

Epidemiología clínica, microbiológica y molecular de la bacteriemia por *Staphylococcus aureus*. Impacto de un programa de mejora en el manejo clínico

Luis Eduardo López Cortés

TESIS DOCTORAL

UNIVERSIDAD DE MEDICINA

SEVILLA

Directores:

Dr. Jesús Rodríguez Baño

Departamento de Medicina, Universidad de Sevilla

Unidad Clínica de Enfermedades Infecciosas y Microbiología, Hospital

Universitario Virgen Macarena, Sevilla

Dra. Carmen Velasco Ramírez

Departamento de Microbiología, Universidad de Sevilla

Porque, al final todo se reduce a una cosa:
No puedes escapar del viento.

Afrontas la situación, orientas tus velas y sigues
adelante.

I. AGRADECIMIENTOS

A mi mentor y Director de Tesis Doctoral, Jesús Rodríguez-Baño, por haberme apoyado y alentado desde el primer día. Porque ningún momento le vino mal (dentro de su apretada agenda...) para discutir cualquier tema. Por haberme aconsejado en las decisiones fáciles y en las difíciles. Gracias por tu tiempo, tu ilusión y por todo lo que me has enseñado. Espero poder seguir aprendiendo de ti muchos años más.

A Carmen Velasco, mi Directora de Tesis y mi cómplice en los momentos tensos. Por su paciencia.

A Álvaro Pascual, por haber puesto a mi disposición sus medios, por su apoyo y su amistad.

A Fran, por su inestimable ayuda con todo el trabajo de laboratorio, el que probablemente no he sabido reconocer lo suficiente. A todos los compañeros del laboratorio de Microbiología de la Universidad: ¡gracias!

A Marina de Cueto, por su imprescindible ayuda en la búsqueda de casos. Por su amabilidad y por tener siempre un hueco para “buscar un código”.

A Virginia y Carmen, por tener siempre una sonrisa dispuesta. A Virginia por su apoyo y ánimo; por su amistad y porque siempre tengamos una botella de vino pendiente de abrir.

A Juan Gálvez y M^a Dolores del Toro, por su amistad y su imprescindible ayuda en la realización de este proyecto.

A Pilar Retamar, porque sin ella nunca hubiese conseguido volver de Turquía. Por su comprensión, su visión objetiva de las cosas y su ánimo.

A Miguel Ángel Muniain, Ángel Domínguez, M^a José Ríos, Lole...a todo el Servicio de Enfermedades Infecciosas, por haberme hecho sentir uno más desde el primer día.

A mis amigos, por no cansaros nunca de escucharme hablar de los mismos temas, por haberme comprendido y por tan buenos ratos.

A Luisa, por todo. Por ser mi compañera de viaje. Por su incansable comprensión, por su apoyo incondicional.

A mis padres, por habérmelo dado todo, por haber estado siempre a mi lado.

A mi madre, por cuidar siempre de mí.

A mi padre, por su apoyo y sus silencios telefónicos.

A mi hermana, porque nunca pierdas tu sonrisa.

II. GUIÓN

	Página
III. Abreviaturas	8
IV. Figuras, tablas y anexos	10
V. Introducción	12
5.1 <i>Staphylococcus aureus</i>	12
5.2 Patogenia de las infecciones causadas por <i>S. aureus</i>	13
5.2.1 Componentes de la pared celular	14
5.2.3 Enzimas	15
5.2.4 Toxinas	15
5.3 Diagnóstico microbiológico	16
5.4 Epidemiología clínica	17
5.5 Manifestaciones clínicas	20
5.5.1 Síndromes causados por toxinas estafilocócicas	20
5.5.2 Infecciones de piel y tejidos blandos	21
5.5.3 Infecciones osteoarticulares	22
5.5.4 Infecciones del tracto urinario	23
5.5.5 Infecciones respiratorias	23
5.5.6 Infecciones del sistema nervioso central	24
5.6.7 Bacteriemia, endocarditis e infecciones intravasculares	24
5.6 Resistencia a los antibióticos	25
5.7 Tratamiento de las infecciones por <i>S. aureus</i>	30
5.8 Bacteriemia por <i>S. aureus</i>	32
5.8.1 Epidemiología	32
5.8.2 Características clínicas y pronósticas	34
VI. Justificación, hipótesis y objetivos	38
VII. Material y métodos	42
7.1 Ámbito de estudio	42
7.2 Periodo de estudio	43
7.3 Diseño y pacientes	43
7.4 Variables recogidas	48
7.5 Estudios microbiológicos	52
7.5.1 Identificación bioquímica y estudio de sensibilidad	52
7.5.2 Extracción del ADN cromosómico	53
7.5.3 Electroforesis en campo pulsante	53
7.5.4 Polimorfismo del gen de la proteína A	54
7.5.5 Tipificación del SCCmec	55

7.5.6 Determinación del grupo de agr	57
7.5.7 Detección de SEA, CHIP y LPV	58
7.5.8 Determinación de la actividad de la delta hemolisina.....	58
7.5.9 Determinación del Complejo Clonal	59
7.5.10 Reacción en cadena de la Polimerasa (PCR)	60
7.6 Análisis estadístico.....	61
VIII. Aspectos Éticos	63
8.1 Comités Éticos y Comité de Investigación Clínica.....	63
8.2 Confidencialidad de los datos	63
IX. Financiación.....	64
X. Resultados.....	65
10.1 Descripción de la epidemiología clínica, microbiológica, molecular de la bacteriemia por <i>S. aureus</i>	65
10.2 Evaluación del cumplimiento de los criterios de calidad en el manejo clínico de la bacteriemia por <i>S. aureus</i>	89
XI. Discusión	106
11.1 Descripción de la epidemiología clínica, microbiológica, molecular de la bacteriemia por <i>S. aureus</i>	103
11.2 Evaluación del cumplimiento de los criterios de calidad en el manejo clínico de la bacteriemia por <i>S. aureus</i>	113
11.3 Limitaciones del estudio	117
XII. Conclusiones	119
XIII. Bibliografía.....	121
XIV. Producción científica relacionada con la Tesis Doctoral.....	149
14.1 Publicaciones	149
14.2 Comunicaciones a congresos	149
XV. Anexo 1	153
XVI. Anexo 2	157
XVII. Anexo 3	162

III. ABREVIATURAS

- agr: accesory gene regulador.
- BC: bacteriemia complicada.
- BP: bacteriemia persistente.
- BSA: bacteriemia por *Staphylococcus aureus*.
- BSARM: bacteriemia por *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina.
- BSASM: bacteriemia por *Staphylococcus aureus* sensible a meticilina.
- CC: Complejo clonal.
- CHIP: factor inhibidor de quimiotaxis.
- CLSI: Clinical and Laboratory Standard Institute.
- ECP: electroforesis en campo pulsante.
- EI: endocarditis infecciosa.
- EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica.
- ETE: ecocardiografía transesofágica.
- ETT: ecocardiografía transtorácica.
- FG: filtrado glomerular.
- IV: intravenosa.
- LET: limitación del esfuerzo terapéutico.
- LPV: leucocidina de Panton-Valentine.
- NP: no procede.
- PCR: reacción de polimerasa en cadena.
- RCS: relacionada con cuidados sanitarios.
- SARM: *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina.
- SASM: *Staphylococcus aureus* sensible a meticilina.
- SCCmec: Staphylococcal cassette chromosome mec.
- SEA: enterotoxina estafilocócica A.

- Spa-CC: Spa complejo clonal.
- TAAC: tratamiento antibiótico activo.
- UCI: Unidad de Cuidados Intensivos.
- VO: vía oral.

IV. FIGURAS, TABLAS Y ANEXOS

	Página
Tabla 1. Factores asociados al peor pronóstico en la BSA	37
Tabla 2. Características demográficas, adquisición y patología subyacente....	67
Tabla 3. Adquisición y origen de las BSA.....	69
Tabla 4. Distribución de cuidados sanitarios específicos	69
Tabla 5. Distribución de las variables clínicas y evolutivas	73
Tabla 6. Criterios de bacteriemia complicada.....	74
Tabla 7. Variables asociadas a bacteriemia complicada	75
Tabla 8. Variables clínicas asociadas a fracaso terapéutico	77
Tabla 9. Variables asociadas a mortalidad en el día 14	78
Tabla 10. Variables asociadas a mortalidad en el día 30	79
Tabla 11. Sensibilidad a vancomicina de las cepas de SASM	80
Tabla 12. Sensibilidad a vancomicina de las cepas de SARM	81
Tabla 13. Distribución de factores de virulencia	82
Tabla 14. Variables moleculares asociadas a mortalidad en el día 14	83
Tabla 15. Variables moleculares asociadas a mortalidad en el día 30	84
Tabla 16. Factores de virulencia asociados a sepsis grave o <i>shock</i>	85
Tabla 17. Características basales en ambas fases	90
Tabla 18. Gravedad y evolución clínica en ambas fases.....	91
Tabla 19. Variables asociadas a hemocultivo de control.....	92
Tabla 20. Modelo multivariante para hemocultivo de control.....	93
Tabla 21. Variables asociadas a la retirada del catéter	94
Tabla 22. Análisis multivariante retirada de catéter	95
Tabla 23. Variables asociadas a ecocardiografía en BC	96
Tabla 24. Análisis multivariante para ecocardiografía en BC	97
Tabla 25. Variables asociadas a utilización de cloxacilina IV	98
Tabla 26. Análisis multivariante para utilización de cloxacilina en BSASM	99
Tabla 27. Variables asociadas a la duración adecuada del tratamiento.....	101

