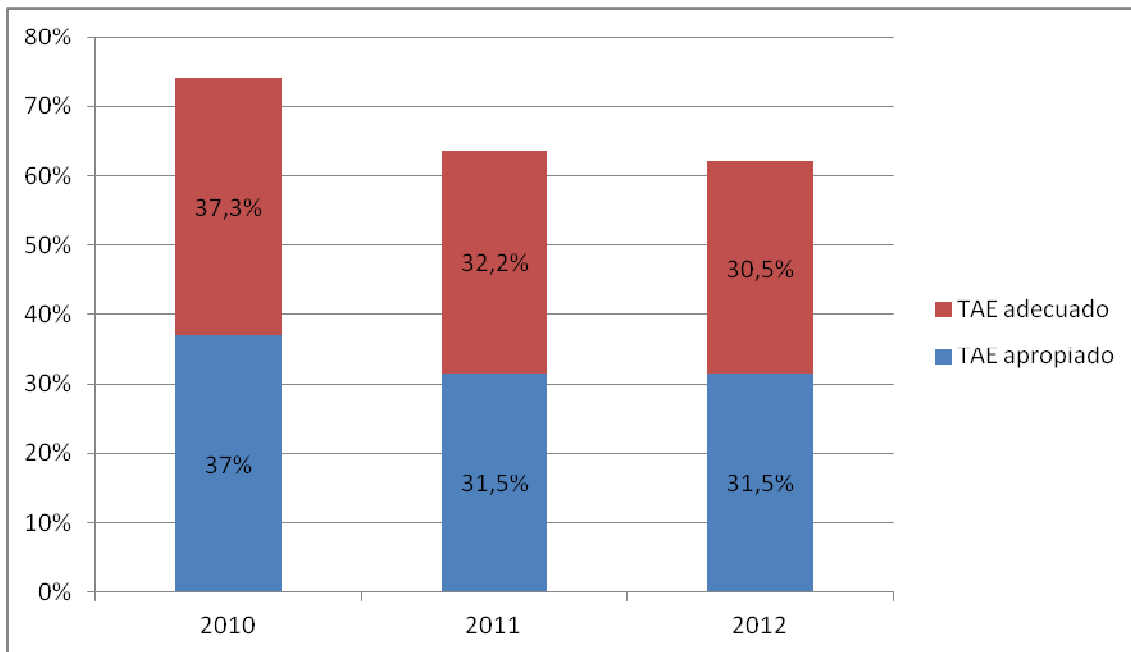
**Tabla 44. Análisis bivariado entre la presencia de bacteriemia y el tratamiento antimicrobiano empírico apropiado y adecuado.**

TAE	Bacteriemia n (%)	Sin bacteriemia n (%)	RR IC 95%	p
TAE apropiado	11 (64,7)	6 (35,3)	0,3 (0,1-1,1)	0,1

<b>TAE adecuado</b>	18 (43,9)	23 (56,1)	0,8 (0,3-1,9)	0,8
---------------------	-----------	-----------	---------------	-----

El 83,9% (n=73) de los pacientes recibieron TAD apropiado (con actividad frente a SARM) y en el 67,8% (n=59) de los pacientes el TAD adecuado, es decir, seguía las recomendaciones vigentes en cuanto a vía de administración, dosis y duración. La dosis fue adecuada en el 89,4% (n=76) de los pacientes que recibieron TAD 1 y en el 75% (n=18) de los pacientes que recibieron TAD 2. La distribución del TAD apropiado y adecuado fue similar en el año 2010, 2011 y 2012 (figura 13).

**Figura 13. Tratamiento antimicrobiano dirigido apropiado (n=73) y adecuado (n=59) en función del año de ingreso.**



La prescripción de TAD adecuado no se relacionó con las enfermedades crónicas basales, la comorbilidad basal ni las características predisponentes adquiridas o procedimientos invasivos.

El 97,5% de los pacientes con bacteriemia recibieron TAD apropiado y el 89,7% TAD adecuado (tabla 45). Los tres pacientes con infección osteoarticular y el paciente con meningitis recibieron TAD y fue adecuada.

**Tabla 45. Tratamiento antimicrobiano dirigido apropiado y adecuado según el tipo de infección.**

Variable TAD	Infección respiratoria	Bacteriemia
	N (%) n=43	N (%) n=40
TAD apropiado	30 (69,8)	39 (97,5)
Dosis adecuada de TAD apropiado	22 (51,2)	35 (89,7)
TAD adecuada	22 (51,2)	31 (77,5)
Dosis adecuada TAD 1	38 (90,5)	35 (89,7)
Dosis adecuada TAD 2	8 (72,7)	9 (81,8)

Se realizó un análisis bivariado realizado para determinar la asociación de la presencia de infección respiratoria y bacteriemia con el TAD encontrando que los pacientes con bacteriemia recibieron significativamente mayor proporción tanto de TAD apropiado como adecuado (tabla 47).

**Tabla 46. Análisis bivariado entre la presencia de infección respiratoria y tratamiento antimicrobiano dirigido apropiado y adecuado.**

TAD	Infección respiratoria n (%)	Sin infección respiratoria n (%)	RR IC 95%	p
TAD apropiado	30 (41,1)	43 (58,9)	0,05 (0,07-0,4)	0,0001
TAD adecuado	22 (37,9)	37 (62,7)	0,1 (0,07-0,5)	0,001

**Tabla 47. Análisis bivariado entre la presencia de bacteriemia y tratamiento antimicrobiano dirigido apropiado y adecuado.**

TAD	Bacteriemia n (%)	Sin bacteriemia n (%)	RR IC 95%	p
-----	----------------------	--------------------------	-----------	---



<b>TAD apropiado</b>	39 (53,4)	34 (46,6)	14,9 (1,8-119,9)	0,01
<b>TAD adecuado</b>	34 (57,6)	25 (42,4)	4,9 (1,7-14)	0,002

De forma global, en el 72,4% (n=63) de los pacientes el manejo de las medidas terapéuticas no farmacológicas fue adecuado. Todos los pacientes en los que fue inadecuado tenían bacteriemia (n=24, 27,6%) aunque esta asociación no fue significativa en el análisis bivariado.

#### 4.1. Adecuación del tratamiento en los pacientes tratados con Vancomicina

Se analizaron las características de manejo de los casos tratados con vancomicina por las consideraciones PK/PD específicas del fármaco y las recomendaciones establecidas en el hospital. El 44,7% (n=38) de los pacientes tratados recibieron vancomicina. El 65% (n=25) de los pacientes tratados con vancomicina tenían bacteriemia y el 28,9% (n=11) infección respiratoria. Considerando todas las variables de manejo clínico y farmacológico de la vancomicina, en el 18,4% (n=7) de los pacientes tratados con vancomicina su uso fue adecuado. La frecuencia de manejo adecuado e inadecuado de cada variable se muestra en la tabla 48.

**Tabla 48. Adecuación a las recomendaciones de manejo en los pacientes tratados con vancomicina (n=38).**

<b>Variable de manejo de Vancomicina</b>	<b>Adecuada N (%)</b>	<b>No adecuada N (%)</b>
<b>Dosis de carga</b>	19 (50)	19 (50)
<b>Dosis subsecuentes tras la carga</b>	10 (26,3)	28 (73,7)
<b>Duración de la perfusión</b>	32 (84,2)	6 (15,8)
<b>Consideración de CMI</b>	25 (65,8)	13 (34,2)
<b>Monitorización de niveles plasmáticos</b>	16 (42,1)	22 (57,9)
<b>Monitorización de la función renal</b>	38 (100)	0

CMI: concentración mínima inhibitoria.

Considerando los pacientes con bacteriemia tratados con vancomicina, en el 88% (n=22) de los pacientes la duración de la perfusión de vancomicina fue adecuada, en el 68% (n=17) el tratamiento se individualizó según la CMI de vancomicina y en el 48% (n=12) se monitorizaron los niveles plasmáticos (tabla 49). En todos los pacientes tanto con infección respiratoria como con bacteriemia se monitorizó la función renal (tabla 49).

Se realizó un análisis bivariado para evaluar la relación entre la presencia de bacteriemia e infección respiratoria y el manejo de todas las recomendaciones del uso de vancomicina y se encontraron diferencias significativas.

**Tabla 49. Manejo del tratamiento con vancomicina según el tipo de infección.**

<b>Variable de manejo de vancomicina</b>	<b>Bacteriemia N (%)</b>	<b>Respiratoria N (%)</b>	<b>Osteoarticular N (%)</b>	<b>Meningitis N (%)</b>
<b>Manejo adecuado global</b>	6 (24)	1 (9,1)	0	0
<b>Manejo adecuado de la dosis carga</b>	16 (40)	2 (18,2)	0	1 (100)
<b>Manejo adecuado de dosis tras la carga</b>	8 (32)	2 (18,2)	0	0
<b>Adecuada duración de la perfusión</b>	22 (88)	8 (72,7)	1 (100)	1 (100)
<b>Monitorización de niveles plasmáticos</b>	12 (48)	3 (27,3)	0	1 (100)
<b>Individualización según CMI</b>	17 (68)	6 (54,5)	1 (100)	1 (100)
<b>Monitorización de la función renal</b>	25 (100)	11 (100)	1(100)	1 (100)
<b>Total</b>	<b>25</b>	<b>11</b>	<b>1</b>	<b>1</b>

CMI: concentración mínima inhibitoria.

#### **4.2. Adecuación del manejo no farmacológico en los pacientes con bacteriemia**

Además de la indicación de control del foco infeccioso, en todos los pacientes con bacteriemia estuvo protocolizada la realización de hemocultivos de control a las 72 horas de inicio de tratamiento y la realización de ETT con indicación de ETE en algunos casos. En 24 pacientes con bacteriemia (60%) el manejo de las medidas no farmacológicas fue inadecuado. De ellos, en 22 pacientes (55%) se consideró el manejo fue inadecuado porque no se realizaron hemocultivos a las 72 horas de inicio del tratamiento (n=9, 22,5%) y/o no se realizó ETT (n=21, 52,5%) y/o no se realizó ETE cuando estuvo indicado (n=2,5%). La realización de ETE estuvo indicada en cinco pacientes.

En el análisis bivariado el manejo inadecuado de los hemocultivos de control, el ETT y el ETE se relacionaron con la mortalidad [10/83,3% de pacientes que fallecieron con manejo inadecuado de estas variables vs 2/16,7% de pacientes que fallecieron con manejo adecuado de estas variables; RR 6,6, IC 95%: 1,2-36,2; p<0,02] en los pacientes con bacteriemia.

### **5. FACTORES RELACIONADOS CON EL PRONÓSTICO DE LA INFECCIÓN INVASORA POR SARM**

Se realizó un análisis bivariable de los factores de riesgo relacionados con pronóstico de la infección analizando específicamente la mortalidad, la curación clínica y microbiológica y la morbilidad definida como infección persistente e infección recurrente.

Se realizó un análisis multivariable de las variables que mostraron asociación significativa con la mortalidad y la ausencia de curación clínica en el análisis bivariado, incluyendo también las variables con relevancia clínica.

#### **5.1. Factores de riesgo relacionados con la mortalidad**

Fallecieron 25 pacientes (28,7%) con infección invasora por SARM. De ellos, en 16 (64%) se consideró que la causa del fallecimiento fue la infección, sin otra circunstancia clínica que se identificara como causa de la muerte.

Se llevó a cabo un análisis bivariante para determinar la relación entre las características demográficas, las enfermedades crónicas basales, la comorbilidad basal, las características predisponentes adquiridas, los procedimientos invasivos, las características y el tratamiento de la infección y la mortalidad (tablas 50, 51 y 52).

Entre las características demográficas la edad se relacionó con la mortalidad (tabla 50). Así mismo, las características predisponentes adquiridas que se relacionaron con la mortalidad fueron estar hospitalizado en UCI en el momento de la infección, ser portador de un CEV central transitorio y de un catéter urinario transitorio y la necesidad de VMI (tabla 51). Respecto a las características de la infección, la gravedad de la misma determinadas como la presentación con sepsis grave o shock séptico y el puntuar igual o más de 3 puntos en el Índice de Pitt también mostraron asociación significativa con la mortalidad (tabla 52). En cuanto al tratamiento de la infección, la dosis inadecuada del TAD 1 y del TAD 2, la duración en días del TAD 1 y la duración global en días del TAD también se relacionaron con la mortalidad (tabla 52).

Las variables que no estuvieron representadas en alguno de los grupos no fueron analizadas. De este modo, ninguno de los pacientes que fallecieron recibieron tratamiento periódico con hemodiálisis, padecieron una neoplasia hematológica, TPH, infección por el VIH ni portaron una prótesis endovascular, un CEV central permanente, una prótesis ortopédica ni una SV permanente. Ninguna de estas variables fueron analizadas.

En el análisis multivariante de las características basales, clínicas y de tratamiento relacionadas con la mortalidad, puntuar igual o más de 3 en el índice de

Pitt y haber recibido dosis inadecuada de TAD 1 se relacionaron de forma independiente con la mortalidad (tabla 53).

**Tabla 50. Factores de riesgo relacionados con la mortalidad. Análisis bivariante de las características demográficas, las enfermedades crónicas basales y la comorbilidad (N= 87).**

<b>Variables</b>	<b>Total cohorte N= 87 (100%)</b>	<b>Exitus N=25 (28,7%)</b>	<b>No exitus N= 62 (71,3%)</b>	<b>RR (IC 95%)</b>	<b>p</b>
Edad mediana de años (RIQ)	64 52-75	70 57-76	62 50-69	-	<b>0,05</b>
Sexo mujer	38 (43,7)	8 (32)	30 (48,4)	0,5 (0,1-1,3)	<b>0,1</b>
Nacionalidad diferente a española	6 (6,9)	1 (16,7)	5 (83,3)	0,5(0,05-4,2)	<b>0,4</b>
Residencia diferente a domicilio particular	16 (18,4)	3 (18,8)	13 (81,3)	0,5 (0,1-1,9)	<b>0,3</b>
Alguna patología crónica	58 (66,7)	17 (29,3)	41 (70,7)	1 (0,4-2,9)	<b>0,8</b>
DM	23 (26,4)	6 (26,1)	17 (73,9)	0,8 (0,2-2,4)	<b>0,7</b>
EPOC	15 (17,2)	5 (33,3)	10 (66,7)	1,3 (0,3-4,2)	<b>0,6</b>
Cirrosis	8 (9,2)	2 (25)	6 (75)	0,8(0,1-4,3)	<b>0,8</b>
Neoplasia sólida	9 (10,3)	4 (44,4)	5 (55,6)	2,1 (0,5-8,8)	<b>0,2</b>
TOS	2 (2,3)	1 (50)	1 (50)	2,5 (0,1-42)	<b>0,5</b>
Demencia	14 (16,1)	4 (28,6)	10 (71,4)	0,9 (0,2-3,5)	<b>0,9</b>
Neutropenia	3 (3,4)	1 (33,3)	2 (66,7)	1,2 (0,1-14,4)	<b>0,8</b>
Alguna comorbilidad	53 (60,9)	16 (30,2)	37 (69,8)	1,2 (0,4-3,1)	<b>0,7</b>
Comorbilidad alta	40 (46)	14 (35)	26 (65)	1,7(0,6-4,4)	<b>0,2</b>

RIQ: rango intercuartílico; DM: diabetes mellitus; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; TOS: trasplante de órgano sólido; Comorbilidad: índice de Charlson  $\geq$  2 puntos; Comorbilidad alta: índice de Charlson  $>$  3 puntos.

**Tabla 51. Factores de riesgo relacionados con la mortalidad. Análisis bivariante de las características predisponentes adquiridas y los procedimientos invasivos (N= 87).**

<b>Variables</b>	<b>Total cohorte N= 87 (100%)</b>	<b>Exitus N=25 (27,2%)</b>	<b>No exitus N= 67 (72,8%)</b>	<b>RR (IC 95%)</b>	<b>p</b>
------------------	---	------------------------------------	--	--------------------	----------

Algún factor predisponente	82 (94,3)	23 (28)	59 (72)	0,5 (0,09-3,7)	<b>0,5</b>
Mediana de días de ingreso (RIQ)	21 12-51	20 12-60	26 11-51	-	<b>0,8</b>
Ingreso en UCI	25 (28,7)	12 (48)	13 (52)	1,6 (1,007-6,9)	<b>0,04</b>
CEV central transitorio	33 (37,9)	15 (45,5)	18 (54,5)	3,6 (1,3-9,6)	<b>0,007</b>
Prótesis valvular	3 (3,4)	1 (33,3)	2 (66,7)	1,2 (0,1-14,4)	<b>0,8</b>
Marcapasos ó DAI	4 (4,6)	2 (50)	2 (50)	2,6 (0,3-19,6)	<b>0,3</b>
SV transitoria	43 (49,4)	18 (41,9)	25 (58,1)	3,8 (1,3-10,4)	<b>0,007</b>
VMI	29 (33,3)	13 (44,8)	16 (55,2)	3,1 (1,1-8,2)	<b>0,01</b>
Nutrición parenteral	4 (4,6)	2 (50)	2 (50)	2,6 (0,3-19,6)	<b>0,3</b>
TA 30 días previos	37 (42,5)	9 (24,3)	28 (75,7)	0,6 (0,2-1,7)	<b>0,4</b>
Ingreso 1 año previo	45 (51,7)	12 (26,7)	33 (73,3)	0,8 (0,3-2)	<b>0,6</b>
Ingreso en UCI 1 mes previo	37 (42,5)	14 (37,8)	23 (62,2)	2,1 (0,8-5,5)	<b>0,1</b>
Cirugía 1 mes previo	31 (35,6)	11 (33,3)	22 (66,7)	1,6 (0,6-4,2)	<b>0,3</b>

RIQ: rango intercuartílico; UCI: unidad de cuidados intensivos; CEV: catéter endovascular; DAI: desfibrilador automático implantable; SV: sonda vesical; VMI: ventilación mecánica invasiva; TA: tratamiento antimicrobiano.

**Tabla 52. Factores de riesgo relacionados con la mortalidad. Análisis bivariante de las características de la infección, el tratamiento antimicrobiano y las medidas terapéuticas no farmacológicas (N= 87).**

Variables	Total cohorte N= 87 (100%)	Exitus N=25 (27,2%)	No exitus N= 67 (72,8%)	RR (IC 95%)	p
Adquisición nosocomial	52 (59,8)	18 (34,6)	34 (65,4)	2,1 (0,7-5,7)	<b>0,1</b>
Sepsis grave o shock séptico	39 (44,8)	20 (51,3)	19 (48,7)	9 (2,9-27,7)	<b>0,0001</b>
Índice de Pitt $\geq$ 3 puntos	19 (21,8)	10 (52,6)	9 (47,4)	3,9 (1,3-11,4)	<b>0,009</b>
CMI $\geq$ 1,5 mg/dl	35 (40,2)	11 (31,4)	24 (68,6)	1,2 (0,4-3,1)	<b>0,8</b>
TAE no recibido	15 (17,2)	3 (20)	13 (80)	0,5 (0,1-2,2)	<b>0,4</b>
TAE inadecuado	46 (52,9)	14 (30,4)	32 (69,6)	1,1 (0,4-3)	<b>0,7</b>
TAE inapropiado	70 (80,5)	20 (28,6)	50 (71,4)	0,9 (0,2-3)	<b>0,9</b>
Mediana de días de TAE (RIQ)	3 (2-6) N=74	3 (2-7)	3 (2-6)	-	<b>0,5</b>

TAD no recibido	2 (2,3)	2 (100)	0	0,2 (0,1-0,3)	<b>0,02</b>
TAD inadecuado	28 (32,2)	8 (28,6)	20 (71,4)	0,9 (0,3-2,6)	<b>0,9</b>
Dosis inadecuada de TAD 1	9 (10,6) N=85	5 (55,6)	4 (44,4)	4 (0,9-16,6)	<b>0,04</b>
Dosis inadecuada de TAD 2	6 (25) N=24	3 (50)	3 (50)	17(1,2-223,1)	<b>0,01</b>
TAD inapropiado	14 (16,1)	4 (28,6)	10 (71,4)	0,9 (0,2-3,5)	<b>0,9</b>
Dosis inadecuada de TAD apropiado	12 (17,4) N= 73	5 (41,7)	7 (58,3)	0,4 (0,1-1,7)	<b>0,2</b>
Mediana de días desde resultados del cultivo a inicio TAD (RIQ)	0 0-1 N=85	0 0-1	0 0-1	-	<b>0,09</b>
Mediana de días de TAD 1 (RIQ)	11 4-15 (N=85)	6 3-13	12 5-17	-	<b>0,03</b>
Mediana de días de TAD 2 (RIQ)	7 3-13 (N=85)	4 2-18	7 2-28	-	<b>0,5</b>
Mediana de días de duración TAD (RIQ)	14 11-18 N=85	12 4-14	16 13-20	-	<b>0,0001</b>
Medidas no farmacológicas inadecuadas	24 (27,9)	9 (36)	16 (64)	1,7 (0,6-4,8)	<b>0,1</b>
Mediana de días hasta curación microbiológica (RIQ)	6 4-11 N=53	5 4-11	6 4-12	.	<b>0,9</b>

TAE: tratamiento antimicrobiano empírico; TAD: tratamiento antimicrobiano dirigido. TA inapropiada: sin actividad frente a SARM; TA apropiada: con actividad frente a SARM; TA inadecuada: no sigue las recomendaciones vigentes; TA adecuada: sigue las recomendaciones vigentes; RIQ: rango intercuartílico.

**Tabla 53. Factores de riesgo relacionados con la mortalidad. Análisis multivariante.**

<b>Variables</b>	<b>p</b>	<b>RR</b>	<b>IC (95%)</b>
<b>Dosis inadecuada TAD 1</b>	0,02	5,6	1,2-25,6
<b>Índice de Pitt <math>\geq</math> 3 puntos</b>	0,03	3,5	1,1-11,2
<b>Ingreso en UCI</b>	0,1	2,4	0,8-7,3

## 5.2. Factores de riesgo relacionados con la curación clínica

El 19,5% (n=13) de los pacientes no cumplieron criterios de curación clínica. Se analizaron los factores relacionados con la ausencia curación clínica mediante el análisis bivariante de las características demográficas, las enfermedades crónicas basales, la comorbilidad basal, las características predisponentes adquiridas, los

procedimientos invasivos, las características y el tratamiento de la infección (tablas 54 y 55).

Entre las características demográficas se encontró que la edad se relacionó con la ausencia de curación clínica (tabla 54). No hubo relación entre los factores predisponentes adquiridos y los procedimientos invasivos con la ausencia de curación clínica (tabla 55). En cuanto a las características de la infección, la presentación clínica grave (sepsis grave y shock séptico), el puntaje igual o más de 3 en el índice de Pitt también se relacionaron con la ausencia de curación clínica (tabla 56). Respecto al tratamiento de la infección el no recibir TAD, el TAD inapropiado, la dosis inadecuada del TAD 1 y TAD 2 y la mediana de días de duración de TAD se relacionaron con la ausencia de curación clínica (tabla 56).

Las variables que no estuvieron representadas en algunos de los grupos no fueron analizadas. De esta manera, de los pacientes de la cohorte que no presentaron curación clínica ninguno seguía tratamiento con hemodiálisis, padecía neoplasia hematológica, TPH ni infección por el VIH, portaba un CEV central permanente, prótesis ortopédica o SV permanente y estas variables no fueron analizadas.

El índice de Pitt igual o mayor a 3 puntos y la dosis inadecuada de TAD 1 se relacionaron de forma independiente con la curación clínica en el análisis multivariante (tabla 57).

**Tabla 54. Factores de riesgo relacionados con la ausencia de curación clínica. Análisis bivariante de las características demográficas, las enfermedades crónicas basales y la comorbilidad basal (N= 87).**

Variables	Total cohorte N= 87 (100%)	No curación clínica N= 18 (20,7%)	Curación clínica N= 69 (79,3%)	RR (IC 95%)	p
Edad mediana de años (RIQ)	64(52-75)	75(60-78)	63(51-69)	-	<b>0,01</b>
Sexo mujer	38 (43,7)	5 (13,2)	33 (86,8)	0,4 (0,1-1,3)	<b>0,1</b>
Residencia diferente a domicilio particular	16 (18,4)	3 (18,8)	13 (81,2)	0,8 (0,2-3,4)	<b>0,8</b>



Alguna patología crónica	58 (66,7)	13 (22,4)	45 (77,6)	1,3 (0,4-4,3)	<b>0,5</b>
DM	23 (26,4)	5 (21,7)	18 (78,3)	1,1 (0,3-3,4)	<b>0,8</b>
EPOC	15 (17,2)	5 (33,3)	10 (66,7)	2,2 (0,6-7,7)	<b>0,1</b>
Cirrosis	8 (9,2)	1 (12,5)	7 (87,5)	0,5 (0,06-4,5)	<b>0,5</b>
Neoplasia sólida	9 (10,3)	2 (22,2)	7 (77,8)	1,1 (0,2-5,8)	<b>0,9</b>
TOS	2 (2,3)	1 (50)	1(50)	4 (0,2-67,2)	<b>0,3</b>
Demencia	14 (16,1)	4 (28,6)	10 (71,4)	1,6 (0,4-6,1)	<b>0,4</b>
Neutropenia	3 (3,4)	1 (33,3)	2 (66,7)	1,9 (0,1-23)	<b>0,5</b>
Alguna comorbilidad	53 (60,9)	11 (20,8)	42 (79,2)	1 (0,3-2,9)	<b>0,9</b>
Comorbilidad alta	40 (46)	10 (25)	30 (75)	1,6 (0,5-4,6)	<b>0,3</b>

RIQ: rango intercuartílico; DM: diabetes mellitus; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; TOS: trasplante de órgano sólido; VIH: infección por el VIH; Comorbilidad: índice de Charlson  $\geq 2$  puntos; Comorbilidad alta: índice de Charlson  $> 3$  puntos.