Tabla 28. Análisis multivariante a duración adecuada del tratamiento	102
Tabla 29. Adherencia a los estándares de manejo clínico	102
Tabla 30. Repercusión clínica de la intervención	104
Tabla 31. Modelo multivariante predictivo para la mortalidad cruda en el día 14.....	105
Tabla 32. Modelo multivariante predictivo para la mortalidad cruda en el día 30.....	105

Figura 1. Localización de los cebadores en el operon <i>agr</i>	57
Figura 2. Efecto hemolítico de la delta-hemolisina	58
Figura 3. Localización de cebadores utilizados	59
Figura 4. Distribución de las BSA por Servicios de ingreso.....	66
Figura 5. Distribución de las BSA en función de su origen.....	70
Figura 6. Tipos de acceso venoso en bacteriemia de origen en catéter.....	71
Figura 7. Pulsotipos en cepas de SASM	87
Figura 8. Pulsotipos en cepas de SASM	88
Figura 9. Diagrama de flujo de la intervención clínica	89
Figura 10. Cumplimiento de criterios de intervención clínica.....	103
Figura 11. Curvas de supervivencia para ambas fases.....	104

V. INTRODUCCIÓN

5.1. *Staphylococcus aureus*

La especie *Staphylococcus aureus* pertenece al género *Staphylococcus*, que forma parte de la familia *Staphylococcaeae*, incluida a su vez en el orden Bacillales [1]. El nombre del género deriva del griego *staphylé* (racimo de uvas) debido a la disposición que adoptan las células de *Staphylococcus* en las tinciones realizadas a partir de cultivos en medios con agar. Sin embargo, en muestras clínicas pueden aparecer como células aisladas, parejas, tetradas o cadenas cortas. En la actualidad el género *Staphylococcus* agrupa a más de 40 especies, de las cuales 16 colonizan de forma habitual al ser humano. Todos los miembros de este género son cocos gram positivos con un diámetro comprendido entre 0,5 a 1,5 μm , inmóviles y no formadores esporas. La mayoría de las especies son anaerobias facultativas y habitualmente son productoras de catalasa. Entre las especies que colonizan de forma habitual al ser humano destacan por su relevancia clínica *S. aureus*, *S. haemolyticus*, *S. lugdunensis*, *S. epidermidis* y *S. saprophyticus* [2,3]. La capacidad de *S. aureus* para producir DNAsa y fermentar manitol, así como la presencia de coagulasa permiten realizar una clasificación básica para diferenciar entre *S. aureus* (coagulasa-positivo) y otras especies de su género denominadas en conjunto *Staphylococcus* coagulasa negativos.

S. aureus desarrolla colonias de consistencia cremosa y coloración amarillenta o dorada, siendo esta coloración la responsable de su nombre procedente del latín. La mayoría de las cepas producen un halo de β -hemólisis o hemólisis completa alrededor de la colonia cuando son cultivadas en medios enriquecidos con sangre [4, 5]. Su morfología colonial es una característica muy útil para la diferenciación inicial de la especie, aunque también puede ayudar a ello su consistencia cremosa, de coloración amarillenta o dorada.

Desde su descubrimiento en 1880 *S. aureus* ha sido conocido por su potencial patogénico [6]. Antes de la introducción de la penicilina a principios de los años cuarenta, la tasa de mortalidad de los pacientes con infecciones invasivas por *S.*

aureus era del 80%. En 1961, tan solo dos años después de la introducción de la meticilina (una penicilina resistente a penicilinasas), *S. aureus* desarrolló resistencia a dicho antibiótico tras la adquisición del gen *mecA*. Durante las siguientes décadas se produjo la diseminación de distintos clones de *S. aureus* resistentes a meticilina (SARM) a nivel mundial, inicialmente en los hospitales y posteriormente en la comunidad. El producto del gen *mecA*, la proteína de unión a penicilina PBP2a o PBP2` es responsable no sólo de la resistencia a meticilina sino a todos los betalactámicos. Este gen se localiza en un elemento genético móvil denominado “*Staphylococcal Cassette Chromosome mec*” o SCC*mec* [7]. En la actualidad hay ocho variantes estructurales de SCC*mec* que comparten las siguientes características: 1) presencia del gen *mecA* y sus genes reguladores dentro del denominado “*mec gene complex*”, 2) presencia de recombinasas específicas de sitio “*ccr*” (*ccrAB* y/o *ccrC*) formando parte del “*ccr gene complex*”, 3) capacidad de integrarse en sitios específicos del cromosoma denominados ISS (“*Integration Site Sequences*”) y 4) presencia de repeticiones terminales directas que contienen las ISS. Los tipos de SCC*mec* se definen según la combinación de “*mec gene complex*” y “*ccr gene complex*” que son los elementos genéticos responsables del fenotipo de resistencia a betalactámicos y de la integración del cassette en el cromosoma de *S. aureus*.

5.2. Patogenia de las infecciones causadas por *S. aureus*

S. aureus es un patógeno capaz de producir una amplia variedad de cuadros clínicos. Éstos pueden ser provocados por la acción directa de la bacteria o de forma mediada por toxinas. En el primer caso, inicialmente se produce la colonización, seguida de invasión epitelial o de la mucosa, neutralización de las defensas del huésped, destrucción tisular y respuesta inflamatoria local o generalizada. Las infecciones invasivas son típicamente supurativas. En las infecciones mediadas por toxinas, la producción de las mismas se lleva a cabo tras la colonización de la mucosa, dando lugar a una posterior fase de absorción y desarrollo de la enfermedad o bien por ingestión de toxinas preformadas presentes en alimentos contaminados.

Las mucosas y la piel suponen una barrera mecánica frente a una invasión local tisular. En situaciones en que existe una discontinuidad de dicha barrera (enfermedad mucocutánea, traumatismo o intervención quirúrgica, entre otros), el microorganismo puede llegar a los tejidos subyacentes y desarrollar una lesión abscesificada. Posteriormente, *S. aureus* se multiplica consiguiendo desbordar los mecanismos locales de defensa y en ocasiones, alcanza el sistema linfático o el torrente sanguíneo.

S. aureus puede colonizar y causar infección a gran parte de los mamíferos, sobre todo a primates, ganado ovino, bovino y porcino. En la última década se está estudiando la repercusión sobre el ser humano de la colonización de animales de granja y mascotas. Inicialmente se atribuyó dicha colonización animal a la fuente humana, pero parece ser que el flujo es el inverso en la mayoría de los casos. Este hecho explicaría ciertos fenómenos de recolonización y descolonización fallida en humanos portadores. Existen datos acerca de la colonización animal por cepas resistentes a la meticilina, por lo que una de las hipótesis es que ésta pueda ser el origen de algunos clones de SARM comunitarios, como se desarrollará más adelante [8-10].

5.2.1. Componentes de la pared celular

El componente fundamental de la pared celular de *S. aureus* es el péptidoglicano. Éste es responsable de la forma celular, además de aportar estabilidad osmótica al microorganismo. Posee actividad de tipo endotoxina ya que estimula la producción de pirógenos endógenos, la activación del complemento, la producción de interleukina-1 por parte de los monocitos y la agregación de los leucocitos polimorfonucleares (un proceso que da lugar a la formación de abscesos) [11]. Los ácidos teicoicos constituyen otro destacado componente de la pared celular. Aunque son poco inmunogénicos, estimulan la respuesta humoral específica y median en la unión del microorganismo a fibronectina [12]. La superficie externa del péptidoglicano incorpora distintas proteínas ancladas a la misma mediante unión covalente. Estas proteínas son responsables de la adherencia de la bacteria a varias matrices extracelulares como colágeno (proteína fijadora colágeno) o fibronectina (proteína fijadora de fibronectina). El factor de

agregación, también denominado coagulasa ligada, se une al fibrinógeno convirtiéndolo en fibrina insoluble lo que hace que las bacterias se agreguen o formen grupos. La proteína A, específica de *S. aureus*, se une a la porción Fc de la Inmunoglobulina G. La inmunoglobulina G actúa como opsonina favoreciendo el reconocimiento de las bacterias por los neutrófilos. Por tanto, la unión de la proteína A al Fc atenúa la fagocitosis mediada por anticuerpos. Muchas cepas de *S. aureus* están recubiertas por una cápsula externa de naturaleza polisacáridica que protege a la bacteria de la fagocitosis y aumenta su capacidad de adherencia.

5.2.3. Enzimas

Entre las sustancias con actividad enzimática sintetizadas por *S. aureus* destacan las siguientes: catalasa (desdobra el peróxido de hidrógeno en agua y oxígeno), coagulasa ligada y coagulasa libre (convierten el fibrinógeno en fibrina, por lo que pueden inducir la formación de una capa de fibrina alrededor del microorganismo), hialuronidasa (hidroliza el ácido hialurónico, que forma parte del tejido conectivo), lipasas (que hidrolizan lípidos y garantizan la supervivencia de los estafilococos en regiones sebáceas) y una nucleasa que hidroliza ADN [13].