**Tabla 55. Factores de riesgo relacionados con la ausencia de curación clínica.**

**Análisis bivariante de las características predisponentes adquiridas y los procedimientos invasivos (N= 87).**

Variables	Total cohorte N= 87	No curación clínica N= 18 (20,7%)	Curación clínica N= 69 (79,3%)	RR (IC 95%)	p
Algún factor predisponente	82 (94,3)	16 (18,3)	71 (81,7)	0,3 (0,05-2,3)	0,2
Mediana de días de ingreso (RIQ)	21 12-51	22 9-35	25 12-51	-	0,1
Ingreso en UCI	28 (32,2)	8 (28,6)	20 (71,4)	1,9 (0,6-5,6)	0,2
CEV central transitorio	33 (37,9)	10 (30,3)	23 (69,7)	2,5 (0,8-7,1)	0,08
Prótesis valvular	3 (3,4)	1 (33,3)	2 (66,7)	1,9 (0,1-23)	0,5
Prótesis endovascular	2 (2,2)	0	2 (100)	0,8 (0,7-0,8)	0,6
Marcapasos ó DAI	4 (4,3)	2 (50)	2 (50)	4,1 (0,5-32)	0,1
SV transitoria	43 (49,4)	12 (27,9)	31 (72,1)	2,4 (0,8-7,2)	0,1
VMI	29 (33,3)	8 (27,6)	21 (72,4)	1,8 (0,6-5,2)	0,2
Nutrición parenteral	4 (4,3)	2 (50)	2 (50)	4,1 (0,5-32)	0,1
TA 30 días previos	37 (42,5)	6 (16,2)	31 (83,8)	0,6 (0,2-1,8)	0,3
Ingreso hospitalario un año previo	45 (51,7)	10 (22,2)	35 (77,8)	1,2 (0,4-3,4)	0,7
Ingreso en UCI un mes previo	37 (42,5)	9 (24,3)	28 (75,7)	1,4 (0,5-4,1)	0,4
Cirugía un mes previo	31 (35,6)	8 (25,8)	23 (74,2)	1,6 (0,5-4,5)	0,3

RIQ: rango intercuartílico; UCI: unidad de cuidados intensivos; CEV: catéter endovascular; DAI: desfibrilador automático implantable; SV: sonda vesical; VMI: ventilación mecánica invasiva; TA: tratamiento antimicrobiano.

**Tabla 56. Factores de riesgo relacionados con la ausencia de curación clínica. Análisis bivariante de las características de la infección, el tratamiento antimicrobiano y las medidas terapéuticas no farmacológicas (N=87).**

Variables	Total cohorte N= 87	No curación clínica N= 18 (20,7%)	Curación clínica N= 69 (79,3%)	RR (IC 95%)	p
Adquisición nosocomial	52 (59,8)	12 (23,1)	40 (76,9)	1,4 (0,4-4,3)	<b>0,5</b>
Sepsis grave o shock séptico	39 (44,8)	15 (38,5)	24 (61,5)	9,3 (2,4-35,6)	<b>0,0001</b>
Índice de Pitt $\geq$ 3 puntos	19 (21,8)	8 (42,1)	11 (57,9)	4,2 (1,3-13)	<b>0,009</b>
CMI $\geq$ 1,5 mg/dl	35 (40,2)	9 (25,7)	24 (74,3)	1,6 (0,5-4,7)	<b>0,4</b>
TAE no recibido	15 (17,2)	2 (13,3)	13 (86,7)	0,5(0,1-2,6)	<b>0,4</b>
TAE inadecuado	46 (52,9)	10 (21,7)	36 (78,3)	1,1 (0,4-3,2)	<b>0,7</b>
TAE inapropiado	70 (80,5)	14 (20)	56 (80)	0,8 (0,2-2,8)	<b>0,7</b>
Mediana de días de TAE (RIQ)	3 2-6 N=74	3 2-6	3 2-7	-	<b>0,7</b>
Mediana de días de TAD 1 (RIQ)	11 4-15	4 3-8	13 5-16	-	<b>0,001</b>
Mediana de días de TAD 2 (RIQ)	7 3-13	4 2-14	7 3-13	-	<b>0,5</b>
TAD no recibida	2 (2,3)	2 (100)	0	0,1 (0,1-0,2)	<b>0,05</b>
TAD inadecuada	28 (32,2)	7 (25)	21 (75)	1,4 (0,4-4,2)	<b>0,4</b>
Dosis TAD1 inadecuada	9 (10,6) N=85	4(44,4)	5 (55,6)	4,2 (0,9-18,2)	<b>0,03</b>
Dosis TAD2 inadecuada	6 (25) N=24	3(50)	3(50)	17 (1,2-223,1)	<b>0,01</b>
TAD inapropiada	14 (16,1)	4 (28,6)	10 (71,4)	1,6 (0,4-6,1)	<b>0,4</b>
Dosis TAD apropiado inadecuada	12 (16,4) N= 73	5 (41,7)	7 (58,3)	0,2 (0,06-0,9)	<b>0,03</b>
Mediana de días desde resultados del cultivo a inicio de TAD (RIQ)	0 0-1 N=85	0 0-1	0 0-1	-	<b>0,2</b>
Mediana de días TAD (RIQ)	14 11-18 N=85	6 3-13	14 13-19	-	<b>0,0001</b>

Medidas no farmacológicas inadecuadas	24 (27,5)	7 (38,9)	11 (61,1)	1,9(0,6-5,8)	<b>0,2</b>
Mediana de días hasta curación microbiológica (RIQ)	6 4-11 N=53	6 4-11	6 4-11	.	<b>0,9</b>

RIQ: rango intercuartílico; TAE: tratamiento antimicrobiano empírico; TAD: tratamiento antimicrobiano dirigido; TA inapropiada: sin actividad frente a SARM; TA apropiada: con actividad frente a SARM; TA inadecuada: no sigue las recomendaciones vigentes; TA adecuada: sigue las recomendaciones vigentes.

**Tabla 57. Factores de riesgo relacionados con la ausencia de curación clínica. Análisis multivariante.**

Variables	p	RR	IC (95%)
Índice de Pitt $\geq$ 3 puntos	0,01	4,3	1,2-15,1
Dosis inadecuada de TAD 1	0,04	4,8	1,03-22,2

### 5.3. Factores de riesgo relacionados con la curación microbiológica.

Cinco pacientes no presentaron (5,7%) curación microbiológica. La mediana hasta la curación microbiológica de los pacientes en los que se constató la curación microbiológica (53/60,9%) fue de 6 días (RIQ: 4-11).

Se realizó un análisis bivariante para determinar la relación entre las características demográficas, las enfermedades crónicas basales, la comorbilidad basal, las características predisponentes adquiridas, los procedimientos invasivos, las características y el tratamiento de la infección y la ausencia curación microbiológica (tablas 58,59 y 60).

En cuanto a las características demográficas la edad se relacionó con la ausencia de curación microbiológica (tabla 58). Respecto a los procedimientos invasivos el ser portador de un CEV central transitorio también se relacionó con la ausencia de curación microbiológica (tabla 59). No hubo relación entre las características de la infección y la ausencia de curación microbiológica (tabla 60). En cuanto al tratamiento de la infección la dosis inadecuada de TAD apropiado y la duración en días de TAD 1 se relacionaron con la ausencia curación microbiológica (tabla 60).

Las variables que no estuvieron representadas en alguno de los grupos que se compararon en el análisis bivariado no fueron analizadas. Así, ninguno de los pacientes de la cohorte que presentaron ausencia de curación estaban en tratamiento con hemodiálisis, recibían nutrición parenteral, padecían demencia, infección por el VIH, cirrosis, TOS, TPH o neutropenia, ni portaban un CEV central permanente, prótesis valvular, endovascular u ortopédica o una SV permanente y por tanto estas variables no fueron analizadas.

**Tabla 58. Factores de riesgo relacionados con la ausencia de curación microbiológica. Análisis bivalente de las características demográficas, las enfermedades crónicas basales y la comorbilidad basal (N= 58)**

Variables	Total cohorte N= 58	No curación microbiológica N= 5 (8,6%)	Curación microbiológica N= 53 (91,4 %)	RR (IC 95%)	p
Edad mediana de años(RIQ)	64 52-71	76 69-77	64 51-69	-	<b>0,01</b>
Sexo mujer	26(44,8)	2 (7,7)	24 (92,3)	0,8 (0,1-5,2)	<b>0,8</b>
Patología crónica	41(70,7)	2 (4,9)	39 (95,1)	0,2 (0,03-1,5)	<b>0,1</b>
DM	19(32,8)	2 (10,5)	17 (89,5)	1,4 (0,2-9,2)	<b>0,7</b>
EPOC	10(17,2)	2 (20)	8 (80)	3,7 (0,5-26,1)	<b>0,1</b>
Neoplasia sólida	7 (12,1)	1 (14,3)	6 (85,7)	1,9 (0,1-20,5)	<b>0,5</b>
Alguna comorbilidad	37(63,8)	3 (8,1)	34 (91,9)	0,8 (0,1-5,4)	<b>0,8</b>
Comorbilidad alta	31(53,4)	3 (9,7)	28 (90,3)	1,3(0,2-8,6)	<b>0,7</b>

RIQ: rango intercuartílico; DM: diabetes mellitus; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; Comorbilidad: índice de Charlson  $\geq 2$  puntos; Comorbilidad alta: índice de Charlson  $> 3$  puntos.

**Tabla 59. Factores de riesgo relacionados con la ausencia de curación microbiológica. Análisis bivalente de las características predisponentes adquiridas y los procedimientos invasivos (N= 58).**

Variables	Total cohorte N= 58	No curación microbiológica N= 5 (8,6%)	Curación microbiológica N= 53 (91,4)	RR (IC 95%)	p
-----------	------------------------	---	---	-------------	---

	%)				
Algún factor predisponente	55 (94,8)	5 (9,1)	50 (90,9)	1,1 (1,01-1,1)	<b>0,5</b>
Mediana de días de ingreso (RIQ)	25 (14-56)	18 (12-50)	25 (14-59)	-	<b>0,5</b>
Ingreso en UCI	25(43,9)	5 (20)	20 (80)	1,2(1,02-1,5)	<b>0,01</b>
CEV central transitorio	22 (37,9)	4 (18,2)	18 (81,8)	7,7 (0,8-74,8)	<b>0,04</b>
Marcapasos ó DAI	4 (6,9)	1 (25)	3 (75)	4,1 (0,3-49,8)	<b>0,2</b>
SV transitoria	29 (50)	4 (13,8)	25 (86,2)	4,4 (0,4-42,7)	<b>0,1</b>
VMI	22 (37,9)	3 (13,6)	19 (86,4)	2,6 (0,4-17,5)	<b>0,2</b>
TA 30 días previos	20 (34,5)	1 (5)	19 (95)	0,4(0,04-4,2)	<b>0,4</b>
Ingreso hospitalario un año previo	31 (53,4)	1 (3,2)	30 (96,8)	0,1(0,02-1,8)	<b>0,1</b>
Ingreso en UCI un mes previo	25 (43,1)	5 (20)	20 (80)	1,2 (1,02-1,5)	<b>0,007</b>
Cirugía un mes previo	22 (37,9)	4 (18,2)	18 (81,8)	7,7 (0,8-74,8)	<b>0,04</b>

RIQ: rango intercuartílico; UCI: unidad de cuidados intensivos; CEV: catéter endovascular; DAI: desfibrilador automático implantable; SV: sonda vesical; VMI: ventilación mecánica invasiva; TA: tratamiento antimicrobiano.

**Tabla 60. Factores de riesgo relacionados con la ausencia de curación microbiológica. Análisis bivalente de las características de la infección, el tratamiento antimicrobiano y las medidas terapéuticas no farmacológicas (N= 58).**

Variables	Total cohorte N= 58	No curación microbiológica N= 5 (8,6%)	Curación microbiológica N= 53 (91,4 %)	RR (IC 95%)	p
Adquisición nosocomial	35(60,3)	5 (14,3)	30 (85,7)	1,1(1,01-1,3)	<b>0,05</b>
Sepsis grave o shock séptico	25(43,1)	4 (16)	21 (84)	6 (0,6-58,3)	<b>0,08</b>
Índice de Pitt $\geq$ 3 puntos	15(25,9)	3 (20)	12 (80)	6 (0,6-58,3)	<b>0,08</b>
CMI $\geq$ 1,5 mg/dl	20(35,1)	1 (5)	19 (95)	0,4 (0,04-4,1)	<b>0,4</b>
TAE inadecuado	31(53,4)	3 (9,7)	28 (90,3)	1,3 (0,2-8,6)	<b>0,7</b>

TAE	44(77,2)	5 (11,4)	39 (88,6)	1,1 (1-1,2)	<b>0,2</b>
inapropiado					
Mediana de días de TAE (RIQ)	3 2-6 N=47	8 4-13	3 2-4	-	<b>0,04</b>
TAD	12(20,7)	1 (8,3)	11 (80)	0,9(0,09-9,4)	<b>0,9</b>
inadecuado					
Dosis TAD 1 inadecuada	4 (6,9) N=58	1 (25)	3 (75)	4,1 (0,3-49,8)	<b>0,2</b>
Dosis TAD 2 inadecuada	3 (20) N=15	1 (33,3)	2 (66,7)	5,5(0,2-128,9)	<b>0,2</b>
TAD apropiado	4 (6,9)	1 (25)	3 (75)	4,1 (0,3-49,8)	<b>0,2</b>
Dosis TAD apropiada	10 (8,5) N= 54	3 (30)	7 (70)	18,4(1,6-203,1)	<b>0,003</b>
inadecuada					
Mediana de días desde resultados del cultivo a TAD (RIQ)	0 (0-1)	1 (0-1)	0 (0-1)	-	<b>0,4</b>
Mediana de días TAD 1 (RIQ)	14 (8-18)	3 (2-10)	14 (10-18)	-	<b>0,008</b>
Mediana de días TAD 2 (RIQ)	13 (6-16)	10 (6-15)	13 (2-18)	-	<b>0,8</b>
Mediana de días TAD (RIQ)	14 (13-21)	8 (3-21)	15 (14-21)	-	<b>0,08</b>
Medidas no farmacológicas inadecuadas	14 (24,6)	1 (7,1)	13 (92,9)	0,7(0,07-7,3)	<b>1</b>

RIQ: rango intercuartílico; TAE: tratamiento antimicrobiano empírico; TAD: tratamiento antimicrobiano dirigido. TA inapropiada: sin actividad frente a SARM; TA apropiada: con actividad frente a SARM; TA inadecuada: no sigue las recomendaciones vigentes; TA adecuada: sigue las recomendaciones vigentes.

#### 5.4. Factores de riesgo relacionados con la infección persistente

El 17,2% (n=15) de los casos presentaron infección persistente. Se analizaron los factores relacionados con la presencia de infección persistente mediante el análisis bivalente de las características demográficas, las enfermedades crónicas basales, la comorbilidad basal, las características predisponentes adquiridas, los procedimientos invasivos y las características y el tratamiento de la infección (tablas 61-63).

No hubo relación entre la infección persistente y las características demográficas, las enfermedades crónicas y comorbilidad basal, los factores

predisponentes adquiridos, los procedimientos invasivos y las características de la infección (tablas 61, 62 y 63). En cuanto al tratamiento de la infección el TAD inadecuado, la dosis del TAD apropiado inadecuada, la mediana de días del inicio del TAD tras cultivo, de días de duración del TAD y de días hasta la curación microbiológica se relacionaron con la infección persistente (tabla 63).

Las características que no estuvieron representadas en algunos de los grupos que se compararon en el análisis bivariante no fueron analizadas. De este modo, ninguno de los pacientes que presentaron infección persistente padecían neoplasia hematológica o neutropenia, TOS ni TPH, portaban prótesis endovascular, MP o DAI, prótesis ortopédica o SV permanente y estas variables no fueron analizadas.

**Tabla 61. Factores de riesgo relacionados con la infección persistente. Análisis bivariante de las características demográficas, las enfermedades crónicas y la comorbilidad (N= 81).**

<b>Variables</b>	<b>Total cohorte N= 81</b>	<b>Infección persistente N=14 (17,2%)</b>	<b>No infección persistente N= 67 (82,8%)</b>	<b>RR (IC 95%)</b>	<b>p</b>
Edad mediana de años (RIQ)	64 52-71	64 58-76	64 51-71	-	<b>0,4</b>
Sexo mujer	37 (45,7)	6 (16,2)	31 (83,8)	1 (0,3-3,3)	<b>0,9</b>
Nacionalidad diferente a española	6 (7,4)	1 (16,7)	5 (83,3)	1 (0,1-9,8)	<b>0,9</b>
Residencia diferente a domicilio particular	14 (17,3)	1 (7,1)	13 (92,9)	0,3(0,04-2,9)	<b>0,4</b>
Alguna patología crónica	53 (64,4)	8 (15,1)	45 (84,9)	0,8 (0,2-2,7)	<b>0,7</b>
DM	22 (27,2)	6 (27,3)	16 (72,7)	2,7 (0,8-9,4)	<b>0,1</b>
EPOC	15 (18,5)	2 (13,3)	13 (86,7)	0,7 (0,1-3,9)	<b>1</b>
Cirrosis	7 (8,6)	1 (14,3)	6 ( 85,7)	0,8(0,09-7,8)	<b>1</b>
Neoplasia sólida	8 (9,9)	2 (25)	6 (75)	1,8(0,3-10,5)	<b>0,6</b>
Neoplasia hematológica	2 (2,5)	0	2 (100)	0,8 (0,7-0,9)	<b>0,7</b>
TOS	2 (2,5)	0	2 (100)	0,8 (0,7-0,9)	<b>0,7</b>
TPH	1 (1,2)	0	1 (100)	0,8 (0,7-0,9)	<b>0,8</b>
Hemodiálisis	9 (11,1)	1 (11,1)	8 (88,9)	0,6(0,07-5,4)	<b>1</b>

Demencia	11 (13,6)	1 (7,7)	10 (90,9)	0,4(0,05-4,1)	<b>0,6</b>
Neutropenia	2 (2,5)	0	2(100)	0,8 (0,7-0,9)	<b>0,7</b>
VIH	3 (3,7)	1 (33,3)	2 (66,7)	2,7(0,2-32,7)	<b>0,4</b>
Comorbilidad	49 (60,5)	6 (12,2)	43 (87,8)	0,4(0,1-1,6)	<b>0,2</b>
Comorbilidad alta	36 (44,4)	5 (13,9)	31 (86,1)	0,7 (0,2-2,5)	<b>0,6</b>

RIQ: rango intercuartílico; DM: diabetes mellitus; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; TOS: trasplante de órgano sólido; TPH: trasplante progenitores hematopoyéticos; VIH: infección por el VIH; Comorbilidad: índice de Charlson  $\geq$  2 puntos; Comorbilidad alta: índice de Charlson  $>$  3 puntos.

**Tabla 62. Factores de riesgo relacionados con la infección persistente. Análisis bivariante de las características predisponentes adquiridas y los procedimientos invasivos (n=81).**

Variabes	Total cohorte N= 81	Infección persistente N=14 (17,2%)	No infección persistente N= 67 (82,8%)	RR (IC 95%)	p
Algún factor predisponente	77 (95,1)	11(14,3)	66 (85,7)	0,1(0,02-1,3)	<b>0,1</b>
Mediana de días de ingreso (RIQ)	25 (13-51)	50 (14-70)	22,5 (12-49)	-	<b>0,2</b>
Ingreso en UCI	26 (32,1)	5 (19,2)	21 (80,8)	1,3 (0,4-4,7)	<b>0,5</b>
CEV central transitorio	32 (39,5)	7 (21,9)	25 (78,1)	2 (0,6-6,6)	<b>0,2</b>
CEV central permanente	9 (11,1)	1 (11,1)	8 (88,9)	0,6 (0,07-5,4)	<b>1</b>
Prótesis valvular	3 (3,7)	1 (33,3)	2 (66,7)	2,7(0,2-32,7)	<b>0,4</b>
Prótesis endovascular	2 (2,5)	0	2 (100)	0,8 (0,7-0,9)	<b>0,7</b>
Marcapasos ó DAI	4 (4,9)	0	4 (100)	0,8 (0,7-0,9)	<b>0,4</b>
Prótesis ortopédica	2 (2,5)	0	2 (100)	0,8 (0,7-0,9)	<b>0,7</b>
SV transitoria	41 (50,6)	7 (17,1)	34 (82,9)	1,1 (0,3-3,8)	<b>0,6</b>
SV permanente	2 (2,5)	0	2 (100)	0,8 (0,7-0,9)	<b>0,7</b>
VMI	28 (34,6)	5 (38,5)	23 (82,1)	1,2 (0,3-4,1)	<b>0,7</b>
Nutrición parenteral	4 (4,9)	1 (25)	3 (75)	1,8(0,1-18,8)	<b>0,5</b>
TA 30 días previos	34 (42)	4 (11,8)	30 (88,2)	0,5(0,1-2)	<b>0,5</b>
Ingreso hospitalario un año previo	42 (51,9)	6 (14,3)	36 (85,7)	0,7(0,2-2,5)	<b>0,6</b>
Ingreso en UCI un mes previo	35 (42,4)	8 (22,9)	27 (77,1)	2,4(0,7-8,2)	<b>0,1</b>
Cirugía un mes antes	30 (37)	8 (26,7)	22 (73,3)	3,3(0,9-11,4)	<b>0,06</b>

RIQ: rango intercuartílico; UCI: unidad de cuidados intensivos; CEV: catéter endovascular; DAI: desfibrilador automático implantable; SV: sonda vesical; VMI: ventilación mecánica invasiva; TA: tratamiento antimicrobiano.



**Tabla 63. Factores de riesgo relacionados con la infección persistente. Análisis bivariante de las características de la infección, el tratamiento antimicrobiano y las medidas terapéuticas no farmacológicas (N= 81).**

Variables	Total cohorte N= 81	Infección persistente N=14 (17,2%)	No infección persistente N= 67 (82,8%)	RR (IC 95%)	p
Adquisición nosocomial	50 (61,7)	10 (20)	40 (80)	2,3 (0,5-9,2)	<b>0,2</b>
Sepsis grave o shock séptico	34 (42)	7 (20,6)	27 (79,4)	1,7 (0,5-5,8)	<b>0,3</b>
Índice de Pitt $\geq 1$ 3 puntos	18 (22,2)	4(22,2)	14 (77,8)	1,7(0,4-6,3)	<b>0,4</b>
CMI $\geq 1,5$ mg/dl	31 (38,3)	3 (9,7)	28 (90,3)	0,4 (0,1-1,6)	<b>0,4</b>
TAE no recibido	14 (17,3)	1 (7,1)	13 (92,9)	0,3(0,04-2,9)	<b>0,4</b>
TAE inadecuado	43 (53,1)	7 (16,3)	36 (83,7)	0,9 (0,3-3,4)	<b>0,8</b>
TAE inapropiado	66 (81,5)	9 (13,6)	57 (86,4)	0,4 (0,1-1,6)	<b>0,2</b>
Mediana de días TAE (RIQ)	3 2-6 N=67	4 2-6	3 2-6	-	<b>0,6</b>
TAD no recibida	1 (1,2)	0	1 (100)	0,8 (0,7-0,9)	<b>0,8</b>
TAD inadecuado	25 (30,9)	1 (4)	24 (96)	0,1(0,01-1,2)	<b>0,05</b>
Dosis TAD1 inadecuada	8 (10) N=80	1 (12,5)	7 (87,5)	0,7 (0,8-6,3)	<b>1</b>
Dosis TAD2 inadecuada	5 (21,7) N=23	0	5 (100)	0,7 (0,5-0,9)	<b>0,2</b>
TAD inapropiado	12 (14,8)	1 (8,3)	11 (91,7)	0,4 (0,05-3,6)	<b>0,6</b>
Dosis TAD apropiado inadecuada	12 (17,4) N= 69	5 (41,7)	7 (58,3)	5,1 (1,2-20,5)	<b>0,02</b>
Mediana de días desde resultados del cultivo a TAD (RIQ)	0 0-1 N=80	1 0-2	0 0-1	-	<b>0,002</b>
Mediana días TAD1 (RIQ)	11 5-16 N=80	14 5-18	11 4-15	-	<b>0,6</b>
Mediana días TAD2 (RIQ)	7 3-14 N=23	13 7-18	5 2-13	-	<b>0,08</b>
Mediana de días TAD (RIQ)	14 12-18 N=80	18 14-24	14 12-18	-	<b>0,03</b>
Medidas no farmacológicas inadecuadas	21 (25)	2 (9,5)	19 (90,5)	1,5(0,2-9,1)	<b>0,6</b>

Mediana de días hasta curación microbiológica(RIQ)	6 (4-11) N=53	12 (10-25)	5 (3-9)	-	<b>0,001</b>
--	---------------------	---------------	------------	---	--------------

RIQ: rango intercuartílico; SNC; sistema nervioso central; TAE: tratamiento antimicrobiano empírico; TAD: tratamiento antimicrobiano dirigido; TA inapropiada: sin actividad frente a SARM; TA apropiada: con actividad frente a SARM; TA inadecuada: no sigue las recomendaciones vigentes; TA adecuada: sigue las recomendaciones vigentes.

### 5.5. Factores de riesgo relacionados con la recidiva de la infección

El 6,9% (n=6) de los pacientes presentaron recidiva de la infección. Se analizaron los factores relacionados con la presencia de recidiva de la infección mediante el análisis bivalente de las características demográficas, las enfermedades crónicas basales, la comorbilidad basal, las características predisponentes adquiridas, los procedimientos invasivos y las características y el tratamiento de la infección (tablas 65-67).

No hubo relación entre la recidiva de la infección y las características demográficas, las enfermedades crónicas y comorbilidad basal, los factores predisponentes adquiridos, los procedimientos invasivos y las características de la infección (tablas 65-67). En cuanto al tratamiento de la infección los días desde el resultado del cultivo al inicio del TAD y la duración del TAD se relacionaron con la recidiva de la infección (tabla 67).

**Tabla 64. Factores de riesgo relacionados con la recidiva de la infección. Análisis bivalente de las características demográficas, las enfermedades crónicas y la comorbilidad (N= 84).**

Variables	Total cohorte N= 84	Recidiva de la infección N=6 (7,1%)	No recidiva de la infección N= 78 (92,8%)	RR (IC 95%)	p
Edad mediana de años (RIQ)	64 (52-71)	56 (47-65)	64 (51-75)	-	<b>0,2</b>
Sexo mujer	37 (44)	2 (5,4)	35 (94,6)	0,6 (0,1-3,5)	<b>0,6</b>
Nacionalidad diferente a	6 (7,1)	0	6 (100)	0,9 (0,8-0,9)	<b>0,6</b>

española

Residencia diferente a domicilio particular	16 (19)	0	16 (100)	0,9 (0,8-0,9)	<b>0,2</b>
Patología crónica	55(65,5)	3 (5,5)	52 (94,5)	0,5(0,09-2,6)	<b>0,4</b>
DM	22(26,2)	3 (13,6)	19 (86,4)	3,1 (0,5-16,6)	<b>0,1</b>
EPOC	15(17,9)	1 (6,7)	14 (92,8)	0,9(0,09-8,4)	<b>1</b>
Cirrosis	8(9,5)	0	8 (100)	0,9 (0,8-0,9)	<b>0,5</b>
Neoplasia sólida	8(9,5)	1 (12,5)	7 (87,5)	2 (0,2-19,8)	<b>0,4</b>
Neoplasia hematológica	2 (2,4)	0	2 (100)	0,8 (0,8-0,9)	<b>0,8</b>
TOS	2 (2,4)	0	2 (100)	0,8 (0,8-0,9)	<b>0,8</b>
TPH	1 (1,2)	0	1 (100)	0,9 (0,8-0,9)	<b>0,9</b>
Hemodiálisis	9 (10,7)	2 (22,2)	7 (77,8)	5 (0,7-32,7)	<b>0,1</b>
Demencia	12(14,3)	0	13 (100)	0,9 (0,8-0,9)	<b>0,3</b>
Neutropenia	2 (2,4)	0	2 (100)	0,9 (0,8-0,9)	<b>0,8</b>
VIH	4 (4,8)	0	4 (100)	0,9 (0,8-0,9)	<b>0,7</b>
Comorbilidad	51(60,7)	3 (5,9)	48 (94,1)	0,6 (0,1-3,3)	<b>0,6</b>
Comorbilidad alta	38(45,2)	3 (7,9)	35 (92,1)	1,2 (0,2-6,4)	<b>1</b>

RIQ: rango intercuartílico; DM: diabetes mellitus; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; TOS: trasplante de órgano sólido; TPH: trasplante de progenitores hematopoyéticos; VIH: infección por el VIH; Comorbilidad: índice de Charlson  $\geq$  2 puntos; Comorbilidad alta: índice de Charlson  $>$  3 puntos.

**Tabla 65. Factores de riesgo relacionados con la recidiva de la infección Análisis bivariante de las características predisponentes adquiridas y los procedimientos invasivos (N= 84).**

Variables	Total cohorte N= 84	Recidiva de la infección N=6 (7,1%)	No recidiva de la infección N= 78 (92,8%)	RR (IC 95%)	p
Algún factor predisponente	80 (95,2)	6 (7,5)	74 (92,5)	1 (1,01-1,1)	<b>0,7</b>
Mediana de días de ingreso (RIQ)	20 (12-51)	31,5 (9-93)	22,5 (12-51)	-	<b>0,9</b>
Ingreso en UCI	27(32,1)	3 (11,1)	24 (88,9)	2,2(0,4-11,9)	<b>0,3</b>
CEV central transitorio	32(38,1)	2 (6,3)	30 (93,7)	0,8 (0,1-4,6)	<b>1</b>
CEV central permanente	9 (10,7)	2 (22,2)	7 (77,8)	5 (0,7-32,7)	<b>0,1</b>

Prótesis valvular	3 (3,6)	0	3 (100)	0,9(0,8-0,9)	<b>0,7</b>
Prótesis endovascular	2 (2,4)	0	2 (100)	0,9(0,8-0,9)	<b>0,8</b>
Marcapasos ó DAI	4 (4,8)	0	4 (100)	0,9 (0,8-0,9)	<b>0,7</b>
Prótesis ortopédica	2 (2,4)	1 (50)	1 (50)	15,4 (0,8-284,3)	<b>0,1</b>
SV transitoria	42 (50)	2 (4,8)	40 (95,2)	0,4(0,08-2,7)	<b>0,6</b>
SV permanente	2 (2,4)	0	2 (100)	0,9 (0,8-0,9)	<b>0,8</b>
VMI	28(33,3)	3 (10,7)	25 (89,3)	2,1 (0,3-11,2)	<b>0,3</b>
Nutrición parenteral	4 (4,8)	0	4 (100)	0,9 (0,8-0,9)	<b>0,7</b>
TA 30 días previos	35(41,7)	3 (8,6)	32 (91,4)	1,4 (0,2-7,5)	<b>0,6</b>
Ingreso hospitalario 1 año previo	44(52,4)	4 (9,1)	40 (90,9)	1,9 (0,3-10,9)	<b>0,6</b>
Ingreso en UCI un mes previo	35(41,7)	3 (8,6)	32 (91,4)	1,4 (0,2-7,5)	<b>0,6</b>
Cirugía un mes previo	30(35,7)	3 (10)	27 (90)	1,8 (0,3-10)	<b>0,6</b>

RIQ: rango intercuartílico; UCI: unidad de cuidados intensivos; CEV: catéter endovascular; DAI: desfibrilador automático implantable; SV: sonda vesical; VMI: ventilación mecánica invasiva; TA: tratamiento antimicrobiano.

**Tabla 66. Factores de riesgo relacionados con la recidiva de la infección. Análisis bivariante de las características de la infección, el tratamiento antimicrobiano y las medidas terapéuticas no farmacológicas (N= 84).**

Variables	Total	Recidiva de	No recidiva	RR (IC 95%)	p
	cohorte	la infección	de la		
	N= 84	N=6 (7,1%)	infección		
			N= 78(92,8%)		
Adquisición nosocomial	51 (60,7)	4 (7,8)	47 (92,2)	1,3 (0,2-7,6)	<b>1</b>
Sepsis grave o shock séptico	36(42,9)	2 (5,6)	34 (94,4)	0,6 (0,1-3,7)	<b>0,6</b>
Índice de Pitt $\geq$ 3 puntos	18(21,4)	2 (11,1)	16 (88,9)	1,9(0,3-11,5)	<b>0,6</b>
CMI $\geq$ 1,5 mg/dl	34(40,5)	1 (2,9)	33 (97,1)	0,2(0,03-2,4)	<b>0,2</b>
TAE no recibido	14(16,7)	1 (7,1)	13 (92,9)	1 (0,1-9,2)	<b>1</b>
TAE inadecuado	43(51,2)	3 (7)	40 (93)	0,9 (0,1-5)	<b>1</b>
TAE inapropiado	68 (81)	4 (5,9)	64 (94,1)	0,4(0,07-2,6)	<b>0,3</b>

Mediana de días TAE (RIQ)	3 (2-6) N=70	2 (2-3)	3 (2-7)	-	<b>0,2</b>
TAD no recibido	1 (1,2)	0	1 (100)	0,9 (0,8-0,9)	<b>0,9</b>
TAD inadecuado	26 (31)	0	26 (100)	0,8(0,8-0,9)	<b>0,1</b>
Dosis TAD1 inadecuada	9 (10,8) N=83	0	9 (100)	0,9 (0,8-0,9)	<b>0,4</b>
Dosis TAD2 inadecuada	6 (25) N=24	0	6 (100)	0,9 (0,8-1)	<b>0,7</b>
TAD inapropiado	13(15,5)	0	13 (100)	0,9 (0,8-0,9)	<b>0,3</b>
Dosis inadecuada TAD apropiado	12(16,9) N= 71	1 (8,3)	11 (91,7)	1 (0,1-9,5)	<b>1</b>
Mediana de días desde resultados del cultivo a TAD (RIQ)	0 0-1 N=83	0 0-1	0 0-0,25	-	<b>0,3</b>
Mediana de días TAD1 (RIQ)	11 2-30 N= 83	14 13-21	10 4-15	-	<b>0,05</b>
Mediana de días TAD2 (RIQ)	7 3-13 N= 24	10 N=1	7 3-13	-	<b>0,08</b>
Mediana de días TAD (RIQ)	14 11-18 N=83	16,5 14-26	14 11-18	-	<b>0,07</b>
Medidas no farmacológicas inadecuadas	21 (25)	2 (9,5)	19 (90,5)	1,5 (0,2-9,1)	<b>0,6</b>
Mediana de días hasta curación microbiológica (RIQ)	6 4-11 (N=53)	9,5 2-16	6 4-11	-	<b>0,6</b>

TAE: tratamiento antimicrobiano empírico; TAD: tratamiento antimicrobiano dirigido; TA inapropiada: sin actividad frente a SARM; TA apropiada: con actividad frente a SARM; TA inadecuada: no sigue las recomendaciones vigentes; TA adecuada: sigue las recomendaciones vigentes; RIQ: rango intercuartílico.

### 5.6. Factores relacionados con el pronóstico en los pacientes que recibieron vancomicina.

El 43,6% (n=38) de los pacientes tratados recibieron vancomicina. Se analizaron los factores relacionados con la mortalidad, la presencia de infección persistente y la recidiva de la infección en los pacientes tratados con vancomicina mediante el análisis bivariente de la CMI de vancomicina (estratificada en menor de 1,5 mg/dl y mayor o

igual a 1,5 mg/dl), el inadecuado manejo global de todas las recomendaciones, de la dosis de carga, de las dosis siguientes a la de carga, de la duración de la perfusión y la ausencia de monitorización de niveles plasmáticos y ajuste del tratamiento en función de la CMI (tablas 68-72).

No se encontró relación significativa entre las variables de manejo de la vancomicina y la morbimortalidad de los pacientes tratados con vancomicina.

En todos los pacientes de la cohorte se monitorizó la función renal y se ajustó la dosis de vancomicina en función de la misma.

**Tabla 67. Factores relacionados con la mortalidad en pacientes tratados con vancomicina (n=38).**

Variable	Total cohorte N= 38	Exitus N=9 (23,7%)	No exitus N= 29 (76,3%)	RR (IC 95%)	p
CMI $\geq$ 1,5 $\mu$ g/ml	12 (31,6)	5 (41,7)	7 (58,3)	3,9 (0,8-18,8)	0,08
Manejo global inadecuado	31 (81,6)	8 (25,8)	23(74,2)	0,8(0,1-5,4)	1
Manejo inadecuado de la dosis de carga	19 (50)	6 (31,5)	13 (68,5)	0,8(0,1-3,6)	1
Dosis inadecuada	28 (73,7)	9 (32,1)	19(67,9)	4,2 (0,4-38,9)	0,2
Duración de la perfusión inadecuada	6 (15,8)	3 (50)	3 (50)	3,5 (0,5-21,7)	0,3
Ausencia de monitorización de niveles plasmáticos	22 (57,9)	5 (22,7)	17(77,3)	0,6(0,1-2,7)	0,7
Ausencia de ajuste por CMI	13 (34,2)	4 (30,8)	9 (69,2)	1,4(0,3-6,2)	0,7

CMI: concentración mínima inhibitoria;  $\mu$ g/ml: microgramos/mililitro.

**Tabla 68. Factores relacionados con la curación clínica en pacientes tratados con vancomicina (n=38).**

Variable	Total cohorte N= 38	No curación clínica N= 8 (21,1%)	Curación clínica N=30 (78,9%)	RR (IC 95%)	p
----------	---------------------------	--	--	-------------	---

CMI $\geq 1,5$ $\mu\text{g/ml}$	12 (31,6)	4 (33,3)	8 (66,7)	2,7 (0,5-13,8)	0,2
Manejo global inadecuado	31(81,6)	7 (22,6)	24(77,4)	1,7(0,1-17)	1
Manejo inadecuado de la dosis de carga	19 (50)	6 (31,5)	13 (68,5)	2(0,3-11,6)	0,6
Dosis inadecuada	28 (73,7)	8 (28,6)	20(71,4)	1,4 (1,1-1,7)	0,06
Duración de la perfusión inadecuada	6 (15,8)	3 (50)	3 (50)	5,4 (0,8-34,8)	0,09
Ausencia de monitorización de niveles plasmáticos	22 (57,9)	5 (22,7)	17(77,3)	1,2(0,2-6,3)	1
Ausencia de ajuste por CMI	13 (34,2)	3 (23,1)	10(76,9)	1,2(0,2-6)	1

CMI: concentración mínima inhibitoria;  $\mu\text{g/ml}$ : microgramos/mililitro.

**Tabla 69. Factores relacionados con la curación microbiológica en pacientes tratados con vancomicina (n=38).**

Variable	Total cohorte N= 27	No curación microbiológica N= 3(11,5%)	Curación microbiológica N=23(88,5%)	RR (IC 95%)	p
CMI $\geq 1,5$ $\mu\text{g/ml}$	7(25,9)	1 (14,3)	6 (85,7)	1,4(0,1-18,6)	0,6
Manejo global inadecuado	20(74,1)	3 (15)	17(85)	1,1(0,9-1,4)	0,3
Manejo inadecuado de la dosis de carga	19 (50)	3 (15,7)	16 (84,3)	1,2(0,9-1,5)	0,2
Dosis inadecuada	18 (66,7)	3 (16,7)	15(83,3)	1,2 (0,9-1,4)	0,2
Duración de la perfusión inadecuada	5 (15,8)	2 (40)	3 (60)	14(0,9-205,8)	0,07
Ausencia de monitorización de niveles	14 (51,9)	2 (14,3)	12(85,7)	2(0,1-25,1)	1
Ausencia de ajuste por CMI	7 (25,9)	1 (14,3)	6(85,7)	1,5(0,1-19,6)	1

CMI: concentración mínima inhibitoria;  $\mu\text{g/ml}$ : microgramos/mililitro.

**Tabla 70. Factores relacionados con la infección persistente en pacientes tratados con vancomicina (n=36).**

Variable	Total cohorte N= 36	Infección persistente N=8 (22,2%)	No infección persistente N=28	RR (IC 95%)	p
----------	------------------------	--------------------------------------	----------------------------------	-------------	---

<b>(77,8%)</b>					
CMI $\geq$ 1,5 $\mu\text{g/ml}$	11 (30,6)	1 (9,1)	10(90,9)	0,2 (0,02-2,3)	0,2
Manejo global inadecuado	29 (80,6)	7 (24,1)	22 (75,9)	1,9 (0,1-18,6)	1
Manejo inadecuado de la dosis de carga	19 (50)	5 (26,3)	14 (73,7)	0,7 (0,1-4)	1
Dosis inadecuada	26 (72,2)	6 (23,1)	20 (76,9)	1,2 (0,1-7,2)	1
Duración de la perfusión inadecuada	6 (16,7)	3 (50)	3 (50)	5 (0,7-32,3)	0,1
Ausencia de monitorización de niveles	21 (58,3)	3 (14,3)	18 (85,7)	0,3(0,06-1,6)	0,2
Ausencia de ajuste por CMI	13 (36,1)	1 (7,7)	12 (92,3)	0,1(0,02-1,7)	0,2

CMI: concentración mínima inhibitoria;  $\mu\text{g/ml}$ : microgramos/mililitro.

**Tabla 71. Factores relacionados con la recidiva de la infección en pacientes tratados con vancomicina (n=37).**

Variable	Total cohorte N= 37	Recidiva de la infección N=3 (8,1%)	No recidiva de la infección N=34 (91,9%)	RR (IC 95%)	p
CMI $\geq$ 1,5 $\mu\text{g/ml}$	12 (32,4)	1 (8,3)	11(91,7)	1 (0,08-12,8)	0,7
Manejo global inadecuado	30 (81,1)	2 (6,7)	28(93,3)	0,4(0,03-5,5)	0,4
Manejo inadecuado de todas las variables excepto la dosis de carga	24 (64,9)	2 (8,3)	22(91,7)	1 (0,08-13,3)	1
Dosis inadecuada	27 (73)	2 (7,4)	25(92,6)	0,7 (0,05-8,9)	1
Duración de la perfusión inadecuada	6 (16,2)	0	6 (100)	0,9 (0,8-1)	0,5
Ausencia de monitorización de niveles	21 (56,8)	2 (9,5)	19(90,5)	1,5 (0,1-19,1)	1
Ausencia de ajuste por CMI	13 (35,1)	1 (7,7)	12(92,3)	0,9 (0,07-11,1)	1

CMI: concentración mínima inhibitoria;  $\mu\text{g/ml}$ : microgramos/mililitro.

### 5.7. Factores de relacionados con el pronóstico en los pacientes con bacteriemia



El 43,4% (n=40) de los pacientes presentaron bacteriemia. Se realizó un análisis bivalente para determinar los factores relacionados con la mortalidad en los pacientes con bacteriemia comparando la relación con la realización de ecocardiografía transtorácica (ETT), transesofágica (ETE) y hemocultivos de control a las 72 h de inicio del tratamiento (tablas 73). Se observó que el manejo inadecuado del conjunto de todas medidas se relacionó con la mortalidad en el análisis bivalente y de forma independiente en el multivariante (tabla 73).

**Tabla 73. Factores relacionados con la mortalidad en pacientes con bacteriemia. Análisis bivalente de la realización de ecocardiografía transtorácica (ETT), transesofágica (ETE) y hemocultivos de control a las 72 h de inicio del tratamiento (n=40).**

Variable	Total cohorte N=40	Exitus N=12 (30%)	No exitus N=28 (70%)	RR IC (95%)	p
ETT inadecuado	21 (52,5)	9 (42,9)	12(57,1)	4 (0,8-18)	<b>0,06</b>
ETE inadecuado	2 (5)	2 (100)	0	1,2 (0,9-1,5)	<b>0,08</b>
Hemocultivos a las 72 horas de inicio del TA no realizado	9 (22,5)	4 (44,4)	5 (55,6)	2,3 (0,4-10,7)	<b>0,4</b>
Todas las medidas inadecuadas	22 (55)	10(45,5)	12(54,5)	6,6 (1,2-36,2)	<b>0,02</b>

ETT: ecocardiografía transtorácica; ETE: ecocardiografía transesofágica; TA: tratamiento antimicrobiano.

**Tabla 74. Análisis multivariante de los factores relacionados con la mortalidad en los pacientes con bacteriemia (n=40).**

Variables	p	RR	IC (95%)
Todas las medidas inadecuadas	0,03	6,8	1,1-42,7
Hemocultivos a las 72 horas de inicio del TA no realizado	0,9	0,9	0,1-5,1



## **VI. DISCUSIÓN**

## 1. INCIDENCIA DE LA INFECCIÓN INVASORA POR SARM EN NUESTRO MEDIO

*Staphylococcus aureus* resistente a meticilina es considerado uno de los patógenos con mayor relevancia clínica y epidemiológica por su mortalidad y la dificultad de su tratamiento. Las publicaciones de las últimas décadas muestran un escenario heterogéneo con continua evolución de la epidemiología y una incidencia que parece haberse estabilizado. Conocer datos sobre la infección invasora en nuestro hospital nos permite entender la situación actual en nuestro centro y compararla con la de otras áreas. Desde la década de los 80 varios estudios de prevalencia han publicado la incidencia media de infección por SARM que fue del 29,2% respecto a aislados de *S. aureus* en 145 hospitales españoles en el año 2006 <sup>134</sup>. En nuestro centro las tasas de aislamiento de SARM respecto a las de todos los aislamientos de *S. aureus* fueron del 24,7% en el año 2010, del 23,7% en el año 2011 y del 22% en el año 2012 similares a las descritas (datos obtenidos del análisis de la frecuencia periódica de BMR del centro, no publicados). La densidad de incidencia de la infección invasora por SARM fue 0,11 de casos por 1000 estancias-año durante el periodo de estudio.

La mayoría de los estudios de prevalencia e incidencia de SARM incluyen muestras procedentes de IPPB, no incluidas en nuestra muestra. Las IPPB no fueron incluidas considerando las diferencias en cuanto a las manifestaciones clínicas y el tratamiento respecto al resto de infecciones invasoras. Por una parte se consideró la dificultad para la interpretación de la validez clínica de los cultivos procedentes de IPPB en un estudio de diseño retrospectivo. Por otra, el espectro clínico de las IPPB que incluye infecciones superficiales con indicación de tratamiento local, infecciones con indicación de tratamiento sistémico vía oral e infecciones graves, con una duración del tratamiento individualizada en cada paciente <sup>1</sup>.

Todos los pacientes con infección osteoarticular ingresaron en el año 2010. En el año 2011 la infección más frecuente fue la bacteriemia y en el año 2012 la infección respiratoria. No se pudieron identificar factores que influyeran en esta distribución aunque sí se encontró que el número de bacteriemias disminuyó significativamente en el año 2012 respecto a los años previos del estudio. Esto último va en consonancia con los datos publicados acerca de la eficacia de la aplicación de PRIOAM (un PROA adaptado a las características epidemiológicas y clínicas del centro) que muestra un descenso de las bacteriemias nosocomiales por BMR incluyendo SARM, en aumento en la fase preintervención <sup>141</sup>.

## **2. DESCRIPCIÓN DE LAS CARACTERÍSTICAS EPIDEMIOLÓGICAS, CLÍNICAS, TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO DE LAS INFECCIONES INVASORAS POR SARM**

El espectro clínico de SARM incluye las infecciones invasoras, las IPPB y los cuadros tóxicos siendo una etiología principal de bacteriemia e infecciones pleuropulmonares, sobre todo de NAVM. En nuestro estudio se encontró una proporción similar de infección respiratoria y bacteriemia, infecciones nosocomiales por SARM prevalentes ya descritas <sup>142</sup>, siendo poco frecuente otras localizaciones como en otras series <sup>92</sup>. Más del 60% de los pacientes con infección respiratoria presentaron NAVM y NN. No se encontró ningún caso de neumonía comunitaria grave. Los datos publicados sobre neumonía por SARM lo sitúan como una etiología importante de NAVM y NN <sup>4,65,66</sup>.

Del mismo modo que en otras series publicadas el origen más frecuente de la bacteriemia en nuestro estudio fue la infección asociada a un dispositivo endovascular <sup>92,143</sup>, lo cual está relacionado con la generalización de su uso en todos los servicios hospitalarios. De los pacientes con bacteriemia por SARM relacionada con un dispositivo vascular, lo más frecuente fue la bacteriemia relacionada con un catéter central transitorio (37,9%). Este dato es importante ya que en algunos estudios la bacteriemia asociada a catéter se ha relacionado con mejor pronóstico probablemente

por la posibilidad de retirada del foco infeccioso de forma rápida aunque también con la bacteriemia complicada <sup>144</sup> principalmente en los casos en los que no se retira o se retira tardíamente. El seguimiento especializado de la infección relacionada con el catéter y la implementación de actuaciones protocolizadas en su manejo han demostrado su eficacia en la disminución de estas infecciones <sup>145</sup>. En nuestra serie la frecuencia del foco vascular fue disminuyendo a lo largo de los años aunque no de forma significativa (40%/9 en 2010, 36,3%/8 en 2011 y 22,7%/5 en 2012). Desde hace años se realiza un seguimiento activo de todas las bacteriemias y específicamente de BMR, que se lleva a cabo gracias a un seguimiento conjunto de enfermedades Infecciosas, microbiología y farmacología, con información precoz y consejo terapéutico. El descenso del porcentaje del foco vascular a lo largo de los años del estudio podría también estar en relación con la implantación de PRIOAM, aunque el tamaño de la muestra y el diseño del estudio no permiten dilucidar esta cuestión.