5.2.4. Toxinas

Algunas cepas de *S. aureus* producen proteínas extracelulares adicionales: toxinas alfa, beta, delta y gamma (capacidad hemolítica), leucocidina de Panton-Valentine (induce la degranulación de los leucocitos polimorfonucleares y la liberación de mediadores de la inflamación), toxinas exfoliativas (actúan destruyendo los desmosomas del estrato granuloso de la epidermis y pueden producir el síndrome de la piel escaldada), enterotoxinas (son eméticas y causan toxiinfección alimentaria), toxina del síndrome del shock tóxico o TSST-1 (induce la liberación de citocinas por macrófagos y linfocitos T, produce la extravasación de las células endoteliales y pueden tener efecto citotóxico) [14-16].

5.3 Diagnóstico microbiológico

S. aureus no requiere métodos especiales para la toma o conservación de muestras para el diagnóstico y se aísla con facilidad a partir de las muestras clínicas habituales. En el caso de fluidos habitualmente estériles, el examen directo mediante la tinción de Gram puede ser de utilidad; el cultivo y la identificación deben confirmar los hallazgos del examen directo. Las muestras clínicas se deben inocular en medios enriquecidos con sangre. Los estafilococos crecen rápidamente en medios no selectivos en el plazo de 18-24 horas y la mayoría de las cepas *S. aureus* produce hemólisis en agar sangre [17-18]. Para muestras que contienen mezclas de microorganismos se usan medios selectivos como agar-manitol-sal que permiten el aislamiento de *S. aureus* ya que inhibe el crecimiento de la mayor parte de los microorganismos y pone de manifiesto la capacidad de *S. aureus* de fermentar manitol. Actualmente existen medios cromogénicos para el aislamiento de *S. aureus* a partir de muestras clínicas. En casos de bacteriemia, el microorganismo crece habitualmente en 12-24 horas en los medios habituales de hemocultivo.

Una vez aislado, la identificación se realiza mediante ensayos fenotípicos específicos que incluyen la detección de la coagulasa, el factor de agregación, la proteína A y la DNAsa. La mayoría de los sistemas semiautomáticos o automáticos de identificación bacteriana no presentan problemas para la identificación de *S. aureus*.

El tipado molecular de *S. aureus* tiene gran trascendencia epidemiológica y actualmente existen diversas técnicas moleculares que han sustituido a la fagotipia tradicional. Entre las múltiples técnicas genotípicas disponibles destaca el análisis del ADN cromosómico mediante restricción y separación de los fragmentos en una electroforesis con campo eléctrico pulsante (ECP). Esta técnica resulta particularmente útil en el estudio de brotes locales y ofrece un alto grado de discriminación. La principal limitación de la misma ha sido la dificultad de estandarización entre diferentes centros [19-20]. El MLST (*multilocus sequence typing*) se basa en la secuenciación de fragmentos de 450-500 pb de siete genes que codifican compuestos de vías metabólicas centrales altamente conservados y que evolucionan lentamente. Este método resulta más adecuado para estudios de filogenia bacteriana y evolución de líneas o complejos clonales, teniendo mayor aplicación en estudios epidemiológicos

globales o a más largo plazo y/o en áreas geográficas extensas [21]. Recientemente se ha descrito un método que identifica diferencias en el sistema de modificación-restricción Sau1 mediante PCR. El método se basa en el hecho de que cada línea posee un sistema Sau1 específico que *S. aureus* utiliza para impedir la incorporación no solo de ADN de origen exógeno sino también de ADN procedente de otras líneas dentro de la misma especie. Por tanto, el sistema Sau1 se puede utilizar como marcador de líneas clonales independientes [22]. La secuenciación de la región polimórfica X de la proteína A de *S. aureus* o *Spa typing* se acepta ampliamente como una herramienta útil para estudios epidemiológicos de *S. aureus*. La región X consta de un número variable de repeticiones de 24 nucleótidos que sufren mutaciones puntuales, deleciones y duplicaciones. El *Spa typing* tiene menor poder discriminatorio que el ECP pero resulta adecuado para estudios multicéntricos. Finalmente, la determinación del tipo de SCCmec, en el caso de las cepas resistentes a meticilina, completaría el tipado molecular. Para este propósito, existen diversos métodos basados en la detección por PCR de diferentes elementos presentes en los *cassettes*.

El desarrollo en los últimos años de los diversos métodos de tipificación molecular de cepas de *S. aureus* permiten comprender mejor la clonalidad local y global de las cepas de *S. aureus*, incluso la relación entre cepas de SASM y SARM [23, 24]. En el Hospital Universitario Virgen Macarena, el desarrollo de un programa de control global de SARM ha conducido a una reducción drástica en la incidencia de colonización/infección y bacteriemia por este microorganismo, pero la incidencia de bacteriemia nosocomial por SASM no se ha modificado [25]. La adecuada caracterización de la relación clonal de las cepas de SASM causantes de bacteriemia puede ser de gran ayuda para identificar la potencial existencia de diseminación local de cepas y establecer medidas de control, como lo fue en el caso de SARM.

5.4. Epidemiología clínica

S. aureus ha sido considerado a lo largo de la historia uno de los patógenos con mayor trascendencia clínica por su prevalencia y por su virulencia [1]. Diversos

estudios poblacionales realizados en Estados Unidos han estimado su incidencia actual en 28,4 infecciones por 100.000 habitantes/año [26, 27]. Considerando globalmente todas las infecciones, es el microorganismo más frecuentemente aislado en el medio hospitalario en ese país (18.8%) y el segundo en infecciones comunitarias, situado entre *Escherichia coli* (38.6%) y *Enterococcus* spp. (8,8%) [28]. En nuestro país y según datos del estudio EPINE, *S. aureus* ocupa el segundo lugar como patógeno nosocomial con una prevalencia del 10.6%, por detrás de *E. coli* (15,4%) y superando a *Pseudomonas aeruginosa* (10,3%) [29].

S. aureus coloniza frecuentemente al ser humano, mostrando preferencia por la región anterior de las fosas nasales. Otras localizaciones que pueden servir de reservorio son la faringe, el tracto gastrointestinal, la vagina o la piel de las axilas, aunque con menor frecuencia [30, 31]. La prevalencia de portadores varía entre un 10 y un 40%, tanto en la población general como en pacientes hospitalizados. Los niños tienen mayores tasas de colonización persistente que los adultos. Las tasas varían sustancialmente con la edad, disminuyendo desde el 45% durante las primeras 8 semanas de vida al 21% a los seis meses. Durante la adolescencia se produce en algunas personas una transición desde el estado de portador persistente a los de portador transitorio o no portador. La frecuencia de colonización de la población general parece haber ido disminuyendo en las últimas décadas. Así, en estudios realizados en poblaciones adultas sanas se han observado una tasa de colonización de aproximadamente un 27% desde el año 2000 [32-34]. Esta tasa es menor que la prevalencia obtenida en estudios anteriores (35%) realizados a partir de 1934 [30]. Entre las causas que pueden explicar este descenso se incluyen la mejora en la higiene personal y los cambios en las condiciones sociales y económicas [35].

Aunque las razones reales se desconocen, se piensa que los determinantes básicos para la colonización persistente y la transitoria son diferentes. Los portadores persistentes normalmente se colonizan por una única cepa durante largos períodos de tiempo, mientras que los portadores intermitentes se colonizan por diferentes cepas a lo largo del tiempo [36, 37]. Además, el nivel de colonización por *S. aureus* es mayor entre los portadores persistentes, lo que conlleva una mayor dispersión y un mayor riesgo de infección [38]. Los mecanismos que llevan a la colonización nasal por *S. aureus* son multifactoriales. Las características del huésped son las que

sustancialmente determinan el estado de portador de *S. aureus*, además de un adecuado tropismo entre el huésped y la bacteria. Esta visión viene avalada por el hecho de que las tasas de colonización por *S. aureus* varían en función de la raza, el sexo y la edad, con mayores tasas entre la población blanca, en varones y niños [39, 40]. La colonización por *S. aureus* es más frecuente en personal sanitario, usuarios de drogas parenterales, pacientes con diabetes mellitus (tanto los dependientes como los no dependientes de insulina), pacientes en hemodiálisis o diálisis peritoneal continua, con enfermedad hepática avanzada, infección por el VIH, con enfermedades dermatológicas crónicas, obesos y pacientes con historia previa de accidentes vasculares cerebrales [40-43].

Es bien conocido que la colonización eleva el riesgo de infección en ciertas poblaciones, sobre todo en pacientes en los que existe una discontinuidad de las barreras mucocutáneas. Los pacientes en hemodiálisis o diálisis peritoneal, los portadores de catéteres vasculares o los pacientes sometidos a cirugía se encontrarían en dicha situación. En 2001, un estudio llevado a cabo en pacientes con bacteriemia por *S. aureus* (BSA) demostró que en el 82% de los casos estudiados la cepa productora de la bacteriemia era la aislada previamente en el cultivo de piel y/o mucosas [44].