Las bacteriemias de origen desconocido siguieron en frecuencia a de origen en catéter intravascular lo cual coincide con otras series que describen más del 25% de casos de origen no conocido <sup>10</sup>. Este dato también es importante ya que la bacteriemia de foco desconocido se ha relacionado con un peor pronóstico <sup>55</sup>.

Sólo se encontró un caso de meningitis lo que muestra una baja incidencia de esta infección invasora por SARM como se muestra en otras series <sup>87,88</sup>. Por otra parte, no se encontró ningún caso de meningitis posquirúrgica ni asociada a dispositivos de drenaje. Este dato nos llama la atención teniendo en cuenta que el centro dispone de un servicio de Neurocirugía que realiza un número de procedimientos neuroquirúrgicos elevado y SARM es una etiología no infrecuente de las infecciones relacionadas con los dispositivos de drenaje del LCR <sup>146</sup>. Aunque el tipo de microorganismo depende del tipo de dispositivo y la epidemiología del centro, *S. aureus* supone el microorganismo causante entre el 11-38% de las infecciones de

shunts y el 11-17% en las infecciones de derivaciones externas, tratándose de SARM en un 50% de los casos <sup>146</sup>.

La incidencia de infección osteoarticular fue muy baja con un caso de osteomielitis sobre material de osteosíntesis, otro de osteomielitis tras intervención reciente y uno de artritis séptica sobre una prótesis de rodilla de presentación tardía. Esto va en consonancia con la baja incidencia de infección protésica por SARM descrita en otras series <sup>85,147</sup>. Rodríguez Baños *et al.*, en un estudio realizado en un hospital de nuestra ciudad incluyeron una cohorte de 58 infecciones protésicas (24 de prótesis de cadera y 34 de prótesis de rodilla) y comunicaron sólo dos casos de infección por SARM <sup>85</sup> uno de infección de prótesis de cadera y otro de infección de prótesis de rodilla.

### **2.1. Características epidemiológicas de la infección invasora por SARM**

La edad es un determinante en la bacteriemia por SARM con una incidencia elevada por encima de los 70 años <sup>10</sup>. En un estudio retrospectivo realizado en el servicio de Urgencias de un hospital español de tercer nivel la edad mayor de 65 años fue un factor independiente asociado al aislamiento de SARM <sup>49</sup>. En nuestro estudio la edad mediana fue de 64 años, similar a otras series, sin diferencias en función del tipo de infección.

La proporción de pacientes procedentes de centros de crónicos y residencias sociosanitarias fue escasa en nuestro estudio (13%) a pesar de que estos centros pueden ser reservorios importantes de SARM <sup>148</sup> y el riesgo de infección invasora es mayor en pacientes colonizados <sup>149</sup>. Nuestra área sanitaria no incluye ningún centro de hospitalización de pacientes crónicos desde el inicio del estudio lo que podría explicar estos datos. En el año 2008 Manzur *et al.* describieron una prevalencia de colonización por SARM en centro de crónicos del 16,8% en España <sup>148</sup>. En un estudio reciente llevado a cabo en nuestra provincia encontraron una colonización por SARM del 10,6% del total de 744 pacientes evaluados <sup>150</sup>.

En nuestra cohorte la mayoría de los casos fueron de adquisición nosocomial y RAS, escenario descrito en la mayoría de las publicaciones. Las infecciones respiratorias fueron mayoritariamente nosocomiales (70%) de forma significativa mientras que en las bacteriemias la frecuencia de origen nosocomial y RAS fue similar encontrando dos casos comunitarios, a diferencia de otros estudios publicados.

En España, aunque la frecuencia de las infecciones por SARM-co no es bien conocida, parece que siguen siendo infrecuentes (particularmente las infecciones invasoras) a pesar de ser un problema emergente. Son escasos los datos disponibles de este problema en nuestro medio <sup>37</sup>. En el estudio realizado por Millán *et al.* en 2003 en 59 hospitales españoles no se encontró ninguna bacteriemia de origen estrictamente comunitario <sup>37</sup>. Los nueve casos sin relación epidemiológica con la asistencia sanitaria se relacionaron genótipicamente con las cepas nosocomiales y tampoco encontraron diferencias en las características microbiológicas con las mismas. Del mismo modo, Chaves *et al.* no encontraron ningún caso de bacteriemia comunitaria por SARM de los 43 episodios revisados retrospectivamente entre el año 2001 y 2002 y todas las cepas fueron resistentes a ciprofloxacino <sup>151</sup>. Vindel *et al.* comunicaron un incremento en la incidencia de SARM-Co entre los años 2004 y 2012 <sup>152</sup>. Del total de la cohorte de infecciones por SARM (n=8326) SARM-Co supuso el 2,9%. El 84,5% de las cepas comunitarias fueron resistentes sólo a betalactámicos, el 12,8% a eritromicina, el 8,8% a tetraciclinas, el 4,9% a clindamicina, el 3,1% a ciprofloxacino y sólo el 6% eran multirresistentes correspondiendo estas últimas a seis aislamientos de la cepa USA 300 <sup>152</sup>. Los reportes de otras infecciones invasoras comunitarias son anecdóticos. Se ha comunicado un caso de bacteriemia por SARM-Co con origen en una meningitis aguda <sup>153</sup>; se trataba de un varón de 25 años procedente de Republica Dominicana con colonización nasal e inguinal por SARM. La cepa fue resistente a tetraciclina además de oxacilina y sensible al resto de antimicrobianos con una CMI  $\leq 2$   $\mu\text{gr/ml}$  por microdilución y  $<1,5$   $\mu\text{gr/ml}$  determinada



por E-test. En el año 2008 se publicó un caso de neumonía asociada a ventilación mecánica en la que la cepa causante fue catalogada como comunitaria a pesar de que la infección fue de adquisición nosocomial <sup>154</sup> en base a sus características moleculares y usando como cepa de referencia la cepa de SARM-Co aislada previamente en una IPPB en otro centro <sup>38</sup>. El antibiograma era sensible a clindamicina y ciprofloxacino. Se hipotetizó que probablemente el paciente estuviera colonizado por SARM y tras la intubación orotraqueal y la antibioterapia empírica con amoxicilina-clavulánico como precipitantes desarrollara una neumonía por aspiración de secreciones orofaríngeas <sup>154</sup>. De los 13 casos de infección por SARM-Co recogidos por Cercenado et al. entre los años 2004-2007 solo se identificó un caso de infección invasora en un paciente de 7 años con bacteriemia de origen en un absceso de glúteo <sup>38</sup>(4) y era sensible a todos los antimicrobianos excepto oxacilina. Manzur *et al.* comunicaron 19 casos de infección por SARM-co con LPV positiva en Barcelona de los cuales sólo uno era una traqueobronquitis, el resto no eran infecciones invasoras <sup>34</sup>.

En nuestra serie se encontró, como mencionamos, dos casos de bacteriemia de adquisición comunitaria. El antibiograma de ambos cultivos mostró sensibilidad a todos los antimicrobianos (incluidos ciprofloxacino y clindamicina) excepto a oxacilina. En ningún caso encontramos hubo criterios epidemiológicos que descartaran la adquisición comunitaria. Uno de los pacientes era un varón de 28 años de nacionalidad costarricense sin ningún factor reconocido como de riesgo para la infección por SARM que presentó una bacteriemia de origen osteoarticular con diagnóstico de espondilodiscitis complicada con absceso paravertebral y epidural hospitalizado en el área Neuroquirúrgica en el año 2010. Presentó bacteriemia persistente pero la evolución posterior fue favorable con confirmación de la curación microbiológica a los 9 días de inicio del tratamiento y sin complicaciones a distancia. La otra paciente fue una mujer de 41 años con alta comorbilidad por cirrosis hepática e

infección por el VIH y sin hogar, hospitalizada en la Unidad de Enfermedades Infecciosas en el año 2011. Presentó una bacteriemia de origen desconocido en el contexto de una descompensación hidrópica de su hepatopatía y una bacteriascitis y evolucionó favorablemente.

Además de los dos casos catalogados de adquisición comunitaria, ocho pacientes cumplieron el criterio epidemiológico pero no el microbiológico para considerar la infección como de adquisición comunitaria y fueron catalogados como relacionados con la asistencia sanitaria. Por otra parte, encontramos cuatro aislamientos con cepas sensibles a ciprofloxacino y a todos los antimicrobianos excepto a penicilinas, incluida oxacilina, que no cumplían criterios epidemiológicos para considerar la infección de adquisición comunitaria. Fueron dos pacientes con neumonía nosocomial sin comorbilidad y dos bacteriemias de origen respiratorio y relacionada con un catéter respectivamente con alta comorbilidad. Todos evolucionaron favorablemente. Aunque no disponemos de la caracterización molecular de estas cepas existe la posibilidad de que se correspondieran genéticamente con cepas SARM-Co en base a sus características microbiológicas. Esto apoyaría la teoría de que la frontera entre las cepas de adquisición comunitaria y nosocomial se está disipando debido a la capacidad de diseminación e introducción de SARM-Co en pacientes hospitalizados y cabe esperar que cada vez sea más difícil distinguir entre cepas SARM-Co y SARM-RAS <sup>29</sup>.

## **2.2. Características clínicas de la infección invasora por SARM**

En un porcentaje importante de las infecciones (44,8%) la presentación clínica fue grave y de estos pacientes aproximadamente un tercio estaban hospitalizados en UCI en el momento de la recogida del cultivo. La unidad de ingreso más frecuente del total de los pacientes incluidos fue la UCI (32,1%) y esto es consecuencia de las características clínicas de los pacientes y la generalización de uso de procedimientos invasivos en estas unidades, factores reconocidos como predisponentes para la

infección por SARM<sup>155</sup>. La mediana de días de ingreso hospitalario fue mayor en los pacientes hospitalizados en UCI y estos presentaron de forma significativa más infecciones respiratorias que bacteriemias. La mayor proporción de infección respiratoria por SARM respecto a bacteriemias en pacientes hospitalizados en UCI ya había sido descrita previamente en un estudio multicéntrico que reportó más del 70% de infecciones respiratorias por SARM en pacientes hospitalizados en UCI frente al 20% de bacteriemias<sup>105</sup>.

Medicina Interna fue la segunda unidad de hospitalización más frecuente. Esto probablemente se relaciona con el tipo de pacientes que ingresan en este servicio, generalmente de edad avanzada, con comorbilidad y con frecuencia con reingresos frecuentes por agudizaciones de su patología crónica.

El índice de Pitt ha sido validado como predictor de la mortalidad en pacientes con bacteriemia por *S. aureus*<sup>140</sup>, en nuestro estudio el puntuar más o 3 en el índice de Pitt también se relacionó con la mortalidad como se discute más adelante. Sólo el 21,8% puntuaron 3 o más en el índice de Pitt. De estos, dos tercios aproximadamente tenían una bacteriemia por SARM aunque la puntuación no fue significativamente más elevada que en los pacientes con infección respiratoria. En los pacientes con bacteriemia, aunque la puntuación en el índice de Pitt no se relacionó con el foco de origen de la misma, aquellos que presentaron bacteriemia con origen en un catéter endovascular periférico presentaron una mediana mayor que en el resto.

### **2.2.1. Características basales de los pacientes con infección invasora por SARM**

#### **2.2.1.1. Enfermedades crónicas o subyacentes y gravedad basal**

Como en otras series, en nuestro estudio la mayoría de los casos presentaron enfermedades crónicas basales (60,7%) siendo las más frecuentes la diabetes mellitus, la EPOC y la demencia en este orden. Casi el 80% de los pacientes con bacteriemia presentaron alguna enfermedad crónica con una tendencia a que estos

pacientes tuvieron con más frecuencia alguna enfermedad crónica (RR 2,4; IC 95% 0,9-6,5; p 0,04) que los pacientes con infección respiratoria, aunque no de forma significativa en el análisis bivalente. La presencia de cirrosis y la hemodiálisis periódica fueron significativamente más frecuentes en la bacteriemia que en otras infecciones al igual que la presencia de EPOC en la infección respiratoria. Está documentada la mayor incidencia de bacteriemia por *S. aureus* en pacientes con hemodiálisis periódica <sup>10</sup>. Los datos de nuestro estudio son relevantes ya que la diabetes mellitus y la hemodiálisis periódica se han asociado a mayor frecuencia de complicaciones hematógenas en pacientes con bacteriemia por SARM relacionadas con catéter <sup>156</sup>. Así mismo, la neumonía por SARM se ha relacionado con la EPOC aunque también con el uso de antibioterapia reciente, cirrosis hepática y la infección por el VIH <sup>70</sup>. Por otra parte los factores asociados a la infección invasora por SARM incluyen también el antecedente de hospitalización previa, cirugía, inmunosupresión, el haber recibido tratamiento antimicrobiano en los dos meses previos y la estancia en una residencia de cuidados crónicos <sup>46,49</sup>, factores todos también representados en nuestra cohorte.

Casi la mitad de los pacientes presentaron una alta comorbilidad medida mediante el índice de Charlson y esto se relacionó significativamente con la bacteriemia con respecto a otras infecciones. La dependencia funcional basal grave se ha reconocido como un factor independiente asociado al aislamiento de SARM en otros estudios <sup>49</sup>.

#### **2.2.1.2. Características predisponentes adquiridas y procedimientos invasivos**

La gran mayoría de los pacientes presentaron algún factor reconocido como predisponente para la infección por SARM. La presencia de alguna característica predisponente adquirida se relacionó de forma significativa tanto con la infección respiratoria (p<0,02) como con la bacteriemia (p<0,01). Aproximadamente la mitad de

los pacientes habían tenido un ingreso hospitalario el año previo y portaban un catéter urinario transitorio. Tanto la presencia de sonda urinaria transitoria <sup>85</sup> como la hospitalización previa se han relacionado con infección invasora por SARM en algunos estudios <sup>157</sup>. Hasta el 60% de los pacientes con bacteriemia habían estado hospitalizados el año previo aunque esta circunstancia no fue significativamente más frecuente en este grupo de pacientes.

El ser portador de catéter endovascular, haber recibido TA y haber estado hospitalizado en UCI el mes previo fueron también características predisponentes muy frecuentes en nuestra cohorte estando presentes en más de un tercio de los pacientes. El uso de antibioterapia previa, especialmente con quinolonas, se ha asociado a la infección por SARM en múltiples estudios <sup>41,42,50</sup>.

El tratamiento con hemodiálisis incrementa el riesgo de bacteriemia por *S. aureus* de forma significativa, siendo el factor de riesgo más relevante en estos pacientes la presencia de un catéter vascular <sup>10</sup> con aumento de la prevalencia también de infección invasora por SARM <sup>158</sup>.

En los pacientes con infección respiratoria, la hospitalización en UCI en el momento de la inclusión en el estudio, el ingreso en UCI un mes previo, la necesidad de VMI y el ser portador de un catéter vesical transitorio fueron significativamente más frecuentes que en otras infecciones. La neumonía nosocomial y RAS por SARM se ha relacionado con el ingreso en UCI y con la presencia de material extraño como un tubo endotraqueal o de traqueostomía considerados ambos como un medio de crecimiento óptimo y seguro para SARM por la posibilidad de formar biofilm <sup>64,159</sup>.

### **2.3. Tratamiento de la infección**

#### **2.3.1. Tratamiento antimicrobiano empírico (TAE)**

Al igual que en otras series descritas <sup>49</sup> los betalactámicos fueron los antimicrobianos más frecuentemente utilizados como TAE, similar al perfil de TAE descrito en un estudio prospectivo realizado en un servicio de Urgencias en un hospital

de tercer nivel en España en cuanto a que el tratamiento antimicrobiano empírico más frecuente prescrito en las infecciones por SARM fueron los betalactámicos (n=18, 33,3%)<sup>49</sup>. Sin embargo, las siguientes pautas de TAE más frecuentes fueron vancomicina (n=8, 14,8%), linezolid (n=8, 14,8%) y quinolonas (n=7, 13%)<sup>49</sup> en dicho estudio mientras que en nuestra serie fueron las quinolonas y la vancomicina en ese orden. En el mencionado estudio la mayoría de las infecciones fueron respiratorias e IPPB. Vancomicina fue el TAE con actividad frente a SARM más frecuentemente usado en consonancia con otras series descritas<sup>100</sup>.

Se han documentado porcentajes de hasta el 68,2% (n=60) de pacientes con infección por SARM que han recibido TAE sin actividad frente a SARM en algunos estudios<sup>105</sup>. En nuestra serie la mayoría de los pacientes recibieron TAE (82,8%) aunque con una elevada frecuencia el tratamiento empírico no tenía actividad frente a SARM (76,3%). Este dato, aunque nos parece muy relevante, es similar al publicado previamente en series multicéntricas en nuestro país con porcentajes de tan sólo el 23,7%<sup>37</sup> y el 21,1%<sup>100</sup> de TAE con actividad frente a SARM respectivamente. Estos datos muestran la escasa sospecha de infección por SARM y el limitado número de antimicrobianos con actividad frente a SARM. En un estudio multicéntrico prospectivo en China la proporción de pacientes que recibieron TAE con actividad frente a SARM en pacientes hospitalizados en UCI con infección por SARM, predominantemente respiratoria, fue sólo del 20%<sup>105</sup>. En otros países con mayor prevalencia de infección por SARM como Estados Unidos, es habitual el uso de vancomicina como tratamiento empírico de múltiples infecciones<sup>84</sup> como muestra indirecta de una sospecha clínica más elevada.

El conocimiento de los factores de riesgo para la infección por SARM es fundamental para la correcta elección del TAE. La prescripción de TAE apropiada se ha relacionado con la cirugía reciente, la presencia de un catéter venoso central y el lugar de infección (bacteriemia primaria, intraabdominal y respiratoria)<sup>100</sup>. González-

Castilo *et al.* describieron una proporción de TAE apropiada de tan sólo un 31,7% en un servicio de urgencias y los factores asociados a la prescripción de tratamiento empírico con actividad frente a SARM fueron el haber recibido TA los dos meses previos y la presencia de un catéter vascular <sup>49</sup>. En nuestra serie la prescripción de TAE con actividad frente a SARM fue significativamente más frecuente en pacientes con diabetes mellitus, en tratamiento crónico con hemodiálisis y portadores de un CEV central permanente. La hemodiálisis, la presencia de dispositivos intravasculares y también la diabetes han sido reconocidos como factores predisponentes para la infección invasora por SARM <sup>46,158</sup>. La consideración de estos factores por el clínico responsable de la prescripción de TAE es probable que influyera en la elección del mismo. No obstante, a pesar de que más del 90% de los pacientes presentaron alguna de las características predisponentes o procedimientos invasivos relacionados con la infección por SARM la prescripción de TAE con actividad frente a SARM fue muy escasa.

El 64% de los pacientes que recibieron TAE con actividad frente a SARM presentaron bacteriemia aunque no se encontró relación significativa en el análisis bivariado. Esto probablemente se debe a que la presentación clínica de estos pacientes es más grave y a que esta infección es frecuente en pacientes con hemodiálisis, prótesis y catéteres vasculares, por lo que es habitual utilizar TAE con actividad frente a BMR entre ellas SARM. Esta circunstancia ya ha sido descrita previamente en otros estudios <sup>100</sup> que reportaron mayor frecuencia de TAE adecuado en pacientes con bacteriemia que sin bacteriemia, aunque esta variable no fue incluida en el análisis multivariante ya que los clínicos no conocían el diagnóstico de bacteriemia cuando tuvieron que prescribir el TAE.

La duración mediana de TAE en fue significativamente mayor en los pacientes con infección respiratoria que en los pacientes con bacteriemia. Esto se debe probablemente a que en la infección respiratoria se plantea el diagnóstico

microbiológico de forma más tardía y mientras que la realización de hemocultivos es una práctica más rutinaria. Además, nuestro centro tiene un programa activo de informe precoz de bacteriemia que permite tener información preliminar en las primeras 24 horas de la extracción del hemocultivo, lo que sin duda permite orientar el tratamiento de forma precoz.

### **2.3.2. Tratamiento antimicrobiano dirigido (TAD)**

En nuestro estudio casi la totalidad de los pacientes recibieron TAD (97,7%) y en una proporción elevada fue TAD con actividad frente a SARM (83,9%) principalmente vancomicina. Aún así llama la atención que 1,5 de cada 10 pacientes no recibieron TAD apropiado tras recibir el resultado del cultivo y el antibiograma. Esta circunstancia ya ha sido descrita en otros estudios. Un estudio multicéntrico español realizado para evaluar la relación del TAE con el pronóstico de la infección por SARM, la TAD fue apropiada en el 80% de los pacientes que recibieron TAE inapropiado<sup>100</sup>. Esto puede deberse a la complejidad en el tratamiento de infección por SARM y la dificultad para interpretar clínicamente el antibiograma.

Tan sólo dos pacientes (2,3%) no recibieron antibioterapia alguna y en ambos se rechazó el TAD por motivos clínicos. Uno de ellos precisó IOT el día de la recogida del cultivo y se decidió limitación del esfuerzo terapéutico y sedación en función del pésimo curso clínico de la infección y la patología pulmonar crónica avanzada e irreversible del paciente. El otro caso fue una bacteriemia de origen en un CEV central transitorio en un paciente con enfermedad neurológica en situación paliativa. Ambos fallecieron a causa de la infección.

En nuestra serie todos los pacientes con bacteriemia tratados recibieron TAD con actividad frente a SARM y el TA más frecuentemente usado fue la vancomicina seguido de daptomicina. El TAD con actividad frente a SARM fue prescrito de forma significativamente más frecuente en los pacientes con bacteriemia y particularmente se usó con más frecuencia vancomicina. Sin embargo los pacientes con infección



respiratoria fueron tratados mayoritariamente con linezolid seguido de vancomicina y casi un 30% no recibieron TAD con actividad frente a SARM.

La prescripción de TAD con actividad frente a SARM no se relacionó con ninguna característica basal o adquirida de los pacientes.

La mediana de días de duración de TAD fue óptima en la mayoría de los casos de bacteriemias (14 días para bacteriemias no complicadas que suponen la mayoría de nuestra cohorte) lo que refleja probablemente la influencia del seguimiento protocolizado de las bacteriemias en el centro. Por otra parte la duración mediana del TAD en los casos de infección respiratoria fue de 22 días. Esta duración parece excesiva teniendo en cuenta que aunque la indicación es individualizar en función de la evolución clínica y microbiológica de la infección generalmente las recomendaciones no exceden los 14 días de TAD. Estos datos son importantes ya que la tendencia de las recomendaciones de los últimos años para el TAD en pacientes con neumonía apuntan hacia la optimización de la duración del en función de la respuesta clínica, con pautas más cortas que las establecidas hasta el momento. Varios estudios demostraron que una pauta corta de TAD (3-5 días) en pacientes con neumonía comunitaria moderada-severa era igual de eficaz que una pauta larga (7-14 días)<sup>160,161</sup>. En pacientes con neumonía nosocomial y NAVM se ha reportado que pautas cortas de TAD (8 vs 15 días) no se relacionan con mayor mortalidad ni reinfecciones y sin embargo las pautas largas se asociaron con mayor tasa de resistencia a antimicrobianos<sup>162,163</sup>.

### **2.3.3. Medidas terapéuticas no farmacológicas**

La mayoría de los casos en los que estuvieron indicadas las medidas terapéuticas no farmacológicas fueron bacteriemias como era esperable (70,5%, 24/34). Estos resultados van en relación con el origen más frecuente de la bacteriemia en nuestra serie que fue la infección de un catéter intravascular. En estos casos

siempre está indicado canalizar un nuevo catéter y es obligado hacerlo rápidamente ante la presentación grave y los signos locales de infección.

Dentro de las indicaciones de manejo no farmacológico estandarizadas en los casos de bacteriemia, la más generalizada fue la extracción de hemocultivos control a las 72 horas de inicio de tratamiento apropiado mientras que la realización de ETT, indicada en todos los pacientes con bacteriemia por SARM, se realizó en menos de la mitad de los casos. La ETE solo estuvo indicada en un 12,5% de los pacientes y se realizó en más de la mitad de ellos. Esto traduce probablemente que la realización de ecocardiografía es poco frecuente si la sospecha es baja o el riesgo de endocarditis es bajo, mientras que cuando está indicada una prueba invasiva como la ETE la cumplimentación es mayor.

#### **2.4. Pronóstico de los pacientes con infección invasora por SARM**

La mortalidad de nuestra serie fue del 28,7% siendo atribuida en más de la mitad de los casos a la infección. Estos datos son concordantes con la mortalidad de otras series publicadas en nuestro país <sup>100</sup>. No encontramos diferencias en la mortalidad entre pacientes con bacteriemia o infección respiratoria. El foco de la bacteriemia se ha validado como predictor de la mortalidad a los 30 días, correspondiendo más riesgo de muerte para la bacteriemia sin foco, la endocarditis infecciosa y la bacteriemia de origen respiratorio en este orden <sup>55,56</sup>. En nuestra serie sin embargo el foco de la bacteriemia no se relacionó con la mortalidad. El paciente con meningitis falleció y el origen fue espontáneo circunstancia que se ha relacionado con la mortalidad en algunos estudios <sup>87</sup>.