Otro aspecto relevante relacionado con el estado de portador es que ello constituye además un medio de persistencia y diseminación de cepas multirresistentes, en especial de *S. aureus* resistente a meticilina (SARM) [45]. Como ya se ha comentado, las infecciones invasivas por *S. aureus* son consideradas habitualmente endógenas, es decir, causadas por cepas que previamente colonizaban al paciente [44]. En el caso de cepas de SARM clásicas sabemos que la adquisición se produce habitualmente en el contexto del contacto del paciente con los centros sanitarios, pero en el caso de *S. aureus* sensible a meticilina (SAMS) se asume generalmente que la cepa proviene de la flora normal del individuo, incluso en el caso de que la adquisición de la bacteriemia haya sido hospitalaria, aunque verdaderamente pueda no ser así. De hecho, en los últimos 20 años se ha puesto gran énfasis en la prevención de la transmisión de SARM en centros sanitarios [46], lo cual resulta lógico conociendo los graves problemas de salud causados por estos microorganismos. Sin embargo, no se ha prestado suficiente atención a la posible transmisión de cepas de SARM en el ambiente hospitalario; son

muy escasos los estudios que han evaluado esta transmisión y en todos ellos se ha encontrado una mayor transmisión de la esperada [47-51]. Los resultados de estos estudios y los siguientes hechos nos hacen pensar que esta transmisión puede ser más frecuente de lo hasta ahora considerado: la constatación de transmisión de cepas de SASM en otras instituciones cerradas, como prisiones ó centros militares [52, 53]; el hecho de que algunos sanitarios colonizados en su tracto respiratorio superior pueden, en determinadas situaciones, ser altamente transmisores de manera transitoria [54]; y la evidencia de que las bacteriemias por SASM relacionadas con catéteres periféricos son más frecuentes de lo que se podría pensar, y que la procedencia de las cepas causantes de estas infecciones no está del todo aclarada [55].

5.5. Manifestaciones clínicas

El espectro clínico de las infecciones causadas por *S. aureus* es muy amplio e incluye infecciones de piel y partes blandas, infecciones osteoarticulares, neumonías, meningitis, infecciones urinarias, infecciones endovasculares y endocarditis, tanto nosocomiales, relacionadas con los cuidados sanitarios, y de adquisición comunitaria. Además, puede ser responsable de un amplio número de cuadros infecciosos mediados por toxinas, tales como el síndrome de la piel escaldada, el síndrome del shock tóxico o diferentes toxiinfecciones alimentarias.

5.5.1 Síndromes causados por toxinas estafilocócicas

a. Gastroenteritis tóxica estafilocócica o toxiinfección alimentaria: cursa con un cuadro agudo y generalmente autolimitado de náuseas, vómitos, dolor abdominal y diarrea a las 2-6 horas de la ingestión del alimento contaminado [56].

b. Síndrome de la piel escaldada: Consiste en un eritema generalizado con formación de ampollas y descamación de la piel. Suele aparecer como complicación de un pioderma localizado y es más frecuente en niños [57].

c. Síndrome del shock tóxico: El cuadro se describió inicialmente en niños y posteriormente en mujeres jóvenes en relación con la utilización de tampones vaginales. Se manifiesta con fiebre alta, vómitos, diarrea, mialgias, a veces desorientación. A los pocos días desarrolla hipotensión, hiperemia conjuntival y exantema macular generalizado. Posteriormente se produce descamación de piel, sobre todo en palmas y plantas. Pueden aparecer complicaciones graves como distrés respiratorio, insuficiencia renal o gangrena de partes acras. Se asocia a una mortalidad del 3-6%. Los hemocultivos suelen ser negativos [58].

5.5.2. Infecciones de la piel y los tejidos blandos

a. Folliculitis: Es la infección del folículo piloso. Se manifiesta como una pequeña pústula centrada por un pelo.

b. Forúnculo: Supone la extensión de la infección al tejido perifolicular. Se presenta como una tumefacción inflamatoria con un punto central amarillento que evoluciona a la supuración. No suele haber sintomatología sistémica. Como complicación asociada se ha descrito la tromboflebitis séptica (por ejemplo, afectación del seno cavernoso en relación con una forunculosis del labio superior y/o nasal).

c. Ántrax: Es la infección que comprende varios folículos y que presenta mayor extensión al tejido celular subcutáneo. Se suelen localizar en la nuca, parte alta de la espalda y nalgas. Se acompaña de fiebre y afectación general.

d. Impétigo: Infección superficial de la piel. Afecta frecuentemente a niños, en zonas expuestas, con aparición de vesículas blanquecinas sobre una base eritematosa, que posteriormente producen una costra amarillenta.

e. Celulitis y fascitis: *S. aureus* puede invadir los tejidos blandos contiguos a la piel y causar celulitis (con o sin afectación linfangítica) así como fascitis.

f. Piomiositis: La forma más frecuente es el absceso del psoas, ya sea por contigüidad a partir de una infección vertebral o como metástasis séptica hematógena.

5.5.3 Infecciones osteoarticulares: La presentación clínica de la artritis séptica o la osteomielitis es indistinguible de las causadas por otros microorganismos.

a. Artritis: *S. aureus* es una de las principales causas de artritis séptica. Los factores de riesgo son el uso de drogas intravenosas, la artropatía reumatoide y otras artropatías crónicas, el uso previo de corticoides y los traumatismos. Se presenta con fiebre, dolor, impotencia funcional y derrame sinovial purulento. Las articulaciones más frecuentemente afectadas son la rodilla, cadera, codo y hombro. También puede provocar bursitis séptica.

b. Osteomielitis: El origen de la osteomielitis puede ser por contigüidad o hematógeno. La osteomielitis por contigüidad suele ocurrir como complicación de un traumatismo o bien tras cirugía ortopédica y puede tener un curso lento con desarrollo de fístulas. La osteomielitis hematógena en el adulto se manifiesta con frecuencia en la columna vertebral, cursando con fiebre y dolor intenso en la región afecta. Los pacientes ancianos pueden desarrollar un absceso paravertebral o epidural tras una bacteriemia estafilocócica como manifestación inicial de osteomielitis vertebral [59, 60].

c. Infección de prótesis articulares y asociada a material de osteosíntesis: Aunque los estafilococos coagulasa-negativos causan más frecuentemente este tipo de infecciones, *S. aureus* también lo hace frecuentemente. En contraste con otros microorganismos de baja virulencia (como por ejemplo, precisamente, los estafilococos coagulasa negativos), *S. aureus* suele desarrollar una infección de curso agudo [59, 60].

5.5.4 Infecciones del tracto urinario: En general se asocia a manipulaciones de la vía urinaria, siendo poco frecuente la infección urinaria ascendente. El aislamiento de *S. aureus* en la orina debe hacer sospechar la existencia de una siembra renal de origen hematógeno. Los abscesos renales estafilocócicos son infrecuentes en la actualidad.

5.5.5 Infecciones respiratorias

a. Neumonía: *S. aureus* puede causar neumonía de origen microaspirativo o hematógeno. Las de origen aspirativo y de adquisición comunitaria suelen desarrollarse como complicación de una gripe viral. Aunque la semiología radiológica puede ser inespecífica, la neumonía por *S. aureus* puede presentarse siguiendo algunos patrones característicos: infiltrados parcheados múltiples, neumatoceles o patrones pseudomiliares. No es infrecuente el desarrollo de empiema [61]. El origen hematógenos suele estar en el contexto de una endocarditis tricuspídea, una infección de cable de marcapasos o una tromboflebitis séptica [62]. En este caso, la presentación de los múltiples infiltrados sería bilateral y con tendencia a la cavitación. Las de adquisición nosocomial suelen ocurrir en relación con la ventilación mecánica. Los factores de riesgo para desarrollar una neumonía nosocomial por *S. aureus* son el bajo nivel de conciencia, el traumatismo craneoencefálico, la insuficiencia renal crónica y la colonización previa. En un estudio multicéntrico realizado en España incluyendo 165 neumonías nosocomiales en pacientes no ingresados en Unidades de Cuidados Intensivos (UCI), *S. aureus* fue el agente causante posible y/o definitivo en el 7% de los casos [63]. En pacientes ingresados en UCI, *S. aureus* es considerado habitualmente la segunda causa de neumonía nosocomial [64].

b. Otras infecciones respiratorias. *S. aureus* puede igualmente causar sinusitis y bronquitis agudas, característicamente en pacientes con fibrosis quística.

5.5.6 Infecciones del sistema nervioso central

a. Abscesos cerebrales: *S. aureus* puede originar abscesos cerebrales de origen hematógeno en relación con endocarditis infecciosa de válvulas izquierdas, o bien por contigüidad (tras traumatismo, sinusitis o cirugía).

b. Meningitis: *S. aureus* puede originar meningitis como complicación de un absceso o de origen hematógeno. Es responsable de menos del 3% de meningitis comunitarias. Se asocia a edad avanzada, enfermedades cardiovasculares y deficiencias inmunológicas, con una elevada mortalidad (43%). El cuadro clínico no difiere del de otras meningitis bacterianas, excepto que se asocia a endocarditis hasta en un 57% de los casos [65-68]. *S. aureus* es también causa importante de meningitis asociada a sistemas de drenaje y derivación de líquido cefalorraquídeo.

c. Empiema subdural y absceso epidural medular o intracraneal: *S. aureus* es la causa más frecuente de empiema subdural y de absceso epidural medular e intracraneal. El origen suele ser por contigüidad de una osteomielitis, una sinusitis, un traumatismo o cirugía [69].