La mayoría de los pacientes en los que se solicitaron cultivos posteriores a los que permitieron el diagnóstico etiológico presentaron bacteriemia (56,1%,32/57) como era esperable ya que esta actuación es una recomendación estandarizada para la bacteriemia por *S. aureus* en las recomendaciones internacionales <sup>9</sup> a diferencia de otras infecciones. En casi la mitad de pacientes con infección respiratoria no se

solicitaron cultivos posteriores, en general porque cumplieron criterios de curación clínica y no estuvo indicado. Sólo se confirmó la ausencia de curación microbiológica en cinco pacientes, cuatro de ellos con infección respiratoria y uno con bacteriemia. La mediana de días desde el diagnóstico de la infección hasta la curación microbiológica fue significativamente menor en los casos con bacteriemia (5 días en pacientes con bacteriemia vs 7 días en pacientes con infección respiratoria,  $p < 0,03$ ) probablemente en relación a que se solicitaron más cultivos de forma rutinaria y de forma más precoz (primeras 72 horas de tratamiento apropiado). La frecuencia de recidiva de la infección y de infección persistente fue baja (6,9% y 14,9% respectivamente) <sup>164,165</sup>.

La identificación precoz de factores predictores de bacteriemia complicada es relevante. Fowler et *al.* en un estudio que incluyó 724 episodios de bacteriemia por *S. aureus* definieron la adquisición comunitaria, el cultivo positivo a las 48-72 horas del inicio del tratamiento y la fiebre persistente como predictores de la bacteriemia complicada <sup>57</sup>. La asociación entre la persistencia de hemocultivos positivos y fiebre persistente con la bacteriemia complicada también ha sido validada recientemente como un marcador de mal pronóstico <sup>55</sup>. La bacteriemia por SARM se asocia con menos frecuencia a endocarditis que la bacteriemia por SASM y causa principalmente endocarditis protésicas y nosocomiales <sup>139,166</sup>. En un estudio prospectivo de seguimiento de 505 episodios de bacteriemias por *S. aureus* encontraron una incidencia del 11% de endocarditis por SARM (20/174) <sup>140</sup>. La endocarditis por SARM se relacionó con más complicaciones renales y bacteriemia persistente que cuando fue causada por SASM así como con mayor mortalidad <sup>140</sup>. El 30% de bacteriemias de nuestra cohorte se consideraron bacteriemias complicadas, siendo un porcentaje elevado en comparación con bacteriemias por SASM aunque similar a los descritos para las bacteriemias por SARM. La incidencia elevada de bacteriemia complicada por SARM ya ha sido reportada <sup>57,127,139</sup>. El diseño de nuestro estudio no nos permite identificar factores predictores de bacteriemia complicada. Así mismo, la frecuencia de

endocarditis fue baja y se encontraron sólo dos pacientes con endocarditis izquierdas sobre válvula nativa y protésica. El origen de la bacteriemia fue la infección de un catéter central en ambos. Los dos pacientes fallecieron a causa de la infección, tenían más de 75 años y no tenían comorbilidad. Recibieron TAD adecuada. Ambos portaban SV transitoria, uno de ellos era diabético y había estado hospitalizado en UCI en el mes previo y precisó VMNI y el otro portaba una prótesis aórtica como factores predisponentes adquiridos para la infección por SARM. Se presentaron como sepsis grave y puntuaron más de 3 en el índice de Pitt.

Se encontró sólo un caso de bacteriemia de brecha RAS de origen osteoarticular, tenía comorbilidad baja según el índice de Charlson era diabético y evolucionó favorablemente.

La frecuencia de recidiva de bacteriemia en nuestro estudio fue similar a la descrita en otras series <sup>164,165</sup> (7,5%, 3/40) con un 20% (8/40) de pacientes con bacteriemia persistente. En una cohorte de bacteriemia por SARM seguida durante un largo periodo de tiempo encontraron 26 episodios de recidiva de los 576 registrados (4,5%) <sup>167</sup>. De los 510 episodios incluidos no se catalogó ningún caso de adquisición comunitaria. En un estudio estadounidense que incluía 113 pacientes con bacteriemia por SARM encontraron 12 bacteriemias recurrentes (definidas como la que apareció en las dos semanas siguientes a la negativización del cultivo) de las que 11 (9,7%) se definieron como recidiva de bacteriemia (definida como la bacteriemia recurrente con una secuencia fenotípica similar a la previa) <sup>164</sup>. De ellas 6 presentaron foco desconocido. En nuestro estudio los tres casos de recidiva de bacteriemia tuvieron origen en la infección de un catéter central que también fue el origen más frecuente de los casos de bacteriemia persistente (4 pacientes y de ellos en 3 no se retiró el catéter). En el resto de pacientes con bacteriemia persistente el origen de la bacteriemia fue osteoarticular en dos pacientes, respiratorio en uno y en la infección de una endoprótesis aórtica en el último.

### 3. SENSIBILIDAD DE LOS AISLADOS

El patrón de sensibilidad de nuestros aislados es similar al descrito en otras series españolas <sup>168</sup>. El estudio VIRA recogió la sensibilidad de 1130 aislamientos de SARM de 51 hospitales españoles durante los años 2001-2010 mostrando una sensibilidad a rifampicina del 93%-98%, un incremento de la sensibilidad a clindamicina del año 2010 (85%) respecto al 2001 (34,5%) y una resistencia a quinolonas del 92%-97% <sup>168</sup>. En nuestra serie la sensibilidad a rifampicina (96,4%) y a clindamicina (76,9%) fue similar a la recogida en este estudio. La baja resistencia a clindamicina también ha sido documentada en otros estudios españoles <sup>134</sup>. La resistencia a quinolonas en nuestra serie también fue elevada (93,1%). De las 253 aislados de hemocultivos estudiados en el estudio EARSS en el año 2000 en hospitales españoles la resistencia a ciprofloxacino fue del 89,3% <sup>13</sup>. La sensibilidad a aminoglucósidos de nuestra cohorte fue elevada (88,3%) en consonancia con otros datos publicados aunque también se documentó una alta tasa de resistencia a tobramicina en el año 2006 en el mismo estudio <sup>134</sup>. En el estudio VIRA solamente detectaron un aislado no sensible a daptomicina, nueve aislados resistentes a linezolid (cinco de ellos pertenecientes a un brote en un mismo hospital) y tres aislados con sensibilidad intermedia a vancomicina. En el estudio EARSS del año 2000 no encontraron cepas con sensibilidad disminuida a vancomicina <sup>13</sup> en los hospitales españoles. En nuestra serie no encontramos ningún aislado resistente a daptomicina o linezolid y todas las cepas fueron sensibles a vancomicina. Respecto a nuestros aislados solo el 6,9% de las cepas tenían una CMI de vancomicina < 1 µgr/ml, un porcentaje más bajo que el publicado en otras series <sup>117</sup> y con una proporción de CMI igual a 2 µgr/ml del 27,6% (24/87), similar a la documentada previamente <sup>134</sup>. De los 135 aislados valorados en un estudio de prevalencia del año 2006 donde participaron 145 hospitales sólo encontraron seis cepas con CMI de 2 µgr/ml <sup>134</sup>. La frecuencia de aislados con CMI de vancomicina ≥ 1,5 µgr/ml fue similar a la descrita en otros

estudios. En un estudio observacional realizado en el Hospital Clínico de Barcelona en el que se incluyeron 414 episodios de bacteriemias por SARM desde el año 1991 al 2005 encontraron 109 (26,3%) aislamientos con CMI de vancomicina de 1 µgr/ml, 213 (51,4%) de 1,5 µgr/ml y 92 (22,2%) de 2 µgr/ml <sup>99</sup>. No encontraron diferencias de las características basales y los factores predisponentes entre los grupos. En nuestra serie tampoco encontramos estas diferencias entre los pacientes con CMI menor o mayor o igual a 1,5 µgr/ml como en otras series reportadas <sup>99,127</sup>.

#### **4. ADECUACIÓN DEL TRATAMIENTO DE LAS INFECCIONES INVASORAS POR SARM**

Como hemos mencionado, las infecciones invasoras por SARM presentan una elevada morbimortalidad lo que lleva a intentar optimizar el manejo clínico con el objetivo de mejorar el pronóstico. En este sentido se han llevado a cabo varios estudios que evalúan el manejo clínico y el impacto en la evolución de la infección.

Los estudios que evalúan la terapia empírica en infecciones por SARM son la mayoría retrospectivos e incluyen sólo bacteriemias por SARM. Existe una gran heterogeneidad en la definición de los criterios de inclusión y de TAE adecuado y los factores que podrían influir en la elección del tipo de TAE no están bien definidos. La exposición previa a fármacos puede ser un factor de riesgo para la infección por SARM y la infraestimación del uso previo de antimicrobianos puede llevar al uso inadecuado de TAE. En una cohorte retrospectiva que incluyó 510 casos de bacteriemia por SARM definieron TAE adecuado como el recibido en las siguientes 48 horas a la extracción del hemocultivo si era sensible al microorganismo aislado. El 67% de los casos recibieron TAE inadecuado y vancomicina fue el antimicrobiano más usado en los casos de TAE adecuado <sup>167</sup>, igual que en nuestra cohorte. En este sentido, la proporción de TAE con actividad frente a SARM como se ha comentado previamente fue muy baja (19,5%, 17/72) en nuestro estudio aunque similar a la descrita en otras series. La proporción de TAE apropiado aunque también fue menor

de lo deseable se aproximó al 50% y proporcionalmente fue mayor en el año 2012 que en los años previos aunque de forma no significativa. Esto podríamos ponerlo en relación, como hipótesis, con la implantación del PRIOAM que se llevó a cabo a lo largo del año 2011 y que incluía guías actualizadas para el tratamiento empírico de cada infección.

Se han documentado tasas de hasta el 25,8% (166/655) de TAE inadecuado en infecciones por diferentes microorganismos en pacientes hospitalizados en UCI <sup>169</sup>. En algunos estudios la administración de TAE inadecuado se ha relacionado con la adquisición de la infección siendo mayor en pacientes hospitalizados en UCI con infección nosocomial (34,3%) y nosocomial y comunitaria (45,2%) que en aquellos con infección comunitaria (17,1%) <sup>169</sup>. En nuestra serie la prescripción de TAE y que éste fuera inadecuado no se relacionó con la adquisición nosocomial ni el ingreso en UCI, sin embargo el TAE con actividad frente a SARM sí fue significativamente más frecuente en los pacientes diabéticos y en hemodiálisis en el análisis bivariado. En un estudio observacional, prospectivo y multicéntrico realizado en China en el año 2011 para evaluar el TAE y la evolución de pacientes hospitalizados en UCI con infección por SARM que incluyó 88 pacientes <sup>105</sup> encontraron tan sólo un 20% de TAE apropiado aunque lo definieron como el TAE con actividad frente a SARM antes del resultado del cultivo. La mayoría fueron infecciones respiratorias (70,4%) seguidas de bacteriemias (11,3%) <sup>105</sup>.

La mayoría de los pacientes recibieron TAD con actividad frente a SARM (83,9%, n=73) y de ellos en el 80% de los casos (n=59) el manejo fue adecuado en cuanto a vía de administración, dosis y duración. La distribución de TAD adecuado y apropiado fue similar durante los 3 años del estudio. En los pacientes con bacteriemia el manejo adecuado de TAD y la administración de TAD con actividad frente a SARM fue significativamente mayor que en los pacientes con infección respiratoria en relación a que la presentación clínica de esta infección suele ser más grave y está

protocolizado en el centro el seguimiento de todas dentro del programa de informe precoz de bacteriemias por un equipo multidisciplinar de infectólogos, microbiólogos y farmacólogos. En este sentido, la proporción de TAD apropiado en nuestra cohorte es algo mayor que la descrita en otros estudios en los que solo el 68,2% de los pacientes (n=60) recibieron TAD con actividad frente a SARM <sup>105</sup>.

El control precoz del foco infeccioso siempre que sea posible se traduce en una menor tasa de complicaciones, y esto es más evidente en el caso de la infección de un catéter donde se ha estudiado más ampliamente <sup>56,165</sup>. En nuestro estudio la mayoría de los pacientes en los que estuvieron indicadas las medidas terapéuticas no farmacológicas el manejo fue adecuado. En nuestro estudio, como hemos comentado, en seis pacientes con bacteriemia el control del foco de la infección no pudo llevarse a cabo a pesar de que estuvo indicado (tres pacientes con BRC, dos de origen osteoarticular y uno de origen en la infección de una prótesis aórtica). Se observó una mortalidad del 50% en estos pacientes, con una incidencia del 50% de bacteriemia complicada y un caso de endocarditis.

La indicación de realizar un ETT en todos los pacientes con bacteriemia por SARM es una actuación que estaba protocolizada en las guías de nuestro centro durante el estudio y continúa siendo una recomendación grado A-II en las últimas guías de la IDSA publicadas para todos los pacientes con bacteriemia por SARM <sup>9</sup>. En nuestro estudio en más de la mitad de los pacientes no se realizó una ETT y esto no se relacionó con la bacteriemia complicada ni con la mortalidad. La estandarización de esta medida y su influencia sobre la evolución de los pacientes con bacteriemia por *S. aureus* está en discusión en algunos estudios <sup>58</sup>. En un estudio multicéntrico realizado en nuestro país que valoró el impacto de la aplicación de un paquete de medidas en el manejo de la bacteriemia por *S. aureus*, la ETT se realizó en el 52,8% de los pacientes en los que estuvo indicada (bacteriemia complicada y alto riesgo de endocarditis) en el periodo preintervención y en el 73,3% de los pacientes en los que estuvo indicada en



el periodo posintervención <sup>170</sup>. La intervención se relacionó de forma independiente con la mayor adherencia a la realización de hemocultivos de control, el control precoz del foco, la duración apropiada del tratamiento y con un descenso de la mortalidad a los 14 y 30 días <sup>170</sup>.

Por otra parte en nuestra serie la ETE se realizó en el 40% de los pacientes en los que estuvo indicada sin que se pudiera demostrar relación con la mortalidad como discutiremos más adelante.

De entre todas las recomendaciones de manejo en el tratamiento de la bacteriemia, la que se llevó a cabo con más frecuencia fue la realización de hemocultivos de control que se llevó a cabo en el 87,5% de los pacientes. Esta medida es fundamental en el manejo de estos pacientes ya que permite identificar a los pacientes con más riesgo de complicaciones y determina la duración del tratamiento <sup>9,57</sup>.

A pesar de que las indicaciones de manejo del tratamiento con vancomicina ya estaban protocolizadas en el centro en los años que se incluyeron en el estudio, el número de pacientes en los que el manejo fue adecuado no llegó al 20%. La única variable que se tuvo en cuenta en todos los pacientes fue el ajuste de dosis según la función renal. En segundo lugar la duración de la perfusión, que fue adecuada en más del 80%. El manejo de vancomicina fue inadecuado con más frecuencia en los pacientes con infección respiratoria. Estos datos son relevantes ya que en los últimos años el número de casos de fracaso terapéutico en pacientes tratados con vancomicina está aumentando. En un estudio retrospectivo <sup>117</sup> realizado para determinar la influencia de la exposición previa a vancomicina en la evolución de pacientes con bacteriemia por SARM tratados con vancomicina incluyeron 320 pacientes durante 5 años y encontraron un 52,5% de fracaso terapéutico. La endocarditis, la adquisición nosocomial, la concentración valle de vancomicina < 1 mg/l y una CMI de vancomicina > 1 mg/l se mostraron como predictores independientes del

fracaso del tratamiento con vancomicina <sup>117</sup>. Los pacientes con un valor de AUC/CMI < 421 presentaron de forma significativa más tasa de fallo terapéutico que aquellos con AUC/CMI > 421. En nuestra serie, en más del 60% de los pacientes tratados con vancomicina se consideró la CMI para la modificación o ajuste del tratamiento aunque la determinación de los niveles plasmáticos se realizó en menos del 50% de estos pacientes. No se pudo encontrar influencia de estas variables en la evolución de la infección como discutiremos más adelante, si bien el número de pacientes de esta cohorte fue pequeño.

Con estos datos nos planteamos que puede ser necesario proponer nuevos modelos de intervención que permitan mejorar aún más el manejo de los pacientes tratados con vancomicina y con infección invasora por SARM, principalmente bacteriemia, en un centro donde ya se proporciona seguimiento y consejo terapéutico de bacteriemias en general y de infecciones por BMR. Es posible que en los últimos años este aspecto haya mejorado en relación a la generalización de PRIOAM <sup>91</sup>(35), implantado desde 2011 y que aporta recomendaciones específicas para la optimización del manejo del tratamiento con vancomicina. El número de visitas a la web de PRIOAM, de acceso libre, se ha incrementado en los últimos años.

Sin embargo, el objetivo de este estudio no ha sido valorar el impacto del programa de control de las infecciones en nuestro centro y el escaso número de pacientes nos impide dilucidar otros aspectos.

## **5. FACTORES RELACIONADOS CON EL PRONÓSTICO DE LA INFECCIÓN**

La mortalidad de nuestra serie fue elevada (28,7%) aunque similar a la descrita en otros estudios <sup>171</sup>. En Estados Unidos algunos datos describen una mortalidad de un 20% en la infección invasora por SARM y en algunos países europeos constituye la causa más frecuente de mortalidad asociada a un solo microorganismo <sup>157</sup>.

Los factores relacionados con la mortalidad en la bacteriemia por *S. aureus* están bien descritos. Dentro de las características basales, los factores predisponentes

adquiridos y los procedimientos invasores, se ha identificado los factores que influyen en el pronóstico en distintas cohortes prospectivas de bacteriemia por *S. aureus*<sup>10,52</sup>. Los factores identificados han sido la edad, el género femenino, la comorbilidad o la baja capacidad funcional basal, el foco de la bacteriemia, el tratamiento antibiótico previo, haber recibido tratamiento previo con esteroides, la infección persistente y la imposibilidad de controlar el foco infeccioso<sup>55,101</sup>. La presencia de valvulopatía también se ha relacionado de forma independiente con la mortalidad en un estudio<sup>101</sup>. En nuestro estudio la edad se relacionó con la mortalidad y también con la ausencia de curación clínica y microbiológica en el análisis bivariado. La presencia de un catéter vascular central se ha relacionado con la recidiva de bacteriemia en los casos en los que no es posible su retirada como tratamiento no farmacológico adyuvante aunque no se ha asociado a mayor mortalidad<sup>101</sup>. En nuestro estudio encontramos relación significativa entre la presencia de un CEV central transitorio y la mortalidad, y también con la ausencia de curación microbiológica. En nuestra serie la mortalidad de los pacientes en los que no controló el foco de la infección fue del 50% (3 de los 6 pacientes con bacteriemia en los que no se controló el foco de la infección), aunque no se encontró relación significativa, probablemente por el escaso número de pacientes. Otros factores predisponentes adquiridos representados en nuestro estudio que se relacionaron con la mortalidad en el análisis bivariado fueron la presencia de un catéter urinario transitorio y la necesidad de VMI, que ya han sido descritos como asociados con pronóstico en otros estudios<sup>10,52</sup>. Llama la atención que ninguno de los pacientes en hemodiálisis o con un CEV central permanente fallecieron y todos presentaron curación clínica si bien la proporción de pacientes en nuestra cohorte fue escasa, del 10%. Probablemente esto también esté en relación con el seguimiento estrecho de este tipo de pacientes.

En cuanto a las variables relacionadas con la forma de presentación clínica, el tratamiento antimicrobiano y las medidas terapéuticas no farmacológicas, en nuestra

serie el estar hospitalizado en UCI al adquirir la infección, la presentación como sepsis grave o shock séptico y la puntuación  $\geq 3$  puntos en el índice de Pitt también se relacionaron con la mortalidad en el análisis bivariado e igualmente con la ausencia de curación clínica. Los factores relacionados con la gravedad de la infección, como son la presentación como shock séptico, así como el uso de diferentes escalas de gravedad aguda y basal, entre ellas el índice de Pitt, y la adquisición de la infección en UCI también se han asociado con la mortalidad en otras series<sup>55,101</sup>.

De todas las variables antes comentadas, los factores de riesgo independientes relacionados con la mortalidad y la ausencia de curación clínica en nuestro estudio fueron el puntuar igual o más de 3 en el índice de Pitt y que la dosis recibida de TAD 1 fuera inadecuada. El índice de Pitt ya ha sido validado como predictor de mortalidad en la bacteriemia y endocarditis por *S. aureus*<sup>140,170</sup>, así como en bacteriemias causadas por otros microorganismos tanto comunitarias<sup>172</sup> como nosocomiales. En nuestra serie el 30% de los pacientes con bacteriemia presentaron un índice de Pitt igual o mayor a 3 y este porcentaje fue de sólo un 16% en los pacientes con infección respiratoria. La primera pauta de TAD recibido (TAD 1) en nuestro estudio fue predominantemente con vancomicina (43,5%).

No sorprende que la elección adecuada del fármaco y la administración a la dosis adecuada según el lugar de la infección esté reconocida como una de las medidas de manejo clínico más importantes en pacientes con bacteriemia por *S. aureus* e infecciones por SARM<sup>9,55</sup>. Un estudio español multicéntrico en el que participó un hospital de nuestra área comunicó el impacto sobre la mortalidad de la aplicación de un conjunto de medidas de manejo clínico y terapéutico en la bacteriemia por *S. aureus*<sup>170</sup>. Entre ellas estuvo la administración de la dosis adecuada de vancomicina ajustada a los niveles plasmáticos.

Que el TAD sea adecuado o no, no parece tener influencia en la mortalidad en las infecciones por SARM en algunos estudios<sup>100</sup> aunque su duración acorde con la

complejidad de la infección si se ha asociado a mejor pronóstico y menor frecuencia de recidivas en la bacteriemia por *S. aureus*<sup>57</sup>. En nuestra serie si se encontró relación entre el tratamiento dirigido y la evolución de los pacientes, no sólo en cuanto a mortalidad sino también en cuanto a la curación clínica y microbiológica. Por un lado la dosis inadecuada de TAD (tanto de TAD1 como de TAD 2) se relacionó con la mortalidad en el análisis bivariado. Por el otro, también la duración de TAD se relacionó con la mortalidad probablemente en relación a la indicación de tratamiento más prolongado en las infecciones más graves por SARM. También se encontró asociación entre el TAD sin actividad frente a SARM y la ausencia de curación clínica. La dosis inadecuada de TAD con actividad frente a SARM se relacionó con la ausencia de curación microbiológica y la infección persistente. La infección persistente también fue significativamente más frecuente en pacientes con TAD inadecuado.

En cuanto al tratamiento empírico, algunos datos publicados muestran que el uso de TAE adecuada puede influir en el pronóstico<sup>105,167</sup> aunque otros han referido resultados contradictorios<sup>102</sup>.

Rodríguez Baños *et al.* concluyeron en un estudio multicéntrico en España que incluyó 209 infecciones por SARM (IPPB, bacteriemias, infecciones respiratorias, urinarias, intraabdominal y osteoarticulares) que el TAE inapropiado (definido como sin actividad frente a SARM) se relacionaba con la mortalidad de forma independiente<sup>100</sup>. En un estudio que evaluó el tratamiento de bacteriemias nosocomiales por SARM se demostró que en pacientes hospitalizados en UCI por sepsis el TAE adecuado se relacionó de forma independiente con la mortalidad y la estancia hospitalaria<sup>112</sup>. Otro estudio prospectivo realizado también en pacientes críticos mostró que el recibir TAE inadecuado fue frecuente en casos de bacteriemia por SARM y hasta en el 8,5% de los casos el aislado no fue sensible al TAD<sup>169</sup>. Concluyendo que el TAE adecuada fue importante para lograr una evolución clínica favorable con una disminución de la mortalidad. El seguimiento de una cohorte de 510 episodios de bacteriemias por

SARM <sup>101</sup> mostró que la mortalidad a los 30 días fue mayor en pacientes que recibieron TAE inadecuada durante las primeras 48 horas (168/342, 49,1% vs 56/168, 33%  $p < 0,001$ ). Otros datos publicados han mostrado que el TAE inadecuado se relacionó con la recidiva de bacteriemia <sup>167</sup> y de forma independiente con la mortalidad. En este mismo estudio, en los pacientes con shock séptico (n=65) (presentación que se relacionó con la mortalidad de forma significativa) la mortalidad fue mayor en el grupo que recibió TAE inadecuada (38/50, 76% vs 10/15, 66,7%) aunque las diferencias no fueron significativas probablemente por el escaso número de pacientes en este grupo.

Otros estudios como el estudio multicéntrico desarrollado en China, comunicó que aunque los pacientes con TAE adecuada presentaron menor estancia en UCI y menor estancia hospitalaria que los pacientes con TAE inadecuada pero con TAD adecuado ( $p < 0,01$ ), no hubo diferencias en la mortalidad a los 28 y 90 días entre estos grupos <sup>105</sup>. Por otra parte, otro estudio que incluyó bacteriemias relacionadas con neumonías nosocomiales por SARM han concluido que la TAE no se relaciona con la mortalidad ni con la estancia hospitalaria en estos pacientes <sup>102</sup>.

En nuestra serie el TAE recibido no mostró tener relación con la evolución de los pacientes. El 50% de los pacientes hospitalizados en UCI habían recibido TAE adecuado (ajustado a las recomendaciones internacionales y del centro) aunque sólo el 14,8% tenía actividad frente a SARM. Esto podría estar en relación a la baja sospecha de infección por SARM, como antes discutimos, incluso en pacientes con criterios de ingreso en UCI. Aunque estos datos son relevantes no se encontró relación entre el TAE inadecuado o inapropiado y la evolución de los pacientes incluidos en nuestro estudio. El diseño de nuestro estudio y el escaso número de pacientes incluidos no permite aclarar los factores que han influido en estos resultados.

La CMI de vancomicina parece tener influencia en la evolución de los pacientes con infección por SARM aunque la relación no está del todo clara y varios grandes metaanálisis han sido publicados para dilucidar esta cuestión <sup>118,120,173</sup>. Estos estudios incluyeron una población heterogénea y evaluaron principalmente el fracaso terapéutico aunque también la mortalidad. La mayoría coinciden en la indicación de valorar el tratamiento alternativo a vancomicina en pacientes con CMI en el rango de sensibilidad pero elevada de vancomicina y un metaanálisis reciente que incluyó 22 estudios concluyó que la CMI en rango sensible pero elevada de vancomicina se asocia de forma significativa con la mortalidad independientemente del origen de la infección <sup>118</sup>. En nuestro estudio la presencia de una CMI elevada de vancomicina ( $\geq 1,5 \mu\text{gr/ml}$ ) no se relacionó con la mortalidad y no influyó en la evolución de los pacientes tratados o no tratados con vancomicina, contrariamente a lo publicado por Soriano *et al.*<sup>99</sup>. El análisis del subgrupo de pacientes que recibieron vancomicina no mostró que la CMI de vancomicina o el inadecuado manejo de las recomendaciones de uso estandarizadas para el fármaco influyeran en el pronóstico de la infección. El escaso número de pacientes incluidos en nuestro estudio nos impide aclarar esta cuestión. En la cohorte de pacientes tratados con vancomicina en nuestra serie, en el 65,8% el tratamiento se individualizó en función de la CMI de vancomicina. Es posible que esto haya influido en la evolución favorable de los pacientes.

En algunos estudios la presencia de bacteriemia recurrente se ha relacionado con cepas hVISA aunque no con la CMI de vancomicina <sup>164</sup>, variable que no podemos identificar en nuestra serie. Algunos estudios han mostrado relación entre la CMI de vancomicina y la aparición de shock, principalmente una CMI de  $2 \mu\text{gr/ml}$  <sup>99</sup>. En este estudio los factores asociados de forma independiente a la mortalidad en el análisis multivariante fueron el haber recibido un TAE inadecuado (definido si el fármaco no era sensible al aislamiento) y el haber recibido TAE con vancomicina en pacientes con CMI elevada <sup>99</sup>. La proporción de pacientes con CMI elevada tratados con vancomicina

en nuestro estudio fue del 31,6% con una mortalidad del 41,7% comparada con una mortalidad global de la serie del 28%, aunque no se encontró asociación significativa entre estas variables como hemos comentado.

Centrándonos en los pacientes con bacteriemia, las guías para el tratamiento de la bacteriemia por *S. aureus* aportan varias recomendaciones para su manejo<sup>8,9,26</sup> si bien en una reciente revisión sistemática el papel de la ETT y la optimización del tratamiento antimicrobiano fueron considerados como un marcador de alta calidad sólo en un estudio con un nivel de evidencia GRADE alto<sup>58</sup>. Son necesarios más estudios para dilucidar estos aspectos. En nuestro estudio encontramos que el manejo inadecuado de las medidas no farmacológicas indicadas además del control del foco (realización de ETT en todos los pacientes, ETE en los pacientes en los que estuvo indicado y hemocultivos de control a las 72 horas de inicio del tratamiento antimicrobiano) se relacionó con la mortalidad también de forma independiente en el análisis multivariante. No se encontró relación entre el manejo inadecuado de cada medida de forma aislada y la mortalidad. Entre los indicadores de calidad del conjunto de medidas de manejo clínico en la bacteriemia por *S. aureus* que ha demostrado influencia en la mortalidad de estos pacientes, estuvieron la realización de ETT sólo en los casos en los que estuvo indicado (bacteriemia complicada o alto riesgo de endocarditis) y el seguimiento de los hemocultivos<sup>170</sup>. Los resultados de nuestro estudio podrían ir en consonancia con estos datos.

## **6. LIMITACIONES DEL ESTUDIO**

El estudio se ha realizado en un solo centro por lo que los resultados no pueden ser extrapolables a otros hospitales. El diseño del estudio tiene las limitaciones intrínsecas de los estudios observacionales ya conocidas<sup>174</sup> y se han tenido en cuenta en el desarrollo del estudio para su control. Además, se trata de un estudio retrospectivo que no permite valorar algunos factores de riesgo demostrados para la infección por SARM como es la colonización por *S. aureus*, aunque este no es el



objetivo principal del estudio y otros factores de riesgo reconocidos han podido ser identificados a través de la revisión sistemática de la historia clínica.

Aunque no disponemos de la caracterización molecular para categorizar los casos como de adquisición comunitaria nos hemos basado en la epidemiología y el patrón de sensibilidad para establecer la clasificación entre SARM-Co y SARM-RAS o nosocomial en base a la descripción de sensibilidades de estas cepas estudios publicados en la población española.



## **VII. CONCLUSIONES**

- 1) La densidad de incidencia de la infección invasora por *S. aureus* resistente a la meticilina en el periodo de estudio fue de 0,11 casos por cada 1000 estancias-año. Casi todas fueron infecciones respiratorias y bacteriemias, en una proporción similar, aunque en el último año del estudio se observó una disminución significativa del número de bacteriemias, lo que podría ponerse en relación con la implantación del Programa Institucional para la Optimización del Tratamiento Antimicrobiano (PRIOAM) durante el año anterior (2011). El origen más frecuente de las bacteriemias fue la infección de un catéter vascular transitorio central.
- 2) Casi la totalidad de las infecciones por *S. aureus* resistente a la meticilina fueron de adquisición nosocomial o relacionadas con la asistencia sanitaria, encontrando sólo dos infecciones de adquisición comunitaria que fueron bacteriemias.
- 3) Los pacientes con infección invasora por *S. aureus* resistente a la meticilina presentaron en su mayoría alguna comorbilidad, siendo el grado de comorbilidad alto (índice de Charlson  $\geq 3$  puntos) en la mayoría de ellos. La comorbilidad alta se relacionó de forma significativa con presentar bacteriemia. Así mismo, la bacteriemia fue significativamente más frecuente en los pacientes con cirrosis hepática o en tratamiento con hemodiálisis periódica, mientras que la infección respiratoria fue más frecuente en los pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica.
- 4) Casi la totalidad de los pacientes presentaron algún factor de riesgo considerado como predisponente para la infección por *S. aureus* resistente a la meticilina, siendo los más frecuentes el ingreso hospitalario el año previo y el ser portador de una sonda vesical transitoria.
- 5) La mayoría de los pacientes estaban ingresados en la Unidad de Cuidados Intensivos o en Medicina Interna en el momento del diagnóstico de la infección.

Los pacientes ingresados en la Unidad de Cuidados Intensivos presentaron en su mayoría infección respiratoria y tuvieron una estancia hospitalaria mayor.

- 6) Los betalactámicos fueron los antimicrobianos empleados con mayor frecuencia para el tratamiento antimicrobiano empírico, de tal forma que sólo en el 23,6% de los pacientes que recibieron tratamiento antimicrobiano empírico éste tenía actividad frente a *S. aureus* resistente a la meticilina, siendo la vancomicina el antimicrobiano más frecuentemente utilizado. La elección del tratamiento antimicrobiano empírico con actividad frente a *S. aureus* resistente a la meticilina fue significativamente más frecuente en pacientes con diabetes, en tratamiento periódico con hemodiálisis y portadores de un catéter central permanente. La elección del tratamiento antimicrobiano empírico no se relacionó con el pronóstico de los pacientes.
- 7) La mayoría de los pacientes recibieron tratamiento antimicrobiano dirigido apropiado, siendo la vancomicina el fármaco más prescrito en los pacientes con bacteriemia y linezolid en los pacientes con infección respiratoria. La falta de adecuación del tratamiento antimicrobiano dirigido a las recomendaciones vigentes se relacionó con el desarrollo de infección persistente. Así, la indicación de un tratamiento antimicrobiano dirigido sin actividad frente a *S. aureus* resistente a la meticilina se asoció con la ausencia de curación clínica, y la elección inadecuada de la dosis de tratamiento antimicrobiano dirigido con actividad frente a *S. aureus* resistente a la meticilina se relacionó con la ausencia de curación microbiológica y con el desarrollo de infección persistente.
- 8) El cumplimiento de las recomendaciones de manejo del tratamiento con vancomicina en las infecciones por *S. aureus* resistente a la meticilina fue insuficiente, aunque no influyó en el pronóstico de los pacientes.

- 9) Un tercio de las bacteriemias fueron consideradas como bacteriemias complicadas, en su mayoría por bacteriemia persistente, ya que la frecuencia de endocarditis infecciosa por *S. aureus* resistente a la meticilina fue muy baja en esta serie.
- 10) Dentro de las recomendaciones para el manejo óptimo de la bacteriemia por *S. aureus* resistente a la meticilina, la extracción de hemocultivos de control a las setenta y dos horas del inicio del tratamiento apropiado fue la que se cumplió con mayor frecuencia. La realización de ecocardiografía transtorácica, estando indicada en todos los pacientes con bacteriemia, se realizó en menos de la mitad de los casos. De forma aislada, el cumplimiento de las distintas recomendaciones no influyó en el pronóstico, pero el manejo inadecuado del conjunto de medidas indicadas en los pacientes con bacteriemia (hemocultivos de control, realización de ecocardiografía transtorácica en todos los pacientes y ecocardiografía transesofágica en los que estuvo indicado) sí se relacionó de forma independiente con la mortalidad.
- 11) Casi la mitad de los aislados de *S. aureus* resistente a la meticilina de la serie tenían una CMI de vancomicina medida por E-test  $\geq 1,5 \mu\text{gr/ml}$ . Esta característica no se relacionó con la mortalidad global, independientemente de que los pacientes recibieran tratamiento con vancomicina o no.
- 12) La mortalidad global de los pacientes con infecciones invasoras por *S. aureus* resistente a la meticilina fue elevada, del 28,7%, y los factores relacionados de forma independiente con la mortalidad fueron presentar un índice de Pitt mayor o igual a 3 puntos y recibir una dosis inadecuada del tratamiento antimicrobiano dirigido usado como primera pauta, que fue mayoritariamente vancomicina.



## VIII. BIBLIOGRAFÍA



1. Rodríguez Baño J, Cisneros Herreros JM, Moreno Maqueda I, Salas Coronas J, Pascual Hernández A y Sociedad Andaluza de Enfermedades Infecciosas (SAEI). Manejo clínico de las infecciones causadas por *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina en adultos. 2007. 1–79. <http://www.saei.org>.
2. Camarena JJ, Sánchez R. Infección por *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina. 2000.1–5. <http://www.seimc.org>.
3. Gómez-gonzález MC, Campos R, Pascua J, Marigliano N, María J. Manejo de la colonización por *Staphylococcus aureus* meticilin resistente en pacientes y profesionales de una unidad de hemodiálisis en una situación de elevada endemia: ¿objetivo cero?. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2012;30(3):124–30.
4. Shorr AF. Epidemiology of staphylococcal resistance. *Clin Infect Dis*. 2007;45 (Suppl 3) S171–6.
5. Rodríguez Baño J, Bischofberger C, Álvarez-Lerma F, Asensio A, Delgado T, García D, et al. Vigilancia y control de *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina en hospitales españoles. Documento de consenso GEIH-SEIMC y SEMPSPH. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2008;14(2):18–31.
6. Comparison of mortality associated with methicillin-resistant and methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* bacteremia a meta-analysis. *Clin Infect Dis*. 2003;36:53–9.
7. Cosgrove SE, Carmeli Y. The Impact of Antimicrobial Resistance on Health and Economic Outcomes. *Clin Infect Dis*. 2003;36(11):1433–7.
8. Cisneros Herreros JM, Cobo Reinoso J, Pujol Rojo M, Rodríguez Baño J, Salavert-Lletí M. Guía para el diagnóstico y tratamiento del paciente con bacteriemia. Guías de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC). *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2007;25(2):111–30.
9. Liu C, Bayer A, Cosgrove SE, Daum RS, Fridkin SK, Gorwitz RJ, 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. *Clin Infect Dis*. 2011;52(3): c18-55.
10. Tong SYC, Davis JS, Eichenberger E, Holland TL, Fowler VG. *Staphylococcus aureus* Infections: Epidemiology, Pathophysiology, Clinical Manifestations and Management. *Clin Microbiol Rev*. 2015;28(3):603–61.

11. Rodríguez Baño J, Millán AB, Domínguez MA, Almirante B, Cercenado E, Padilla B, et al. Medidas de control de *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina en hospitales españoles. Encuesta del proyecto SARM 2003 GEIH/GEMARA/REIPI. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2006;24(3):149–56.
12. Laxminarayan R, Sridhar D, Blaser M, Wang M WM. Achieving global targets for antimicrobial resistance. *Science*. 2016;353(87):874–5.
13. Oteo J, Cruchaga S, Campos J, Sáez Nieto JA, Baquero F. Resistencia a antibióticos en *Staphylococcus aureus* aislados de sangre en 31 hospitales españoles de la Red Europea de Vigilancia de Resistencia a Antibióticos (2000). *Med Clin*. 2002;119(10):361–5.
14. Oteo J, Baquero F, Vindel A, Campos J, Lite J, Garau J, et al. Antibiotic resistance in 3113 blood isolates of *Staphylococcus aureus* in 40 Spanish hospitals participating in the European Antimicrobial Resistance Surveillance System (2000–2002). *J Antimicrob Chemother*. 2004;53(6):1033–8.
15. Torres C. Detección fenotípica de mecanismos de resistencia en grampositivos. 2011. p. 1–41. <http://www.seimc.org>
16. Cuevas O, Cercenado E, Vindel A, Guinea J, Sánchez Conde M, Sánchez Somolinos M, et al. Evolution of the antimicrobial resistance of *Staphylococcus* spp. in Spain: Five nationwide prevalence studies, 1986 to 2002. *Antimicrob Agents Chemother*. 2004;48(11):4240–5.
17. Picazo JJ, Betriu C, Rodríguez Avial I, Azahares E et al. y Grupo VIRA. Vigilancia de resistencias a los antimicrobianos: estudio VIRA. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2006;24:617–28.
18. Vaqué J. Informe global del Estudio de Prevalencia de las Infecciones Nosocomiales en España 2012. *Epine* 2012. Sociedad Española de Medicina Preventiva, Salud Pública e Higiene. 2012. p. 1–54. <http://hws.vhebron.net/epine/>
19. Vaqué J. Informe global del Estudio de prevalencia de las infecciones nosocomiales en España 2015. *Epine*. 2015. Sociedad Española de Medicina Preventiva, Salud Pública e Higiene. p. 1–36. <http://hws.vhebron.net/epine/>
20. Palomar M, Nuvials X, Álvarez Lerma F, Olaechea P, López Pueyo MJ, Gimeno Costa R, et al. Estudio nacional de vigilancia de infección nosocomial en servicios

- de medicina intensiva. Envin-Helics 2012. p. 91. <http://hws.vhebron.net/envin-helics/Help/Informe ENVIN-UCI 2012.pdf>
21. Estudio nacional de vigilancia de infección nosocomial en servicios de medicina intensiva. Envin-Helics. 2015. p. 100. <http://hws.vhebron.net/envin-helics/Help/Informe ENVIN-UCI 2015.pdf>
22. Januel JM, Harbarth S, Allard R, Voirin N, Lepape A, Allaouchiche B et al. Estimating attributable mortality due to nosocomial infections acquired in intensive care units. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2010;31:388–94.
23. Rodríguez Baño J, Paño Pardo JR, Alvarez Rocha L, Asensio Á, Calbo E, Cercenado E, et al. Programas de optimización de uso de antimicrobianos (PROA) en hospitales españoles: documento de consenso GEIH-SEIMC, SEFH y SEMPSPH. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2012;30(1):22.e1-23.
24. Rodríguez Baño J, Millán A et al. *Staphylococcus aureus* en España: características clínicas y epidemiológicas (proyecto SARM 2003 GEIH/GEMARA/REIPI). *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2004;22(Supl 1):78.
25. Cercenado E, Gopegui ER. *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina de origen comunitario. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2008;26:19–24.
26. Mensa Pueyo J, Barberán J, Llinares P, Picazo J, Bouza E, Álvarez-Lerma F, et al. Guía de tratamiento de la infección producida por *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina. *Rev Española Quimioter.* 2008;21(4):234–58.
27. Casado Verrier B, Gómez Fernández C, Paño Pardo JR, Gómez Gil R, Mingorance Cruz J, Moreno Alonso R, et al. Prevalencia de infecciones de piel y tejidos blandos producidas por *Staphylococcus aureus* resistente a Meticilina Comunitario en Madrid. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2012;30(6):300–6.
28. Mollering Jr R. The growing menace of community-acquired methicillin resistant *Staphylococcus aureus*. *Ann Intern Med.* 2006;144:368–70.
29. Tenover FC. Community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: It's not just in communities anymore. *Clin Microbiol Newsl.* 2006;28(5):33–6.
30. King MD, Humphrey BJ, Wang YF, Kourbatova EV, Ray SM B, HM. Emergence of community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* USA 300 clon as the predominant cause of skin and soft-tissue infections. *Ann Intern Med.*

- 2006;144:309–17.
31. Rodríguez Baño J, Domínguez MA, Millán AB, Borraz C, González MP, Almirante B, et al. Clinical and molecular epidemiology of community-acquired, healthcare-associated and nosocomial methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in Spain. *Clin Microbiol Infect*. 2009;15:1111–8.
  32. Otter JA, French GL. Molecular epidemiology of community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in Europe. *Lancet Infect Dis*. 2010;10(4):227–39.
  33. Vindel A, Cercenado E, Trincado P, Cuevas O, Ballesteros C, Bautista V et al. Community-Acquired Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* (CA-MRSA) Clones in Spain (2004-2010). Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC). Chicago 16-20. September 2011.C2-078.
  34. Manzur A, Dominguez AM, Pujol M, González MP, Limon E, Hornero A, et al. Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections: an emerging threat in Spain. *Clin Microbiol Infect*. 2008;14:377–80.
  35. Broseta A, Chaves F, Rojo P, Otero JR. Emergencia de un clon de *Staphylococcus aureus* resistente a metilina de origen comunitario en la población pediátrica del sur de Madrid. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2006;24(1):31–5.
  36. Daskalaki M, Rojo P, Marin Ferrer M, Barrios M, Otero JR, Chaves F. Pantone-Valentine leukocidin-positive *Staphylococcus aureus* skin and soft tissue infections among children in an emergency department in Madrid, Spain. *Clin Microbiol Infect European Society of Clinical Infectious Diseases*; 2010;16(1):74–7.
  37. Millan AB, Domínguez MA, Borraz C, González MP, Almirante B, Cercenado E, et al. Bacteriemias de presentación comunitaria y nosocomial por *Staphylococcus aureus* resistente a metilina en hospitales españoles. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2010;28(6):336–41.
  38. Cercenado E, Cuevas O, Marín M, Bouza E, Trincado P, Boquete T, et al. Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in Madrid, Spain: transcontinental importation and polyclonal emergence of Pantone-Valentine leukocidin-positive isolates. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2008;61(2):143–9.
  39. Forster AJ, Oake N, Roth V, Suh KN, Majewski J, Leeder C, et al. Patient-level factors associated with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* carriage at

- hospital admission: A systematic review. *Am J Infect Control*. 2013;41(3):214–20.
40. Lipsitch M, Samore MH. Antimicrobial use and antimicrobial resistance: a population perspective. *Emerg Infect Dis*. 2002;8(4):347–54.
41. Monnet DL, MacKenzie FM, López Lozano JM, Beyaert A, Camacho M, Wilson R, et al. Antimicrobial drug use and methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, Aberdeen, 1996-2000. *Emerg Infect Dis*. 2004;10(8):1432–41.
42. Charbonneau P, Parienti JJ, Thibon P, Ramakers M, Daubin C, du Cheyron D, et al. Fluoroquinolone use and methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolation rates in hospitalized patients: a quasi experimental study. *Clin Infect Dis* 2006;42:778–84.
43. Madaras Kelly KJ, Remington RE, Lewis PG SD. Evaluation of an intervention design to decrease the rate of nosocomial methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection by encouraging decreased fluoroquinolone use. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2006;27:155–69.
44. Schneider-Lindner V, Delaney JA, Dial S, Dascal A, Suissa S. Antimicrobial drugs and community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, United Kingdom. *Emerg Infect Dis*. 2007;13(7):994–1000.
45. Hidron AI, Kourbatova E V, Halvosa JS, Terrell BJ, Mcdougal LK, Tenover FC, et al. Risk Factors for Colonization with Methicillin- Resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) in Patients Admitted to an Urban Hospital: Emergence of Community-Associated MRSA Nasal Carriage. *Clin Infect Dis*. 2005;41(June):159–66.
46. Collins A, Forrest B, Klevens RM, Patel P, Arduino MJ, Fosheim G, et al. Invasive methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections among dialysis patients - United States, 2005. 2007. p. 197–9. <http://www.cdc.gov>
47. Nguyen DB, Lessa FC, Belflower R, Mu Y, Wise M, Nadle J, et al. Invasive methicillin-resistant staphylococcus aureus infections among patients on chronic dialysis in the United States, 2005-2011. *Clin Infect Dis*. 2013;57(10):1393–400.
48. Spindel SJ, Strausbaugh LJ JC. Infections Caused by *Staphylococcus aureus* in a Veterans' Affairs Nursing Home Care Unit: A 5-Year Experience. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 1995;16:217.
49. González Castillo J, Cenci C, Rodríguez Adrada E, Candel FJ, Torre F, Fernández

- C, et al. *Staphylococcus aureus* infections and factors associated with resistance to methicillin in a hospital emergency department. *Rev Esp Quimioter.* 2013;26(4):337–45.
50. Scott K, Fridkin MD, Jeffrey C, Hageman MHS, Morrison M, Laurie Thomson Sanza R, Sabetti K, John A, Jernigan, Harriman K, Harrison L, Lynfield R, and Farley M for the ABCSP of the EIPN. Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Disease in Three Communities. *N Engl J Med.* 2005;14(352):1436–44.
51. Antimicrobial Resistance surveillance in Europe 2006. European Antimicrobial Resistance Surveillance System (EARSS). <http://www.ecdc.europa.eu/en/publications/publications/antimicrobial-resistance-europe-2006.pdf>.
52. Sistema de Información Microbiológica de Andalucía (SIMAN), Informe semanal, Vol 7, nº23 7 de junio del 2002. SIMAN 2002.
53. Pujol M, Pena C, Pallares R, Ayats J, Ariza J. Risk factors for nosocomial bacteremia due to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 1994;13:96–102.
54. MC R. Predicting methicillin resistance and the effect of inadequate empiric therapy on survival in patients with *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Arch Intern Med.* 2000;160:1001–4.
55. 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):362–86.
56. Kaasch AJ, Barlow G, Edgeworth JD, Fowler VG, Hellmich M, Hopkins S, et al. *Staphylococcus aureus* bloodstream infection: a pooled analysis of five prospective, observational studies. *J Infect.* 2014;68(3):242–51.
57. Fowler VG, Olsen MK, Corey GR, Cheng AC, Dudley T, Oddone EZ. Clinical Identifiers of Complicated *S. aureus* bacteremia. *Arch Intern Med.* 2003;163(17):2066–72.
58. Holland TL, Arnold C, Fowler VG. Clinical Management of *Staphylococcus aureus* Bacteremia. *Jama.* 2014;312(13):1330.
59. Pastagia M, Kleinman LC, de la Cruz EGL, Jenkins SG. Predicting risk for death from MRSA bacteremia. *Emerg Infect Dis.* 2012;18(7):1072–80.