5.6.7 Bacteriemia, endocarditis, pericarditis e infecciones intravasculares

a. Bacteriemia: Cualquier infección invasiva por *S. aureus* puede acompañarse de bacteriemia; por otra parte, los pacientes pueden presentar bacteriemia sin un origen identificable de la misma. Entre los pacientes hospitalizados, la causa más frecuente de bacteriemia estafilocócica es la infección asociada a catéteres vasculares (bien periféricos o centrales). La bacteriemia por *S. aureus* de adquisición comunitaria suele tener origen en la piel, aunque hasta un tercio el origen es desconocido. En los próximos capítulos se desarrollará este apartado de forma más extensa al ser la temática central de este trabajo.

b. Endocarditis: En nuestro medio, *S. aureus* es en la actualidad el 2º patógeno en frecuencia productor de endocarditis infecciosa (EI) izquierda sobre válvula nativa, precedido de *Streptococcus viridans* [70]. La frecuencia de endocarditis infecciosa entre los pacientes bacteriémicos es mucho mayor si ésta es de adquisición comunitaria (21% versus 5%). La probabilidad de desarrollo de endocarditis aumenta entre las nosocomiales (hasta un 51%) si el paciente es portador de una válvula protésica o un dispositivo intravascular como un cable de marcapasos o un desfibrilador [71]. Otras circunstancias asociadas al desarrollo de endocarditis infecciosa por *S. aureus* son las siguientes: endocarditis previa, uso de drogas intravenosas, foco desconocido y bacteriemia persistente tras 3 días de tratamiento antimicrobiano adecuado [72, 73]. La EI puede cursar con complicaciones graves como embolismos sépticos, abscesos cerebrales o viscerales, destrucción valvular, insuficiencia cardíaca, absceso miocárdico o pericarditis purulenta, entre otros. Cuando se afecta la válvula tricúspide, suele haber embolismos sépticos pulmonares siendo la forma clásica aunque cada vez menos frecuente en nuestro país en pacientes usuarios de drogas intravenosas [74].

c. Pericarditis: En general es de origen hematógeno, aunque puede desarrollarse tras cirugía o traumatismo penetrante. Suele manifestarse como dolor torácico, insuficiencia cardíaca o roce pericárdico en el contexto de una sepsis estafilocócica. Puede haber derrame pericárdico en escasa o moderada cuantía.

5.6. Resistencia a los antibióticos y virulencia

Probablemente el hecho histórico de mayor trascendencia en relación al perfil de resistencias de *S. aureus* lo constituyó el desarrollo de la resistencia a la metilina en 1961, descrito en 1880 por el cirujano Alexander Ogston [6]. Durante las tres décadas posteriores, se produjo la diseminación global de estas cepas. En nuestro país, las primeras infecciones por SARM se comunicaron en 1981 [75]. A finales de dicha

década se detectaron distintos brotes en la mayoría de hospitales de tercer nivel. La situación epidemiológica de nuestro país respecto a infecciones por SARM es intermedia entre la de países con muy elevados porcentajes de resistencia a meticilina (Estados Unidos, Reino Unido) y la de otros con porcentajes inferiores al 5% (Países Bajos, Escandinavia) [76, 77]. Diversos estudios de prevalencia multicéntricos han mostrado aumentos en el porcentaje de resistencia a meticilina en *S. aureus* a lo largo de la década de 1990 hasta alcanzar cifras superiores al 31% [79, 80]. En los últimos años su incidencia en nuestro país parece haberse estabilizado. Uno de los últimos estudios sitúa la cifra en el 29,2%, 2 puntos por debajo de la cifra registrada en 2002. La estabilización podría estar influida por la puesta en marcha de estrategias de control de infecciones por microorganismos multirresistentes y por la sustitución de determinados clones anteriormente predominantes (como el denominado clon ibérico) por otros [81, 82].

La importancia de las infecciones por SARM radica fundamentalmente en tres aspectos: su mayor morbimortalidad, su reciente diseminación en el ámbito comunitario y su mayor coste económico asociado frente a las causadas por cepas sensibles a meticilina [83-85]. Todos estos factores dependen a su vez del principal problema subyacente: la escasez de recursos terapéuticos realmente eficaces frente a infecciones por SARM [86, 87]. La mayor morbimortalidad de las infecciones causadas por SARM quedó patente en un estudio realizado en 2002 en pacientes críticos con bacteriemia por SARM, los cuales presentaron mayor frecuencia de insuficiencia renal aguda, inestabilidad hemodinámica, mayor dependencia de respiración asistida y mayor estancia en UCI que los pacientes con bacteriemia por SARM [88]. Algunos autores han atribuido esta mayor mortalidad asociada al hecho de que las infecciones por SARM suelen presentarse en pacientes con mayor comorbilidad y mayor gravedad clínica que SARM [89]. Sin embargo esta mayor mortalidad se ha constatado tras estratificar por los parámetros estudiados en el meta-análisis llevado a cabo por Cosgrove *et al.* en 2003 [90]. En dicho estudio y tras ajustar los datos comparados por comorbilidad, foco de la bacteriemia y gravedad clínica, la bacteriemia por SARM se asoció de forma significativa a una mayor mortalidad (OR: 1,93; IC 95% 1,54–2,42, $p < 0,001$). En este peor pronóstico asociado a la bacteriemia por SARM no sólo influyen parámetros dependientes del propio patógeno. En dicha entidad, el manejo clínico

cobra una especial importancia por su trascendencia sobre el pronóstico. Tal y como se desarrollará más adelante, la probabilidad de iniciar un tratamiento empírico no eficaz en esta entidad es mayor que en el caso de la BSASM, sobre todo si además consideramos parámetros como la concentración mínima inhibitoria de la cepa o las características farmacocinéticas y farmacodinámicas (PK/PD) del propio antibiótico. De ello derivan en parte potenciales consecuencias como el desarrollo de bacteriemia persistente y/o endocarditis, la formación de abscesos o la aparición de metástasis sépticas, entre otros.

Durante la pasada década se describieron los primeros casos de infección por SARM en pacientes sin relación con el medio sanitario (SARM adquirido en la comunidad [SARM-AC]). En España es un hecho relativamente poco frecuente comparado con otras localizaciones como Estados Unidos, aunque no por ello deja de ser preocupante [91-93]. Este fenómeno se describió inicialmente en forma de brotes afectando a personas jóvenes, sin comorbilidad asociada y con estrecho contacto. De este modo, se detectaron casos en niños menores de 2 años, atletas, adictos a drogas por vía parenteral, presos, homosexuales, y militares, entre otros [94]. La prevalencia de SARM-AC es todavía baja en Europa. Un estudio llevado a cabo en 2004 con más de 50.000 bacteriemias por *S. aureus* situó el porcentaje de SARM-AC entre un 0,03%–1,5% [95]. En España se han comunicado casos en población pediátrica y en adultos, con la particularidad de afectar mayoritariamente a población inmigrante procedente de Sudamérica [93, 96]. Hasta el momento, las infecciones por SARM-AC más frecuentemente descritas son de piel y tejidos blandos, en forma de celulitis, forúnculos o abscesos (a menudo recurrentes en el mismo paciente o en el ambiente familiar), fascitis necrotizante, piomiositis, tromboflebitis séptica de extremidades y bacteriemia con metástasis sépticas [97-99].

Cuando se describieron los primeros casos de infecciones comunitarias por SARM se apreció que dichas cepas eran genética y fenotípicamente distintas a las adquiridas en el hospital (SARM-AH), pero en los últimos años se ha podido comprobar que la utilidad de determinados marcadores para identificar las cepas de SARM como AC es relativa. Como ejemplo, inicialmente se consideró como marcador de los aislados de SARM-AC el poseer el SCC*mec* tipo IV y con menor frecuencia de tipo V [100-102], pero precisamente, SCC*mec* IV es el más frecuente en las cepas de SARM-

AH en España [92]. En general, los SCC*mec* IV y V contienen el gen *mecA* implicado en la resistencia a meticilina, pero no los genes que codifican mecanismos de resistencia a otros antibióticos, lo que es más frecuente en otros tipos de SCC*mec*. Por ello son más frecuentemente sensibles a determinados antibióticos como clindamicina, cotrimoxazol, tetraciclinas o rifampicina [103]. Según estudios de tipificación molecular llevados a cabo en Estados Unidos, parece ser que las cepas SARM-AC suelen pertenecer al clon USA300 (ST 8-IV) o USA400 (ST1-IV), mientras que entre las cepas nosocomiales predominan los clones USA100 (ST5-II) y USA200 (ST 36-II) [104]. Sin embargo, este fenómeno de infecciones comunitarias frente a nosocomiales no debe ser interpretado como una situación estática ya que en los últimos años se han descrito brotes hospitalarios causados por cepas comunitarias [105] e infecciones comunitarias causadas cepas que presentan características genéticas propias de los SARM-AH. En países del norte de Europa se han aislado otros clones de SARM-AC relacionados sobre todo con el ganado porcino, predominando las cepas con un *spa* t011 y ST398 [106].