60. Lahey T, Shah R, Gittzus J, Schwartzman J, Kirkland K. Infectious Diseases Consultation Lowers Mortality From *Staphylococcus aureus* Bacteremia. *Medicine* (Baltimore). 2009;88(5):263–7.
61. Fries BL, Licitra C, Crespo A, Akhter K, Busowski MT, Salazar D, et al. Infectious diseases consultation and the management of *staphylococcus aureus* bacteremia. *Clin Infect Dis*. 2014;58(4):598–9.
62. Gould FK, Denning DW, Elliott TSJ, Foweraker J, Perry JD, Prendergast BD, et al. Guidelines for the diagnosis and antibiotic treatment of endocarditis in adults: A report of the working party of the british society for antimicrobial chemotherapy. *J Antimicrob Chemother*. 2012;67(2):269–89.
63. Cosgrove S, Sakoulas G, Perencevich E, Schwaber M, Karchmer A, Carmeli Y. Comparison of Mortality Associated with Methicillin Resistant and Methicillin Susceptible *Staphylococcus aureus* Bacteremia: A Meta-analysis. *Clin Infect Dis*. 2003;36(1):53–9.
64. Suk Lee M, Walker V, Chen LF, Sexton DJ, Anderson DJ. The epidemiology of ventilator-associated pneumonia in a network of community hospitals: a prospective multicenter study. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2013;34(7):657–62.
65. Aliberti S, Pasquale M, Zanaboni AM, Cosentini R, Brambilla AM, Seghezzi S, et al. Stratifying risk factors for multidrug-resistant pathogens in hospitalized patients coming from the community with pneumonia. *Clin Infect Dis*. 2012;54(4):470–8.
66. Aliberti S, Cilloniz C, Chalmers JD, Zanaboni AM, Cosentini R, Tarsia P, et al. Multidrug-resistant pathogens in hospitalised patients coming from the community with pneumonia: a European perspective. *Thorax*. 2013;68(11):997–9.
67. Huang SS, Hinrichsen VL, Datta R, Spurchise L, Miroshnik I, Nelson K, et al. Methicillin-resistant *staphylococcus aureus* infection and hospitalization in high-risk patients in the year following detection. *PLoS One*. 2011;6(9):e24340, 1-7. <http://www.plosone.org>.
68. Rello J, Ausina V, Ricart M et al. Impact of previous antimicrobial therapy on the etiology and outcome of ventilator-associated pneumonia. *Chest*. 1993;104(4):1230–5.
69. Rello J, Torres A, Ricart M et al. Ventilator-associated pneumonia by



- Staphylococcus aureus: comparison of methicillin-resistant and methicillin-sensitive episodes. *Am J Respi Crit Care Med.* 1994;150:1545–9.
70. Wooten DA, Winston LG. Risk factors for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in patients with community-onset and hospital-onset pneumonia. *Respir Med.* 2013;107(8):1266–70.
71. American Thoracic Society Documents. Guidelines for the Management of Adults with Hospital-acquired, Ventilator-associated, and Healthcare-associated Pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005;171:388–416.
72. Shorr AF, Zilberberg MD, Reichley R, Kan J, Hoban A, Hoffman J, et al. Validation of a clinical score for assessing the risk of resistant pathogens in patients with pneumonia presenting to the emergency department. *Clin Infect Dis.* 2012;54(2):193–8.
73. Sicot N, Khanafer N, Meyssonier V, Dumitrescu O, Tristan A, Bes M, et al. Methicillin resistance is not a predictor of severity in community-acquired *Staphylococcus aureus* necrotizing pneumonia-results of a prospective observational study. *Clin Microbiol Infect. European Society of Clinical Infectious Diseases;* 2013;19(3):E142–8.
74. Vardakas KZ, Matthaïou DK FM. Comparison of community-acquired pneumonia due to methicillin-resistant and methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* producing the Panton-Valentine leukocidin. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2009;13:1476–85.
75. Mandell LA, Wunderink RG, Anzueto A, Bartlett JG, Campbell GD, Dean NC, et al. Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society Consensus Guidelines on the Management of Community-Acquired Pneumonia in Adults. *Clin Infect Dis.* 2007;44(Supplement 2):S27–72.
76. Vidaur L, Planas K, Sierra R, Dimopoulos G, Ramirez A, Lisboa T, et al. Ventilator-associated pneumonia: Impact of organisms on clinical resolution and medical resources utilization. *Chest.* 2008;133(3):625–32.
77. Zahar JR, Clech C, Tafflet M, Garrouste-Orgeas M, Jamali S, Mourvillier B, et al. Is methicillin resistance associated with a worse prognosis in *Staphylococcus aureus* ventilator-associated pneumonia?. *Clin Infect Dis.* 2005;41:1224–31.



78. Wunderink RG, Cammarata SK, Oliphant TH KM. Linezolid Nosocomial Pneumonia Study Group. Continuation of a randomized, double-blind, multicenter study of linezolid versus vancomycin in the treatment of patients with nosocomial pneumonia. *Clin Ther.* 2003;25(3):980–92.
79. Wunderink RG, Niederman MS, Kollef MH, Shorr AF, Kunkel MJ, Baruch A, et al. Linezolid in methicillin-resistant staphylococcus aureus nosocomial pneumonia: A randomized, controlled study. *Clin Infect Dis.* 2012;54(5):621–9.
80. Wunderink RG, Rello J, Cammarata SK, Croos-Dabrera RV KM. Linezolid vs vancomycin: analysis of two double-blind studies of patients with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* nosocomial pneumonia. *Chest.* 2003;124:1789–97.
81. Lim W, Baudouin S, George RC, Hill A, Jamieson C, Le Jeune I, et al. BTS guidelines for the management of community acquired pneumonia in adults: update 2009. *Thorax.* 2009;64(Suppl 3):1–55.
82. Vance G, Fowler, Jr., M.D. MHS et al. Daptomycin versus Standard Therapy for Bacteremia and Endocarditis Caused by *Staphylococcus aureus*. *N Engl J Med.* 2006;355:653–65.
83. Hatzenbuehler J, Pulling TJ. Diagnosis and Management of Osteomyelitis. *Am Fam Physician.* 2011;1(84):1027–33.
84. Barbari EF, Kanj SS, Kowalski TJ, Darouiche RO, Widmer AF, Schmitt SK, et al. 2015 Infectious Diseases Society of America (IDSA) Clinical Practice Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Native Vertebral Osteomyelitis in Adults. *Clin Infect Dis.* 2015;61(6):e26–46.
85. Rodríguez Baño J, del Toro MD, Lupión C, Isabel Suárez A, Silva L, Nieto I, et al. Infecciones relacionadas con las prótesis articulares: incidencia, factores de riesgo, características clínicas y pronóstico. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2008;26(10):614–20.
86. De Toro Peinado I, Mediavilla Gradolph MC, Tormo Palop N, Palop Borrás B. Diagnóstico microbiológico de las infecciones osteoarticulares. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica.* 2015. p.34–9. <http://www.seimc.org/contenidos/documentoscientificos/procedimientosmicrobiologia>

87. Pintado V, Pazos R, Jiménez Mejías ME, Rodríguez Guardado A, Gil A, García-Lechuz JM, et al. Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Meningitis in Adults. *Medicine (Baltimore)*. 2012;91(1):10–7.
88. Chang WN, Lu CH, Wu JJ, Chang HW, Tsai YC, Chen FT, et al. *Staphylococcus aureus* meningitis in adults: A clinical comparison of infections caused by methicillin-resistant and methicillin-sensitive strains. *Infection*. 2001;29(5):245–50.
89. Jones ME, Draghi DC, Karlowsky J a, Sahm DF, Bradley JS. Prevalence of antimicrobial resistance in bacteria isolated from central nervous system specimens as reported by U.S. hospital laboratories from 2000 to 2002. *Ann Clin Microbiol Antimicrob* 2004;3:1–9.
90. Canut Blasco A, Aguilar Alfaro L, Cobo Reinoso J, Giménez Mestre MJ, Rodríguez-Gascón A. Análisis farmacocinético-farmacodinámico en microbiología: herramienta para evaluar el tratamiento antimicrobiano. Recomendaciones de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. 2013. <http://www.seimc.org>.
91. Cisneros JM, Aznar J, Castillo JR, Conde M, Docobo F, Garnacho J, Gil Navarro MV. Programa Institucional para la Optimización del Tratamiento Antimicrobiano (PRIOAM). 2011. <http://activos-salud.com/prioam/>
92. Estudio de prevalencia de las infecciones nosocomiales en España evolución 1990-2015. Sociedad Española de Medicina Preventiva, Salud Pública e Higiene.. Estudio Epine Evolución 1990-2015. [http://hws.vhebron.net/epine/Descargas/EPINE\\_1990-2015\\_web.pdf](http://hws.vhebron.net/epine/Descargas/EPINE_1990-2015_web.pdf)
93. Programa integral de prevención y control de las infecciones relacionadas con la asistencia sanitaria y uso apropiado de los antimicrobianos (PIRASOA). 2014. <http://ws140.juntadeandalucia.es/pirasoa/>
94. Rodvold KA, Mcconeghy KW. Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Therapy : Past, Present and Future. *Clin Infect Dis*. 2014;58(Suppl 1):20–7.
95. Morata L, Mensa J, Soriano A. New antibiotics against gram-positives : present and future indications. *Curr Opin Pharmacol*. 2015;24:45–51.
96. Gorwitz RJ, Jernigan DB, Powers JH, Jernigan J a. Strategies for Clinical Management of MRSA in the Community: Summary of an Experts' Meeting

- Convened by the Centers for Disease Control and Prevention. Dep Heal Hum Serv. 2006;(January 2006):1–24.
97. Crawford SE, Boyle-Vavra S, Daum RS. Community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Emerging Infections* 7, Washington: ASM Press. 2007.
98. Tsukimori A, Nakamura I, Okamura S, Sato A, Fukushima S, Mizuno Y. First case report of vancomycin-intermediate sequence type 72 *Staphylococcus aureus* with nonsusceptibility to daptomycin. *BMC Infect Dis*. 2014;14(459):1–6.
99. Soriano A, Marco F, Martínez J a, Pisos E, Almela M, Dimova VP, et al. Influence of vancomycin minimum inhibitory concentration on the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Clin Infect Dis*. 2008;46(2):193–200.
100. Rodríguez Baño J, Millán AB, Domínguez MA, Borraz C, González MP, Almirante B, et al. Impact of inappropriate empirical therapy for sepsis due to health care-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *J Infect*. 2009;58(2):131–7.
101. 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.
102. DeRyke CA, Lodise TP, Rybak MJ MP. Epidemiology, treatment, and outcomes of nosocomial bacteremic *Staphylococcus aureus* pneumonia. *Chest*. 2005;128:1414–22.
103. Kaasch AJ, Rieg S, Kuetscher J, Brodt HR, Widmann T, Herrmann M, Meyer C et al. SH preSABATO study group. Delay in the administration of appropriate antimicrobial therapy in *Staphylococcus aureus* bloodstream infection: a prospective multicenter hospital-based cohort study. *Infection*. 2013;41(5):979–85.
104. Fang CT, Shau WY, Hsueh PR, Chen YC, Wang JT, Hung CC, et al. Early empirical glycopeptide therapy for patients with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteraemia: Impact on the outcome. *J Antimicrob Chemother*. 2006;57(3):511–9.
105. Deng Li-jing, Wu Xiao-dong, Kang Yan, Xu Yuan, Zhou Jian-xin WD and CD. Epidemiology of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection and empirical antibiotic therapy for MRSA infection: multicenter investigation. *Chin Med J (Engl)*. 2013;126(19):3745–9.

106. Rybak M, Lomaestro B, Rotschafer JC, Moellering R, Craig W, Billeter M, et al. Therapeutic monitoring of vancomycin in adult patients: A consensus review of the American Society of Health-System Pharmacists, the Infectious Diseases Society of America, and the Society of Infectious Diseases Pharmacists. *Am J Heal Pharm.* 2009;66(1):82–98.
107. Álvarez R, Cortés LEL, Molina J, Cisneros JM, Pachón J. Optimizing the Clinical Use of Vancomycin. *Antimicrob Agents Chemother.* 2016;60(5):2601–9.
108. Hiramatsu K, Hanaki H, Ino T, Yabuta K, Oguri T, Tenover FC. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* clinical strain with reduced vancomycin susceptibility. *J Antimicrob Chemother.* 1997;40(1):135–6.
109. Tenover FC, Moellering Jr. RC. The rationale for revising the Clinical and Laboratory Standards Institute vancomycin minimal inhibitory concentration interpretive criteria for *Staphylococcus aureus*. *Clin Infect Dis.* 2007;44:1208–15.
110. Moellering RC, Eliopoulos GM. Relationship of MIC and Bactericidal Activity to Efficacy of Vancomycin for Treatment of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*. *J Clin Microbiol.* 2004;42(6):2398–402.
111. Charles PG, Ward PB, Johnson PD, Howden BP, Grayson ML. Clinical features associated with bacteremia due to heterogeneous vancomycin-intermediate *Staphylococcus aureus*. *Clin Infect Dis.* 2004;38:448–51.
112. 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):1418–23.
113. Schramm GE, Johnson J a, Doherty J a, Micek ST, Kollef MH. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* sterile-site infection: The importance of appropriate initial antimicrobial treatment. *Crit Care Med.* 2006;34(8):2069–74.
114. Fernandez M, De Gatta Garcia M, Revilla N, Calvo MV, Domínguez Gil A, Sánchez Navarro A. Pharmacokinetic/pharmacodynamic analysis of vancomycin in ICU patients. *Intensive Care Med.* 2007;33(2):279–85.
115. Moise-Broder PA1, Forrest A, Birmingham MC SJ. Pharmacodynamics of vancomycin and other antimicrobials in patients with *Staphylococcus aureus* lower respiratory tract infections. *Clin Pharmacokinet.* 2004;43(13):925–42.

116. Moise PA, Forrest A, Bhavnani SM, Birmingham MC SJ. Area under the inhibitory curve and a pneumonia scoring system for predicting outcomes of vancomycin therapy for respiratory infections by *Staphylococcus aureus*. *Am J Heal Syst Pharm* 2000;57 Suppl 2S4-S9. 2000;57(suppl 2):S4–9.
117. Kullar R, Davis SL, Levine DP, Rybak MJ. Impact of Vancomycin Exposure on Outcomes in Patients With Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Bacteremia: Support for Consensus Guidelines Suggested Targets. *Clin Infect Dis*. 2011;52(8):975–81.
118. Van Hal SJ, Lodise TP, Paterson DL. The clinical significance of vancomycin minimum inhibitory concentration in *Staphylococcus aureus* infections: A systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis*. 2012;54(6):755–71.
119. Mavros MN, Tansarli GS, Vardakas KZ, Rafailidis PI, Karageorgopoulos DE, Falagas ME. Impact of vancomycin minimum inhibitory concentration on clinical outcomes of patients with vancomycin-susceptible *Staphylococcus aureus* infections: A meta-analysis and meta-regression. *Int J Antimicrob Agents*. 2012;40(6):496–509.
120. Jacoba JT and Díaz Granados CA. High vancomycin minimum inhibitory concentration and clinical outcomes in adults with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections: a meta-analysis. *Int J Infect Dis*. 2013;17(2):93–100.
121. Kalil AC, Van Schooneveld TC, Fey PD, Rupp ME. Association Between Vancomycin Minimum Inhibitory Concentration and Mortality Among Patients With *Staphylococcus aureus* Bloodstream Infections. *Jama*. 2014;312(15):1552.
122. Lubin AS, Snyderman DR, Ruthazer R, Bide P, Golan Y. Predicting high vancomycin minimum inhibitory concentration in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bloodstream infections. *Clin Infect Dis*. 2011;52(8):997–1002.
123. Chen SY, Liao CH, Wang JL, Chiang WC, Lai MS, Chie WC, et al. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) staphylococcal cassette chromosome mec genotype effects outcomes of patients with healthcare-associated MRSA bacteremia independently of vancomycin minimum inhibitory concentration. *Clin Infect Dis*. 2012;55(10):1329–37.
124. Holmes NE, Turnidge JD, Munckhof WJ, Robinson JO, Korman TM, O'Sullivan

- MVN, et al. Antibiotic choice may not explain poorer outcomes in patients with *Staphylococcus aureus* bacteremia and high vancomycin minimum inhibitory concentrations. *J Infect Dis*. 2011;204(3):340–7.
125. Moise PA, Smyth DS, El-fawal N, Robinson DA, Holden PN, Forrest A, et al. Microbiological effects of prior vancomycin use in patients with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteraemia. *J Antimicrob Chemother*. 2008;61(1):85–90.
126. Lodise TP, Miller CD, Graves J, Evans A, Graffunder E, Helmecke M, et al. Predictors of high vancomycin MIC values among patients with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteraemia. *J Antimicrob Chemother*. 2008;62(5):1138–41.
127. Ortega M, Marco F, Soriano A, Almela M, Martínez JA, Muñoz A, et al. Bacteriemia por *Staphylococcus aureus* resistente a metilina. Factores asociados al aislamiento de cepas con concentración mínima inhibitoria de vancomicina de 2 mg/l. *Rev Esp Quimioter*. 2008;21(2):93–8.
128. Moore CL, Osaki-Kiyan P, Haque NZ, Perri MB, Donabedian S, Zervos MJ. Daptomycin versus vancomycin for bloodstream infections due to methicillin-resistant *staphylococcus aureus* with a high vancomycin minimum inhibitory concentration: A case-control study. *Clin Infect Dis*. 2012;54(1):51–8.
129. Kullar R, Casapao AM, Davis SL, Levine DP, Zhao JJ, Crank CW, et al. A multicentre evaluation of the effectiveness and safety of high-dose daptomycin for the treatment of infective endocarditis. *J Antimicrob Chemother*. 2013;68(12):2921–6.
130. Sharma M, Riederer K, Chase P KJCMID atib R. High rate of decreasing daptomycin susceptibility during the treatment of persistent *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2008;27:433–7.
131. Gasch O, Camoez M, Domínguez MA, Padilla B, Pintado V, Almirante B, et al. Emergence of resistance to daptomycin in a cohort of patients with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* persistent bacteraemia treated with daptomycin. *J Antimicrob Chemother*. 2014;69(2):568–71.
132. Moise PA, North D, Steenbergen JN SG. Susceptibility relationship between vancomycin and daptomycin in *Staphylococcus aureus*: facts and assumptions. *Lancet Infect Dis*. 2009;9(6):17–24.

133. Shorr AF, Kunkel MJ, Kollef M. Linezolid versus vancomycin for *Staphylococcus aureus* bacteraemia: Pooled analysis of randomized studies. *J Antimicrob Chemother.* 2005;56(5):923–9.
134. Cuevas Ó, Cercenado E, José Goyanes M, Vindel A, Trincado P, Boquete T, et al. *Staphylococcus spp.* en España: situación actual y evolución de la resistencia a antimicrobianos (1986-2006). *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2008;26(5):269–77.
135. 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. 2002;137:791–7.
136. Lesens O, Methlin C, Hansmann Y, Remy V, Martinot M, Bergin C, Christmann. Role of Comorbidity in Mortality Related to *Staphylococcus aureus* Bacteremia: A Prospective Study Using the Charlson Weighted Index of Comorbidity. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2003;14(12):890–6.
137. Andreu A, Cacho J, Coira A, Lepe JA. Diagnóstico microbiológico de las infecciones del tracto respiratorio inferior. *Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica.* 2007. p.1–47. <http://www.seimc.org/contenidos/documentoscientificos/procedimientosmicrobiologia>
138. Díaz E, Martín-Loeches I, Valls J. Neumonía nosocomial. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* SEGO;2013;31(10):692–8.
139. Gudiol F, Aguado JM, Pascual Á, Pujol M, Almirante B, Miró JM, et al. Documento de consenso sobre el tratamiento de la bacteriemia y la endocarditis causada por *staphylococcus aureus* resistente a la meticilina. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2009;27(2):105–15.
140. Chang F-Y, MacDonald BB, Peacock JE, Musher DM, Triplett P, Mylotte JM, et al. A Prospective Multicenter Study of *Staphylococcus aureus* Bacteremia. *Medicine (Baltimore).* 2003;82(5):322–32.
141. Molina J, Pérez-Moreno MA LJ et al. El PRIOAM reduce la mortalidad de las bacteriemias por bacterias multirresistentes y de las candidemias de adquisición nosocomial. *Avances en Enfermedades Infecciosas. Sociedad Andaluza de Enfermedades Infecciosas.* 2015. p. 66–7. <http://www.saei.org>



142. Diekema DJ, Pfaller MA, Schmitz FJ, Smayevsky J, Bell J, Jones RN, et al. Survey of Infections Due to *Staphylococcus* Species: Frequency of Occurrence and Antimicrobial Susceptibility of Isolates Collected in the United States, Canada, Latin America, Europe, and the Western Pacific Region for the SENTRY Antimicrobial Surv. Clin Infect Dis. 2001;32(s2):S114–32.
143. Epine-epps E. Informe global del Estudio de prevalencia de las infecciones nosocomiales en España 2014. Epine. 2014. p. 1–32. <http://hws.vhebron.net/epine/>
144. Pujol M, Hornero A, Saballs M, Argerich MJ, Verdaguer R, Cissal M, Peña C, Ariza J GF. Clinical epidemiology and outcomes of peripheral venous catheter-related bloodstream infections at a university-affiliated hospital. J Hosp Infect. 2007;67(1):22–9.
145. Edwards JR, Horan TC, Jernigan JA, Fridkin SK. Central Line Associated Bloodstream Infections in US Intensive Care Units, 1997-2007. JAMA. 2009;301(7):727–36.
146. Jiménez-Mejías ME, García-Cabrera E. Infecciones relacionadas con los sistemas de drenaje de líquido cefalorraquídeo. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2008;26(4):240–51.
147. Widmer AF. New developments in diagnosis and treatment of infection in orthopedic implants. Clin Infect Dis. 2001;33 Suppl 2(Suppl 2):S94-106.
148. Manzur A, Gavalda L, Ruiz De Gopegui E, Mariscal D, Dominguez MA, Perez JL, et al. Prevalence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and factors associated with colonization among residents in community long-term-care facilities in Spain. Clin Microbiol Infect. European Society of Clinical Infectious Diseases; 2008;14(9):867–72.
149. Wertheim HFL, Vos MC, Ott A, Van Belkum A, Voss A, Kluytmans JAJW, et al. Risk and outcome of nosocomial *Staphylococcus aureus* bacteraemia in nasal carriers versus non-carriers. Lancet. 2004;364(9435):703–5.
150. García-García JA, Santos-Morano J, Castro C, Bayoll-Serradilla E, Martín-Ponce ML, Vergara-López S, et al. Prevalencia y factores asociados a la colonización por *Staphylococcus aureus* resistente a metilicina en centros de larga estancia en el sur de España. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2011;29(6):405–10.



151. Fernando Chaves , MD, Jesus García-Martínez , MD, Sonia de Miguel , MD, Francisca Sanz , MD and Joaquín R. Otero M. 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):150–6.
152. Vindel A, Trincado P, Cuevas O, Ballesteros C, Bouza E, Cercenado E. Molecular epidemiology of community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in Spain: 2004-12. *J Antimicrob Chemother.* 2014;69(11):2913–9.
153. Aspiroz C, Martín I, Lozano C, Torres C. Primer caso de bacteriemia por *Staphylococcus aureus* resistente a metilina de origen comunitario ST88 productor de leucocidina de Pantón Valentine en España en un paciente con meningitis. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2010;28(1):70–1.
154. Sanz JC, Wilhelmi I. Neumonía nosocomial por *Staphylococcus aureus* resistente a metilina de origen comunitario productor de leucocidina de Pantón-Valentine. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2008;26(8):5–6.
155. Callejo-torre F, Maria J, Bouza E, Astigarraga PO, Jesus M, Del C, et al. Risk factors for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* colonisation or infection in intensive care units and their reliability for predicting MRSA on ICU admission. *le infezioni Med.* 2016;(3):201–9.
156. Fowler VG, Justice A, Moore C, Benjamin DK, Woods CW, Campbell S, et al. Risk factors for hematogenous complications of intravascular catheter-associated *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Clin Infect Dis.* 2005;40(5):695–703.
157. Klevens RM, Morrison MA, Nadle J. Invasive Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Infections in the United States. *JAMA.* 2007;298(15):1763–71.
158. S.F. FitzGerald , J. O’Gorman, M.M. Morris-Downes, S. Donlon, R. Bajwa, E.G. Smyth, F. Fitzpatrick, P.J. Conlon HH. A 12-year review of *Staphylococcus aureus* bloodstream infections in haemodialysis patients: more work to be done. *J Hosp Infect.* 2011;73(3):218–21.
159. Shindo Y, Ito R, Kobayashi D, Ando M, Ichikawa M, Shiraki A, et al. Risk factors for drug-resistant pathogens in community-acquired and healthcare-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med.* 2013;188(8):985–95.