De igual forma ocurre con los factores de virulencia asociados a las cepas SARM-AC. Durante años se atribuyó la mayor virulencia de las infecciones por cepas comunitarias a la producción de la leucocidina de Pantón Valentine (LPV), una toxina que parecía ser determinante en la formación de abscesos y la necrosis tisular [103, 107, 108]. Aunque su papel parece ser determinante en infecciones como la neumonía necrosante grave, en otras infecciones (como las que afectan a piel y partes blandas) su papel no está tan claro a pesar de considerarse una potente toxina dérmica productora de necrosis [98]. La presencia de esta toxina parece asociarse además a un mayor riesgo de transmisión, complicaciones y hospitalización, aunque este tema está aún en debate [110, 111]. CHIP (*Chemotaxis inhibitory protein of S. aureus*) es una pequeña proteína codificada por el gen *chp* que forma parte de elementos IEC (*Inmune evasión cluster*) [112]. Esta proteína inhibe la quimiotaxis de neutrófilos y monocitos inducida por C5a y péptidos formilados lo que protege a *S. aureus* de los mecanismos de defensa innatos. La presencia de CHIP se ha relacionado con complicaciones de la bacteriemia y evolución a shock séptico. Los IEC pueden contener otros genes implicados en la evasión la respuesta inmune como SCIN, factor inhibidor del complemento, SAC, estafiloquinasa y SEA, enterotoxina estafilocócica aunque no

siempre están todos presentes. En un estudio realizado por Ferry *et al.* [113] se describe la asociación de SEA al *shock* séptico posiblemente induciendo la sobreexpresión de mediadores inflamatorios que favorecen el establecimiento del *shock* [114]. Dauwalder *et al.* [115] demostraron que la gravedad de la sepsis se asocia positivamente con la presencia de este factor. El gen accesorio regulador *agr* es un regulador global que coordina la expresión de factores de virulencia secretados o asociados a la pared celular. La disfunción del locus *agr* provoca cambios en la expresión de autolisinas y hemolisinas y tiene efectos globales en el fenotipo bacteriano incluyendo la patogenicidad. La pérdida de funcionalidad se ha relacionado con mayor duración de la bacteriemia, mortalidad y con reducción de la actividad bactericida de vancomicina [69, 116-118].

Paralelamente a la expansión de la resistencia a meticilina, las cepas de SARM pueden perder además la sensibilidad frente a otros antibióticos [119, 120]. Todas las cepas de SARM lo son también por definición a todos los betalactámicos de uso clínico actualmente comercializados. En nuestro país, el 97% de las cepas de SARM son 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 [119]. Otro fenómeno influyente en este contexto aunque casi anecdótico en nuestro país es la aparición de cepas resistentes a meticilina con sensibilidad intermedia o resistencia a vancomicina [120, 221]. En 1997 se aislaron por primera vez en Japón cepas que presentaban una resistencia intermedia a vancomicina (VISA), con CMI_s a vancomicina entre 4 y 8 µg/mL. Posteriormente se descubrió que en algunas cepas, sólo una subpoblación del total expresaba la característica descrita, por lo que se las denominó heteroVISA (hVISA). La menor sensibilidad de las cepas VISA y hVISA a vancomicina parece que podría radicar en la capacidad de éstas para producir una pared bacteriana más gruesa que dificultase la difusión de las moléculas del glicopéptido [121, 122]. Este mecanismo es sensiblemente diferente al de las cepas de *S. aureus* con alto nivel de resistencia a vancomicina, en las que la resistencia se justifica por la adquisición de un trasposón que contiene varios genes y que determina la formación de un dipéptido terminal D-Ala-D-Lac en el precursor de la pared celular en lugar del habitual D-Ala-D-Ala [123]. La demostración 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 (sensibles o no a meticilina) [123-126]. Estudios realizados en diferentes países de Europa indican que hasta un 17,7% de los aislamientos podrían presentar este fenotipo [125], con CMI que oscilan entre 0,5-4 µg/mL. Estos datos sugieren que no existe una buena relación entre CMI y heterorresistencia, aunque es cierto que el porcentaje de cepas heterorresistentes en un inóculo aumenta conforme se incrementa su CMI. Desafortunadamente, los métodos que permiten poner de manifiesto el mencionado fenotipo son inviables para su uso en la práctica rutinaria, y sólo han podido ser empleados en el ámbito de ensayos clínicos. 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 µg/mL [120, 128]. No obstante, ni siquiera esta nueva definición permite asegurar con certeza la ausencia de heterorresistencia.

5.7. Tratamiento de las infecciones por *S. aureus*

Las penicilinas resistentes a penicilinasas, como la cloxacilina, son consideradas en general, los antimicrobianos de elección para el tratamiento de las infecciones invasivas causadas por *S. aureus*, salvo en los raros casos (menos del 5% en la actualidad) en que el microorganismo es sensible a la penicilina [1]. Sobre todo en casos nosocomiales y en pacientes con otros factores de riesgo para desarrollar una infección por cepas resistentes a meticilina, el tratamiento empírico debe ser también activo frente a cepas SARM. Debido a que múltiples estudios han demostrado que el tratamiento con glicopéptidos de infecciones causadas por cepas sensibles a la meticilina tiene una menor eficacia que el tratamiento con cloxacilina, en algunos casos se plantea la conveniencia de utilizar ambos antibióticos de forma empírica y proceder a su ajuste en el momento de que se disponga del antibiograma [32, 33, 129, 130].

Las infecciones de piel no complicadas pueden tratarse con cloxacilina, amoxicilina/clavulánico, cefalosporinas orales de primera generación, macrólidos, clindamicina o quinolonas durante 5 días.

En los casos de bacteriemia e infecciones viscerales, el tratamiento estándar consiste en cloxacilina (2 gramos cada 4-6 horas) o vancomicina (1 gramo cada 12 horas) por vía endovenosa, en función de la sensibilidad a meticilina.

El tratamiento dirigido de bacteriemias por cepas MS debe realizarse con cloxacilina intravenosa y no con vancomicina por los motivos expuestos o con cefazolina en caso de pacientes en hemodiálisis [34] o alérgicos a penicilina en los que no se haya registrado una reacción anafiláctica. En los casos de bacteriemia por SARM, existen otras opciones además de la vancomicina: teicoplanina, linezolid (sobre todo para el tratamiento secuencial por vía oral gracias a su excelente biodisponibilidad por esta vía) y daptomicina [131-134]; este último ha demostrado no ser inferior al tratamiento estándar en la bacteriemia por *S. aureus* [131]. Se requieren más estudios para establecer el posible papel terapéutico de quinupristin-dalfopristin, cotrimoxazol ó clindamicina [135-140]. La duración del tratamiento dependerá de la existencia o no de complicaciones asociadas, como se desarrollará más adelante.

En la endocarditis se aconseja asociar un aminoglucósido durante los 5-7 primeros días. La endocarditis izquierda se trata durante 4-6 semanas con cloxacilina en el caso de cepas sensibles a meticilina o con vancomicina o daptomicina en el caso de cepas resistentes. Se están estudiando nuevas alternativas como la utilización de fosfomicina e imipenem en combinación [141]. La endocarditis tricuspídea puede tratarse durante 2 semanas, y en casos seleccionados, con ciprofloxacino y rifampicina orales. Las infecciones osteoarticulares pueden tratarse con cloxacilina intravenosa durante 7-14 días seguido de tratamiento oral durante 2 a 6 semanas (en general, se requiere mayor duración en la osteomielitis crónica y asociada a material protésico). Las infecciones del sistema nervioso central requieren de dosis elevadas de cloxacilina (2 gramos cada 4 horas). En el tratamiento de infecciones asociadas a dispositivos protésicos (fundamentalmente infecciones articulares o endocarditis sobre válvula protésica) se aconseja realizar tratamiento combinado con rifampicina debido a su aceptable actividad bactericida frente a las bacterias en fase estacionaria, su actividad intracelular y capacidad de difusión en biocapas [142, 143].

Tal y como se ha comentado previamente, el aumento de CMI a vancomicina es un serio problema en la actualidad en relación con el tratamiento de infecciones por cepas de SARM. También podría llegar a serlo en el caso de cepas de SASM si se

confirma el peor pronóstico de las bacteriemias causadas por SASM con CMI a vancomicina $\geq 1,5 \mu\text{g/mL}$ incluso aunque hayan sido tratadas con betalactámicos [144]. En el caso del tratamiento de la bacteriemia por SARM con CMI $\geq 1,5 \mu\text{g/mL}$ existen escasas opciones de tratamiento eficaz, siendo daptomicina la más frecuentemente aconsejada.

5.8 Bacteriemia por *S. aureus*

5.8.1 Epidemiología

De acuerdo a los datos de 181.000 aislamientos recogidos por el SENTRY *Antimicrobial Surveillance Program* durante el periodo 1997-2002, *S. aureus* fue el patógeno causante de bacteriemia más frecuente en los Estados Unidos (prevalencia del 26%) y Sudamérica (prevalencia del 21,6%), siendo la segunda causa más frecuente de bacteriemia nosocomial en Europa (prevalencia del 19,5%) [145]. El origen más frecuente de BSA en el paciente hospitalizado actualmente es el catéter vascular. Respecto a otros patógenos, la BSA no sólo incrementa el tiempo y los costes de hospitalización, sino que se asocia a una mayor morbilidad y mortalidad [146, 147]. En un estudio realizado en más de 1.000 hospitales estadounidenses, el diagnóstico de BSA se asoció a una estancia media hospitalaria tres veces superior al resto (14,3 versus 4,5 días, $p < 0,001$), a una triplicación de los costes hospitalarios (48.824 versus 14.141 dólares, $p < 0,001$) y a un riesgo multiplicado por 5 de fallecer durante el ingreso (11,2% versus 2,3%, $p < 0,001$) [26].