160. El Moussaoui R. Effectiveness of discontinuing antibiotic treatment after three days versus eight days in mild to moderate-severe community acquired pneumonia: randomised, double blind study. *BMJ*. 2006;332(7554):1355–0.
161. Dunbar LM, Wunderink RG, Habib MP, Smith LG, Tennenberg AM, Khashab MM, et al. High-dose, short-course levofloxacin for community-acquired pneumonia: a new treatment paradigm. *Clin Infect Dis*. 2003;37(6):752–60.
162. Chastre J, Wolff M, Fagon J-Y, Chevret S, Thomas F, Wermert D, et al. Comparison of 8 vs 15 Days of Antibiotic Therapy for Ventilator-Associated Pneumonia in Adults. *Jama*. 2003;290(19):2588.
163. Singh N, Rogers P, Atwood CW, Wagener MM, Yu VL. Short-course empiric antibiotic therapy for patients with pulmonary infiltrates in the intensive care unit. A proposed solution for indiscriminate antibiotic prescription. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;162(2 Pt 1):505–11.
164. Welsh KJ, Skrobarcek K a., Abbott AN, Lewis CT, Kruzel MC, Lewis EM, et al. Predictors of relapse of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia after treatment with vancomycin. *J Clin Microbiol*. 2011;49(10):3669–72.
165. Chang F-Y, Peacock JE, Musher DM, Triplett P, MacDonald BB, Mylotte JM, et al. *Staphylococcus aureus* Bacteremia: recurrence and the Impact of Antibiotic Treatment in a Prospective Multicenter Study. *Medicine (Baltimore)*. 2003;82(5):333–9.
166. Corey GR. *Staphylococcus aureus* bloodstream infections: definitions and treatment. *Clin Infect Dis*. 2009;48 Suppl 4(Suppl 4):S254–9.
167. 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.
168. Picazo JJ, Betriu C, Culebras E, Rodríguez-Avial I, Gómez M, López-Fabal F. *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina: Sensibilidad a la daptomicina a lo largo de un periodo de 10 años (2001-2010). *Rev Esp Quimioter*. 2011;24(2):107–11.
169. Kollef MH, Sherman G, Ward S, Fraser VJ. Inadequate Antimicrobial Treatment of Infections: A Risk Factor for Hospital Mortality Among Critically Ill Patients. *Chest*.

- 1999;115(2):462–74.
170. López-Cortés LE, Del Toro MD, Gálvez-Acebal J, Bereciartua-Bastarrica E, Fariñas MC, Sanz-Franco M, et al. Impact of an evidence-based bundle intervention in the quality-of-care management and outcome of staphylococcus aureus bacteremia. *Clin Infect Dis*. 2013;57(9):1225–33.
171. Stefani S, Goglio A. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: related infections and antibiotic resistance. *Int J Infect Dis*. 2010;14(supl 4):19–22.
172. Sanz Carabaña P, Ramos Martínez A, Asensio Vegas A, García Navarro MJ, Linares Rufo M. Mortality and prognostic factors in patients admitted with community-acquired bacteremia. *An Med interna*. 2006;23(2):66–72.
173. Mavros MN<sup>1</sup>, Tansarli GS, Vardakas KZ, Rafailidis PI, Karageorgopoulos DE FM. Impact of vancomycin minimum inhibitory concentration on clinical outcomes of patients with vancomycin-susceptible *Staphylococcus aureus* infections: a meta-analysis and meta-regression. *Int J Antimicrob Agents*. 2012 Dec;40(6):496-509; 2012. p. 496–509.
174. Manterola C, Otzen T. Estudios Observacionales. Los Diseños Utilizados con Mayor Frecuencia en Investigación Clínica Observational Studies. The Most Commonly Used Designs in Clinical Research. *Int J Morphol*. 2014;32(2):634–45.



## **IX. ANEXOS**

## Anexo1. Índice de comorbilidad de Charlson.

<p><b>1 punto</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Infarto de miocardio: ingreso por este motivo o alteración de parámetros analíticos y/o en electrocardiograma.</li> <li>- ICC: disnea de esfuerzos y/o signos de IC que respondieron al tratamiento con digital, diurético o vasodilatador.</li> <li>-Enfermedad vascular periférica: claudicación intermitente, intervenidos de by-pass arterial periférico, historia de isquemia arterial aguda y aneurisma de la aorta, torácica o abdominal, de &gt; 6 cm de diámetro.</li> <li>-ECV: mínimas secuelas o ictus transitorio.</li> <li>- Demencia: deterioro cognitivo crónico</li> <li>- Cualquier enfermedad respiratoria crónica, incluyendo EPOC y asma.- Enfermedad del tejido conectivo: lupus, polimiositis, enfermedad mixta, polimialgia reumática, arteritis células gigantes y artritis reumatoide.</li> <li>-Enfermedad ulcerosa: tratamiento previo por una úlcera péptica y/o sangrado por úlceras.</li> <li>-Hepatopatía crónica leve sin evidencia de hipertensión portal.</li> <li>-Diabetes sin LOD: tratados con insulina o hipoglicemiantes, no se incluirán los tratados únicamente con dieta.</li> </ul>	<p><b>2 puntos</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Hemiplejia o paraplejia.</li> <li>-Enfermedad renal moderada o grave pacientes en diálisis, o con creatinina plasmática &gt; 3 mg/dl de forma repetida y mantenida.</li> <li>-Diabetes con lesión en órganos diana: pacientes con retinopatía, neuropatía o nefropatía. También pacientes con antecedentes de cetoacidosis o descompensación hiperosmolar.</li> <li>- Cualquier Tumor o neoplasia sólida pero sin metástasis documentadas.</li> <li>- Cualquier tipo de leucemias crónicas y agudas.</li> <li>- Cualquier tipo de linfoma y mieloma.</li> </ul>
<p><b>3 puntos</b></p>	<p>Hepatopatía crónica moderada o severa con evidencia de hipertensión</p>	<p><b>6 puntos</b></p>	<p>-Neoplasia sólida con metástasis.</p>

portal (ascitis, varices esofágicas o encefalopatía).

-SIDA definido. No se incluirán portadores asintomáticos.

Anexo 2. Índice de Pitt. Es el resultado de la suma total de la puntuación obtenida por los siguientes parámetros:

<b>Criterio</b>	<b>Puntos</b>	<b>Criterio</b>	<b>Puntos</b>
Fiebre (T <sup>a</sup> oral) ≤35°C ó ≥40°C	<b>2</b>	Ventilación mecánica	<b>2</b>
35,1-36 °C ó 39-39,9 °C	<b>1</b>	Fallo cardiaco	<b>4</b>
36,1 °C -38,9 °C	<b>0</b>		
Hipotensión: Disminución aguda de la TAS >30 mmHg y TAD <20 mmHg ó Requerimiento de drogas vasopresoras intravenosas ó TAS < 90 mmHg	<b>2</b>	Estado mental: Alerta	<b>0</b>
		Desorientado	<b>1</b>
		Estuporoso	<b>2</b>
		Comatoso	<b>4</b>

Anexo 3. Recomendación de tratamiento antimicrobiano empírico para las infecciones respiratorias en el centro en el año 2010.

<b>Tipo de infección</b>	<b>TAE de elección</b>	<b>TAE alternativo</b>
<b>Exacerbación leve</b>	<b>EPOC</b> Amoxicilina-clavulánico	Levofloxacino
<b>Exacerbación moderada-grave</b>	<b>EPOC</b> Levofloxacino <sup>1</sup>	Levofloxacino + cefepima
<b>NAC leve (curb65 &lt;2) y moderada (curb65 = 2)</b>	Amoxicilina +/- Azitromicina	Levofloxacino <sup>2</sup>
<b>NAC grave (curb65 &gt;2)</b>	Ceftriaxona + levofloxacino +/- azitromicina	Vancomicina + levofloxacino <sup>2</sup> ± azitromicina
<b>NAC con sospecha</b>	Amoxicilina-Clavulánico	Clindamicina +

<b>aspiración</b>		levofloxacino. Piperacilina-tazobactam <sup>3</sup> Ertapenem + levofloxacino <sup>4</sup>
<b>NAC moderada-grave en EPOC</b>	Cefepima + levofloxacino	Levofloxacino + aztreonam.
<b>NAC en infección por el VIH con CD 4 &lt; 200</b>	Amoxicilina +/- levofloxacino Cefepima + levofloxacino Cotrimoxazol <sup>5</sup>	Levofloxacino + aztreonam
<b>NAVM precoz (&lt; 5 días)</b>	Ceftriaxona	Levofloxacino
<b>NAVM tardía (&gt; 5 días) sin sepsis grave o shock séptico</b>	Piperacilina-tazobactam o meropenem.	Ciprofloxacino + aztreonam
<b>NAVM tardía (&gt; 5 días) con sepsis grave o shock séptico</b>	Colistina + meropenem +/- linezolid <sup>6</sup>	Colistina + aztreonam +/- linezolid <sup>6</sup> o Piperacilina-tazobactam + tigeciclina <sup>7</sup>
<b>NN</b>	Ceftriaxona	Cefepima <sup>3</sup>
<b>NN en neutropénicos o con enfermedad hematológica</b>	Voriconazol + cefepima + ciprofloxacino	Voriconazol + cefepima + meropenem
<b>NN en pacientes con cáncer</b>	Piperacilina-tazobactam + ciprofloxacino	Levofloxacino + aztreonam <sup>1</sup>

TAE: tratamiento antimicrobiano empírico; NAC: Neumonía adquirida en la comunidad; NAVM: neumonía asociada a VM; NN: neumonía nosocomial.

1. Dosis de levofloxacino en esta indicación 500 mg/12 h y también casos graves; 2. En mayores de 65 años; 3. En las neumonías moderadas/graves con sospecha de *P. aeruginosa*; 4. En los pacientes con CURB >2; 5. En las neumonías moderadas/graves con sospecha de *P. jirovecii* y si hay insuficiencia respiratoria añadir corticoides; 6. Valorar añadir linezolid si tienen factores de riesgo de SAMR (hemodiálisis, colonización previa o actual por SAMR); 7. Si insuficiencia renal aguda.

Anexo 4. Recomendación de tratamiento antimicrobiano empírico para las infecciones cardiovasculares en el centro en el año 2010

Tipo de infección	TAE de elección	TAE alternativo
-------------------	-----------------	-----------------



<b>Endocarditis VN aguda (&lt;1 mes)</b>	Ampicilina + cloxacilina + gentamicina	Vancomicina <sup>1</sup> + gentamicina
<b>Endocarditis subaguda (&gt;1 mes)</b>	Ampicilina + ceftriaxona + gentamicina	Vancomicina <sup>1</sup> + gentamicina
<b>Endocarditis ADVP</b>	Cloxacilina + gentamicina	Vancomicina <sup>1</sup> + gentamicina
<b>Endocarditis VP precoz (&lt;2 meses) o tardía (&gt;2 meses)</b>	Cloxacilina + daptomicina	Vancomicina + gentamicina + rifampicina
<b>Infección de MP y DAI</b>	Vancomicina + gentamicina + rifampicina	+ Daptomicina <sup>2</sup>
<b>Infección asociada a CVC en UCI-HG</b>	Vancomicina + cefepima	Vancomicina + aztreonam <sup>1</sup> Vancomicina + imipenem <sup>2</sup> +/- fluconazol Daptomicina + imipenem <sup>3</sup>
<b>Infección asociada a CVC en UCI-HRT</b>	Vancomicina + cefepima	Vancomicina + aztreonam <sup>1</sup> Vancomicina + meropenem <sup>2</sup> Daptomicina + meropenem <sup>3</sup>
<b>Infección asociada a CVC áreas no UCI</b>	Vancomicina	Vancomicina + imipenem <sup>2</sup> +/- fluconazol
<b>Infección asociada a CVC con neutropenia febril postquimioterapia</b>	Cefepima + vancomicina	Imipenem <sup>2</sup> + vancomicina +/- caspofungina <sup>4</sup>
<b>Mediastinitis aguda postcirugía</b>	Vancomicina + cefepima	Vancomicina + aztreonam <sup>1</sup>

TAE: tratamiento antimicrobiano empírico; VN: válvula nativa; ADPV: adicto a drogas por vía parenteral; VP: válvula protésica; CVC: catéter vascular central; UCI-HG: unidad de cuidados intensivos del hospital general; UCI-HRT: unidad de cuidados intensivos del hospital de Rehabilitación y Traumatología.

1. Si alergia a betalactámicos; 2. Indicado sólo en casos de sepsis grave o shock séptico; 3. Sólo en pacientes con shock séptico y con factores de riesgo de SAMR (hemodiálisis, portador de SAMR, SAMR en la unidad); 4. En pacientes con sepsis grave o shock séptico con neutropenia febril persistente.

## Anexo 5. Recomendación de tratamiento antimicrobiano empírico para las infecciones osteoarticulares en el centro en el año 2010

Tipo de Infección	TAE de elección	TAE alternativa
<b>Monoartritis aguda purulenta</b>	Cloxacilina + ceftriaxona	Vancomicina <sup>1</sup> + aztreonam <sup>2</sup>
<b>Osteomielitis aguda de hueso largo</b>	Cloxacilina + ceftriaxona	Vancomicina + aztreonam <sup>2</sup>
<b>Espondilodiscitis</b>	Cloxacilina + ceftriaxona <sup>3</sup>	Vancomicina + aztreonam <sup>2</sup>

TAE: tratamiento antimicrobiano empírico; 1. Si tasa de SARM > 20% tratamiento empírico con vancomicina 1 gr/12 h ó clindamicina 600 mg/8 h iv.; 2. Si alergia a betalactámicos; 3. Indicado si absceso epidural y/o infección sistémica con sepsis grave o shock séptico, en caso contrario demorar el inicio del tratamiento hasta conocer la etiología.

## Anexo 6. Recomendación de tratamiento antimicrobiano empírico para las infecciones intrabdominales en el centro en el año 2010

Tipo de infección	TAE de elección	TAE alternativo
<b>Colecistitis o colangitis aguda comunitaria</b>	Ceftriaxona, o amoxicilina-ac. clavulánico	Piperacilina-tazobactam, Imipenem <sup>1</sup> Aztreonam <sup>2</sup>
<b>Colecistitis o colangitis aguda nosocomial o RAS</b>	Piperacilina-tazobactam	Ertapenem Imipenem <sup>1</sup>
<b>Diarrea inflamatoria</b>	Ciprofloxacino o cefotaxima	Cotrimoxazol o azitromicina
<b>Peritonitis espontánea en el paciente con cirrosis hepática</b>	Ceftriaxona	Aztreonam <sup>2</sup>
<b>Peritonitis en diálisis peritoneal</b>	Vancomicina + cefepima <sup>3</sup>	Vancomicina + gentamicina <sup>1</sup>
<b>Peritonitis secundaria</b>	Amoxicilina-ac. clavulánico o ceftriaxona + metronidazol	Piperacilina-tazobactam <sup>2</sup> Ertapenem, Imipenem <sup>1</sup> Metronidazol + Aztreonam <sup>2</sup>
<b>Peritonitis terciaria</b>	Vancomicina + imipenem + fluconazol	Tigeciclina <sup>5</sup> + ceftazidima + fluconazol

<b>Abscesos intraabdominales Comunitarios</b>	Amoxicilina-clavulanico	Tigeciclina + Aztreonam <sup>2</sup> + fluconazol
	Ceftriaxona + metronidazol	Piperacilina-tazobactam <sup>7</sup> Ertapenem <sup>4</sup> Imipenem <sup>1</sup> Metronidazol + Aztreonam <sup>2</sup>
<b>Abscesos intraabdominales postquirúrgicos</b>	Vancomicina + imipenem	Tigeciclina <sup>5</sup> + ceftazidima. Tigeciclina + aztreonam <sup>2</sup>

TAE: tratamiento antimicrobiano empírico; RAS: relacionada con la asistencia sanitaria  
1. Si el paciente presenta sepsis grave o shock séptico; 2. Si alergia a betalactámicos;  
3. Administración vía intraperitoneal; 4. Si nosocomial o RAS; 5. Si sospecha de  
infección por *A. baumannii*.

Anexo 7. Recomendación de tratamiento antimicrobiano empírico para las infecciones del tracto urinario en el centro en el año 2010

Tipo de infección	TAE de elección	TAE alternativo
<b>Cistitis</b>	Fosfomicina trometamol	Norfloxacino
<b>Pielonefritis comunitaria</b>	Cefotaxima o ceftriaxona	Imipenem + gentamicina <sup>1</sup>
<b>Pielonefritis nosocomial y RAS</b>	Piperacilina-tazobactam	Ertapenem <sup>2</sup> Imipenem + gentamicina <sup>1</sup>
<b>Prostatitis comunitaria</b>	Ceftriaxona	Ciprofloxacino o Aztreonam <sup>3</sup>
<b>Prostatitis nosocomial y RAS</b>	Piperacilina-tazobactam	Aztreonam <sup>3</sup>

TAE: tratamiento antimicrobiano empírico; RAS: relacionada con la asistencia sanitaria  
1. En casos de sepsis grave o shock séptico; 2. En pacientes con RAS; 3. Si alergia a betalactámicos.

Anexo 8. Recomendación de tratamiento antimicrobiano empírico para las infecciones del SNC en nuestro centro en el año 2010.

Tipo de infección	TAE de elección	TAE alternativo
<b>Meningitis aguda 14 a 50 años</b>	Vancomicina + cefotaxima	Vancomicina + rifampicina +/- aztreonam <sup>1</sup>
<b>Meningitis aguda &gt; 50 años con alcoholismo o inmunosupresión</b>	Vancomicina + ampicilina + ceftriaxona	Vancomicina + cotrimoxazol <sup>1</sup>

<b>Meningitis posquirúrgica</b>	Vancomicina +meropenem	Vancomicina + colistina <sup>2</sup>	+
<b>Meningitis asociada a derivación de LCR</b>	Vancomicina +meropenem	-	
<b>Absceso cerebral, empiema subdural o absceso epidural comunitario</b>	Cefotaxima + metronidazol	-	
<b>Absceso cerebral, empiema subdural o absceso epidural posquirúrgico</b>	Vancomicina <sup>1</sup> + meropenem	Vancomicina + colistina <sup>2</sup>	+
<b>Absceso cerebral, empiema subdural o absceso epidural en infección por VIH</b>	Sulfadiacina + pirimetamina	-	

TAE: tratamiento antimicrobiano empírico; 1. Si alergia grave a betalactámicos; 2. Si alta sospecha de *A. baumannii* MR. En las infecciones del SNC valorar tratamiento con dosis altas de vancomicina (30-60 mg/kg/día).

Anexo 9. Recomendación de tratamiento antimicrobiano empírico para los síndromes febriles sin focalidad en nuestro centro en el año 2010

<b>Tipo de infección</b>	<b>TAE de elección</b>	<b>TAE alternativo</b>
<b>Sepsis en adultos sanos</b>	Ceftriaxona <sup>1</sup> Doxiciclina <sup>2</sup>	Levofloxacino +/ aminoglucósido <sup>3</sup>
<b>Sepsis en neutropenia febril posquimioterapia</b>	Cefepima + amikacina	Ciprofloxacino + amoxicilina ac. clavulánico
<b>Sepsis grave o shock séptico comunitario</b>	Imipenem +/- aminoglucósido	Aztreonam +/- aminoglucósido <sup>3</sup>
<b>Sepsis grave o shock séptico RAS y nosocomial no UCI</b>	Meropenem + vancomicina +/- ciprofloxacino o amikacina	Vancomicina + aztreonam +/- ciprofloxacino o amikacina <sup>4</sup>
<b>Sepsis grave o shock séptico RAS y nosocomial UCI</b>	Meropenem + vancomicina + ciprofloxacino o amikacina +/- fluconazol	Tigeciclina + aztreonam +/- ciprofloxacino +/- fluconazol <sup>3</sup>

TAE: tratamiento antimicrobiano empírico; RAS: relacionada con la asistencia sanitaria; UCI: unidad de cuidados intensivos.

1. Indicar tratamiento antimicrobiano empírico solo si es probable la etiología bacteriana, en caso contrario esperar al resultado de los estudios microbiológicos;

2. En pacientes con síndrome febril de duración intermedia valorar tratamiento con doxiciclina; 3. Si alergia a los betalactámicos, especialmente la tipo I, anafilaxia.

Anexo 10. Recomendaciones para el tratamiento antimicrobiano dirigido de la bacteriemia y endocarditis por SARM.

<b>Tipo de infección</b>	<b>TAD de elección</b>	<b>Duración de TAD</b>
<b>Bacteriemia no complicada</b>	Vancomicina <sup>1,2</sup> 15 mg/kg/iv/12 h o daptomicina 6 mg/kg/iv/24 h	Al menos 2 semanas
<b>Bacteriemia complicada</b>	Vancomicina <sup>1,2</sup> 15 mg/kg/iv/12 h o daptomicina <sup>3</sup> 6 mg/kg/iv/24 h	4-6 semanas
<b>Bacteriemia relacionada con el catéter vascular</b>	Vancomicina <sup>1,2</sup> 15-20 mg/kg cada 8-12 h <sup>1</sup> o Daptomicina <sup>2,3</sup> 6 mg/kg/24h	2 semanas
<b>Endocarditis sobre válvula nativa izquierda</b>	Vancomicina <sup>1,2,4</sup> 15-20 mg/kg/iv/8-12 h ± gentamicina 3 mg/kg/iv/8 h (2 primeras semanas) ó (All) Daptomicina <sup>1,2,3</sup> 6 mg/kg/iv/24 h (AI)	6 semanas
<b>Endocarditis sobre válvula nativa derecha</b>	Vancomicina <sup>1,2,4</sup> 15-20 mg/kg/iv/8-12 h ± rifampicina 600 mg/vo/24 h ± gentamicina 3 mg/kg/iv/24 h las 2 primeras semanas (All) ó Daptomicina <sup>2,3</sup> 6 mg/kg/iv/24 h	4 semanas
<b>Endocarditis sobre válvula protésica</b>	Vancomicina <sup>1,2,4</sup> 15-20 mg/kg/iv/8-12 h+ rifampicina 300 mg/iv/8 h (AI) vo ± gentamicina 3 mg/kg/iv/24 h las 2 primeras semanas (B III) ó Daptomicina <sup>2,3</sup> 6 mg/kg/iv/24 h (B III)	6-7 semanas

TAD: tratamiento antimicrobiano dirigido; 1. En pacientes con fracaso renal agudo en evolución considerar que existe GRF < 10 ml/min independientemente de las cifras de creatinina y valorar sustituir vancomicina por daptomicina o teicoplanina en infecciones menos graves; 2. Si CMI de vancomicina ≥ 2 mg/l sustituir por daptomicina o teicoplanina en infecciones menos graves; 3. Algunos expertos recomiendan daptomicina 8-10 mg/kg/iv/24 h (3); 4. Si CMI de vancomicina ≤ 1 mg/l.

Anexo 11. Recomendaciones para el tratamiento antimicrobiano dirigido de las Infecciones respiratorias por SARM.

Tipo de infección	TAD de elección	Duración de TAD
<b>Neumonía y traqueobronquitis comunitaria o nosocomial</b>	Vancomicina <sup>1</sup> 15-20 mg/kg/iv/8-12 h o linezolid <sup>2</sup> 600 mg/iv ó vo/12 h +/- clindamicina 600 mg/iv o vo/8 h <sup>3</sup>	7-10 <sup>3</sup> días
<b>AVM</b>	Vancomicina <sup>1</sup> 15-20 mg/kg/iv/8-12 h ó linezolid <sup>2</sup> 600 mg/iv ó vo/12 h	7-14 <sup>3</sup> días

TAD: tratamiento antimicrobiano dirigido; 1. si CMI de vancomicina  $\leq 1$  mg/l; 2. Si CMI de vancomicina  $\geq 2$  mg/l; 3. Si se sospecha cepa productora de LPV y la cepa es sensible. 3. Considerar parámetros individuales principalmente evolución clínica y microbiológica, gravedad de la neumonía, y comorbilidad, para decidir la duración final en cada paciente.

Anexo 12. Recomendaciones para el tratamiento antimicrobiano dirigido de las Infecciones osteoarticulares por SARM.

Tipo de infección	TAD de elección	Duración de TAD
<b>Osteomielitis vertebral</b>	Vancomicina <sup>1,3</sup> 1 g/iv/12 h durante 6 semanas o linezolid <sup>2,3</sup> 600 mg/iv o vo/12 h.	12 semanas prolongando la vía parenteral lo máximo posible
<b>Artritis séptica e</b>	Vancomicina <sup>1,3</sup> 1 gr/iv/12 h o linezolid <sup>2,3</sup> 600 mg iv o vo/12 h o clindamicina 600 mg/iv/8 h o 300-450 mg/vo/8 h	Al menos 6 semanas
<b>Infección de prótesis articular</b>	Vancomicina <sup>1,3</sup> 1 g/iv/12 h o linezolid <sup>2,3</sup> 600 mg iv o vo/12 h	6 semanas

TAD: tratamiento antimicrobiano dirigido; 1. Si CMI de vancomicina  $< 2\mu\text{g/ml}$ ; 2. Si CMI de vancomicina  $\geq 2\mu\text{g/ml}$ ; 3. Terapia secuencial con cotrimoxazol 160/800 mg/vo/8 h o linezolid 600 mg/vo/12 h

Anexo 13. Recomendaciones para el tratamiento antimicrobiano dirigido de la Infección del SNC por SARM.

Tipo de infección	TAD de elección	TAD alternativo	Duración de TAD
-------------------	-----------------	-----------------	-----------------

<b>Meningitis aguda, absceso cerebral, empiema subdural y absceso epidural</b>	Vancomicina 40- 60 mg/kg/iv/día ± rifampicina 15- 18 mg/kg/día	Linezolid 17 mg/kg/iv/día, TMP- SMX 20 mg/kg/iv/día o daptomicina 10-12 mg/kg/iv/día ± rifampicina 15-18 mg/kg/día	Meningitis aguda 14- 21 días. Absceso cerebral 4-8 semanas. Empiema subdural y absceso epidural 4 semanas tras drenaje ó 6-8 semanas si osteomielitis asociada
--	---	--	---

TAD: tratamiento antimicrobiano dirigido; TMP-SMX: trimetoprin-sulfametoxazol