Clásicamente las infecciones se clasificaban atendiendo al lugar de adquisición en comunitarias y nosocomiales. Como consecuencia de los múltiples cambios registrados en los modelos sanitarios americanos y europeos a finales de la década de los 90 y al progresivo envejecimiento de la población, se inició un debate en torno a la necesidad de modificar dicha clasificación. El desarrollo de distintas técnicas y tratamientos como la hemodiálisis o los tratamientos quimioterápicos, la mayor utilización de dispositivos y procedimientos invasivos en pacientes ambulatorios o el desarrollo de los hospitales de día entre muchos otros factores, influyeron en la aparición progresiva de cuadros

infecciosos cuya adquisición era difícil de encuadrar según los criterios clásicos del *Centers for Diseases Control and Prevention* (CDC) de EEUU [148]. De este modo surgió una nueva clasificación propuesta por Friedman *et al.* [149-151] que incluía una nueva categoría epidemiológica, la bacteriemia relacionada con los cuidados sanitarios. Ésta comprende las bacteriemias no nosocomiales pero adquiridas en pacientes que viven en residencias o centros de crónicos, secundarias a intervenciones quirúrgicas o procedimientos invasivos en los 30 días posteriores a su realización y las infecciones en relación con la hemodiálisis o los tratamientos quimioterápicos, entre otros. Hasta un 39% de las bacteriemias que hasta entonces habían sido clasificadas como comunitarias, pasaron a formar parte de este tercer grupo [152]. En el caso de *S. aureus*, esta nueva clasificación tuvo implicaciones epidemiológicas y terapéuticas, tras demostrarse por ejemplo que la frecuencia de infecciones por SARM y su patrón de resistencia a antibióticos era muy similar en las bacteriemias nosocomiales y las asociadas a cuidados sanitarios (20% y 19% respectivamente) y muy superiores a las comunitarias (2%), de modo que el tratamiento empírico de las dos primeras debía ser similar sin dejar de tener en cuenta otros condicionantes habituales como edad, patología de base y tratamientos antibióticos previos [149]. En un estudio reciente con casi 9.000 casos de infección invasora por SARM realizado en nueve áreas diferentes de Estados Unidos, la bacteriemia resultó ser la entidad clínica más frecuentemente diagnosticada (75% de los casos) [153]. En dicho estudio, hasta un 58,4% de los casos estuvieron en relación con los cuidados sanitarios. En el caso de España y más concretamente en nuestra comunidad, un estudio reciente mostró que la BSA fue la 4ª causa entre las bacteriemias estrictamente comunitarias y la 2ª entre las relacionadas con los cuidados sanitarios y las nosocomiales [154]. Gran parte de las infecciones que se describen como comunitarias están realmente asociadas a los cuidados sanitarios, sobre todo en el caso de cepas resistentes a meticilina. Un reciente estudio nacional llevado a cabo por Millán *et al.* [155], incluía 64 bacteriemias por SARM, de las cuales 21 se consideraron de adquisición comunitaria; en todos ellos, se encontró relación con la atención sanitaria o bien se detectó una cepa genotípicamente relacionada con las nosocomiales.

Se han descrito múltiples factores de riesgo asociados a la BSA. Entre los más relevantes están la colonización previa, la diabetes mellitus, la situación de

inmunosupresión, la presencia de hepatopatía crónica, la utilización de drogas por vía parenteral, la existencia de lesiones cutáneas o úlceras en el momento del ingreso hospitalario, el ingreso hospitalario previo, el tratamiento con hemodiálisis, la estancia en UCIs, así como la presencia de distintos tipos de cuerpos extraños (urológicos, protésicos y fundamentalmente vasculares) [156-163].

5.8.2 Características clínicas y pronósticas. Importancia del manejo clínico

Tal y como se ha comentado previamente, el origen más frecuente de BSA es el catéter vascular. Inicialmente esta complicación aparecía fundamentalmente en pacientes ingresados en UCI debido a la mayor utilización de vías de acceso central en esos pacientes. Sin embargo, el aumento exponencial de la utilización de catéteres vasculares periféricos en todos los hospitales de países desarrollados ha tenido como consecuencia el aumento en el número de complicaciones asociadas, siendo las más frecuentes la flebitis, la trombosis y la bacteriemia [164]. Comparado con otros patógenos, la BSA asociada a catéter tiene una mayor frecuencia de bacteriemia complicada (7%) y una mayor tasa de mortalidad global (23%) [55]. En el medio nosocomial, otros focos de bacteriemia son las infecciones del tracto urinario (sobre todo en portadores de sonda urinaria), las infecciones de piel y partes blandas (en relación con úlceras por presión y la cirugía) y las infecciones respiratorias. Tal y como se ha comentado previamente la mayor parte de las BSA originadas en la comunidad tienen la puerta de entrada en lesiones o infecciones de la piel y las partes blandas.

La BSA se asocia a una serie de complicaciones, las cuales a su vez influyen en el manejo clínico de la misma. Se han descrito una serie de factores de riesgo para presentar una bacteriemia complicada (BC). Entre ellos, la adquisición comunitaria se asocia a mayor riesgo de presentar metástasis sépticas (43% versus 21%, $p= 0,03$) [129], y los casos de origen desconocido a un mayor riesgo de desarrollo de mayor frecuencia de metástasis sépticas (51% versus 21%, $p <0,001$) [165] y de EI [165-168]. No existe una causa clara para este fenómeno aunque parece estar en relación con el mayor tiempo de bacteriemia hasta el inicio del tratamiento antibiótico [169]. La presencia de cuerpos extraños es otro factor de riesgo para presentar una BC, ya que

estos pueden infectarse por contigüidad a partir del foco primario o tras una siembra hematológica. Los pacientes con algún tipo de inmunodepresión también tienen más riesgo de complicaciones. Como ejemplo de ello, en los pacientes con infección por el VIH se ha descrito una mayor frecuencia de pericarditis purulenta con taponamiento cardiaco o abscesos hepáticos [170, 171]. Otros factores de mal pronóstico se describen en la Tabla 1. Tal y como se puede apreciar en dicha tabla hay ciertos factores pronósticos que dependen del manejo clínico. Entre ellos y por orden cronológico, el inicio precoz de un tratamiento empírico eficaz es de vital importancia respecto al pronóstico final de la BSA. El estudio publicado por Lodise *et al.* [172] refleja que el retraso en el inicio del tratamiento en más de 45 horas se asoció a una mayor mortalidad y un mayor tiempo de hospitalización. En este sentido, y como ya se ha comentado previamente, es conocido que el tratamiento de la bacteriemia causada por SASM debe realizarse con cloxacilina y no con vancomicina, dado que el uso de ésta se asocia a peor pronóstico [32-33, 172, 174]. En el caso de pacientes en hemodiálisis, el fármaco recomendado es cefazolina para cepas sensibles a meticilina, dado que puede administrarse tras las sesiones de hemodiálisis (cloxacilina exige administración diaria) y no vancomicina, a pesar de que éste último puede resultar aún más cómodo por poder administrarse una vez cada 5-7 días en estos pacientes [34]. En este aspecto, un estudio no aleatorizado llevado a cabo por Martin *et al.* [173] comparó la eficacia de vancomicina y cefazolina en 123 pacientes en hemodiálisis con bacteriemia por SASM. El tratamiento con vancomicina (concentraciones séricas valle medianas de 14 µg/mL, RIQ: 11,6-18,5) fue un factor de riesgo independiente para fallo terapéutico (OR: 3,5; IC 95%: 1,2–13,5). Asimismo, cuando es necesario el uso de vancomicina en el caso de cepas resistentes a meticilina o alergia a betalactámicos, es necesario utilizar una dosificación adecuada y monitorizar los niveles valle de este antimicrobiano [174].

Otro aspecto de importancia es la duración del tratamiento, dado que si éste es insuficiente existe un mayor riesgo de recidivas y complicaciones tardías [175-177]. Resulta particularmente importante identificar los casos de bacteriemia complicada, dado que requerirán al menos 28 días de tratamiento en vez de 10 a 14 días que se emplean en la no complicada [178-180]. Para ello, es fundamental vigilar la persistencia de la fiebre, realizar hemocultivos de control sistemáticamente entre las 48 y las 96

horas tras el inicio del tratamiento y buscar activamente focos secundarios o lesiones cutáneo-mucosas [32, 33, 176, 180]. La retirada precoz del catéter vascular cuando la BSA está relacionada con éste, y el drenaje de las colecciones si fuera el caso, es también un aspecto clave del manejo clínico [181].

Un último aspecto a valorar es la necesidad de descartar de forma activa la posibilidad de EI por sus consecuencias pronósticas. En una serie internacional que incluía a más de 1.500 pacientes con EI (1361 EI izquierdas y 220 derechas), la etiología por *S. aureus* (31,4%) se asoció de forma significativa a una mayor frecuencia de accidente vasculocerebral, embolización sistémica, bacteriemia persistente y muerte ($p= 0,001$) [74]. Determinados estudios han planteado la necesidad de realizar ecocardiografía (incluso transesofágica) en todos los casos [1682,183], aunque parece más razonable su realización sólo en pacientes con bacteriemia complicada y en aquellos con factores predisponentes de endocarditis [184].

A pesar de todas las evidencias existentes expuestas al respecto, la frecuencia con que se aplican estas recomendaciones en la práctica habitual es mucho más baja de lo deseable [185, 186]. Existen varios estudios que han demostrado que la consultoría activa por parte de infectólogos mejora el manejo clínico de la BSA en los indicadores clave, e incluso se asocia con reducción de la mortalidad [187-191]. En estos trabajos se comparaba la atención recibida por los pacientes con BSA y el pronóstico de los mismos en función de si se realizaba un consejo no solicitado por parte del infectólogo, o bien si se seguían sus consejos, en comparación con pacientes en los que no se realizaba esta actividad o bien no se seguían las recomendaciones.

Tabla 1. Factores asociados a peor pronóstico en la bacteriemia por *S. aureus*

Variables	Comentarios	Referencias
Modificables Tratamiento precoz y apropiado Retirada precoz de catéter vascular Betalactámicos en BSA sensible Duración adecuada del tratamiento Ecocardiografía	Si se sospecha foco vascular o es desconocido Mejor pronóstico que tratamiento con vancomicina En función de características de paciente y evolución Bacteriemias complicadas	[172] [166-168, 177] [34,181, 192-193] [72, 131, 181, 194-196] [72, 181]
No modificables (dependientes del paciente) Comorbilidad asociada Presencia de prótesis Adquisición comunitaria Foco desconocido Tiempo hasta positividad de hemocultivos Bacteriemia por SARM Bacteriemia por SARM con CMI>1µg/ml	Cáncer, quimioterapia, inmunodepresión y/o diabetes mellitus Vasculares o articulares Mayor riesgo de metástasis sépticas. Mayor riesgo metástasis sépticas y endocarditis Tiempo ≤ 14 horas predictor de infección endovascular, metástasis y mortalidad Mayor mortalidad Mayor mortalidad	[197-200, 204] [71, 201-203] [129, 169, 180] [165-168] [205] [88,90] [206]
Evolución clínica Bacteriemia persistente Fiebre persistente Lesiones cutáneas Endocarditis Infección metastásica	Mayor riesgo endocarditis. Peor pronóstico > 72 horas a pesar de tratamiento apropiado Sugestivas de infección sistémica Mayor riesgo complicaciones neurológicas, metástasis. Peor pronóstico Mayor riesgo de bacteriemia persistente, peor pronóstico	[180, 181, 207, 208] [180] [180, 209] [80, 208, 210-212] [178, 209]

En el Hospital Universitario Virgen Macarena se realiza rutinariamente desde hace años un seguimiento activo de todas las bacteriemias, y específicamente de las causadas por *S. aureus*. Este seguimiento se lleva a cabo gracias a un programa conjunto de Microbiología y Enfermedades Infecciosas, incluyendo información individualizada de los resultados de la tinción de Gram de los hemocultivos positivos todos los días de la semana, con consejo terapéutico y seguimiento hasta la resolución del cuadro. A pesar de esto, en un análisis preliminar tuvimos la ocasión de comprobar que aún existía margen de mejora [213]. Teniendo en cuenta estos resultados decidimos iniciar un proyecto de intervención clínica activa que es uno de los aspectos incluidos en este trabajo.

VI. JUSTIFICACIÓN, HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

- **Justificación:**

La bacteriemia por *S. aureus* es una entidad infecciosa de gran relevancia debido a su elevada prevalencia y a que se asocia a importante morbimortalidad. En los últimos años se han producido algunos cambios epidemiológicos importantes, tanto en la atención sanitaria como en el control de SARM hospitalario (en nuestro centro). Por ello, es importante revisar a fondo su epidemiología en nuestro medio, sus características clínicas y sus factores pronósticos.

El manejo clínico de la bacteriemia por *S. aureus* tiene implicaciones pronósticas. Intervenciones encaminadas a proporcionar consejo especializado en el manejo clínico de estas infecciones han demostrado mejorarlo significativamente. Incluso donde ya se hace esta tarea de manera rutinaria, como ocurre en nuestro centro, creemos que la frecuencia con que se aplican en la práctica clínica las recomendaciones basadas en la evidencia para el manejo de la bacteriemia por *S. aureus* es menor de lo deseable. Por ello, creemos que es de interés evaluar una nueva intervención dirigida a mejorar aún más el cumplimiento de una serie de parámetros de calidad aceptados para el manejo clínico de la bacteriemia por *S. aureus*.

Finalmente, dado que son escasos los estudios que han evaluado la epidemiología molecular de las cepas bacteriémicas de *S. aureus* y su potencial relación con la epidemiología clínica (adquisición, orígenes, tipos de pacientes), consideramos relevante conocer si existen brotes comunitarios o nosocomiales ocultos de bacteriemia por *S. aureus* en los que poder implantar medidas de control.

- **Hipótesis:**

- 1) La frecuencia con que se aplican en la práctica clínica las recomendaciones basadas en la evidencia para el manejo de la bacteriemia por *S. aureus* es

menor de lo deseable incluso en un centro con seguimiento activo de todos los episodios por parte de Microbiología y Enfermedades Infecciosas.

- 2) La puesta en marcha de una intervención clínica adicional llevada a cabo por infectólogos sobre pacientes con bacteriemia por *S. aureus* podría mejorar la frecuencia de aplicación de dichas medidas y podría tener efecto sobre el pronóstico de la bacteriemia por *S. aureus*.
- 3) Las características moleculares de las cepas pueden aportar información relevante acerca de la epidemiología actual en nuestro medio de la bacteriemia por *S. aureus*.
- 4) Las características moleculares pueden tener influencia sobre la epidemiología, el origen y/o el pronóstico de la bacteriemia por *S. aureus*.

- **Objetivos:**

Los objetivos específicos de este estudio son los siguientes:

- 1) Describir la epidemiología clínica, microbiológica y molecular de la bacteriemia por *S. aureus* en un hospital de tercer nivel, así como sus implicaciones pronósticas, y específicamente:
 - a. Estudiar la epidemiología, clínica y pronóstico de la bacteriemia por *S. aureus*.
 - b. Estudiar la posible relación entre las características moleculares de las cepas de *S. aureus* y la epidemiología, el origen y/o el pronóstico de las bacteriemias.
- 2) Evaluar las consecuencias de un programa de intervención activa dirigido a

la mejora del manejo clínico de la bacteriemia por *S. aureus*.

Específicamente:

- a. Evaluar la frecuencia de cumplimiento de una serie de parámetros de calidad aceptados para el manejo clínico de la bacteriemia por *S. aureus* antes y después de la implantación de una intervención específica.
- b. Evaluar el impacto en el pronóstico y/o recidivas de la bacteriemia por *S. aureus* de la mejora del cumplimiento de una serie de parámetros de calidad en su manejo.

VII. MATERIAL Y MÉTODO

7.1 Ámbito de estudio:

Tal y como se describe más adelante en el apartado Diseño, este estudio consta fundamentalmente de una parte clínica y otra microbiológica, aunque no son independientes.

La parte clínica se ha llevado a cabo en el Hospital Universitario Virgen Macarena (HUVM) de Sevilla, hospital regional de tercer nivel de 950 camas que atiende a una población de 550.000 habitantes. En este centro existe desde 1997 un intenso programa de control de infecciones, y específicamente de SARM, que ha reducido de manera muy significativa la incidencia de infección y colonización por este patógeno respecto a la etapa previa a la instauración de dicho programa [46]; en los pacientes en hemodiálisis, asimismo, se lleva a cabo un programa de control específico, de manera que los pacientes son estudiados para detectar colonización por *S. aureus* al ingreso en dicho programa y cada 6 meses, siendo descolonizados con mupirocina si resultan positivos. Además, en nuestro centro se lleva a cabo un programa de bacteriemias de manera conjunta por Microbiología y Enfermedades Infecciosas, que incluye información personalizada en el día de los resultados de la tinción de Gram de los hemocultivos positivos, consejo terapéutico y seguimiento de todos los episodios.

Los estudios microbiológicos y moleculares se realizaron tanto en el laboratorio de Microbiología del HUVM como en el Departamento de Microbiología de la Universidad de Sevilla. Por tanto, en la puesta en marcha y realización del estudio han contribuido profesionales de la Unidad de Gestión de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica del HUVM y del Departamento de Microbiología de la Universidad de Sevilla.

7.2 Periodo de estudio:

El periodo de inclusión de pacientes se realizó entre los meses de marzo de 2008 y mayo de 2011, es decir, un total de 28 meses. El estudio molecular de las cepas aisladas se inició en paralelo a la recogida de datos clínicos aunque no finalizó hasta febrero de 2012.

7.3 Diseño y pacientes:

1. Descripción de la epidemiología clínica, microbiológica y molecular de la bacteriemia por *S. aureus*. Características clínicas y pronósticas:

Para este objetivo se llevó a cabo un estudio observacional prospectivo de cohorte en el que se incluyeron todos los casos de bacteriemia por *S. aureus* diagnosticadas en pacientes adultos hospitalizados en el HUVVM de Sevilla entre marzo de 2008 y mayo de 2011. Los criterios de inclusión fueron los siguientes:

- Episodio de bacteriemia significativa por *S. aureus*.
- Paciente de al menos 14 años de edad.

Se excluyeron todos los pacientes que presentaron al menos uno de los siguientes criterios:

- Pacientes no hospitalizados o pacientes en programa de hemodiálisis en centros periféricos.
- Bacteriemia no significativa.
- Pacientes menores de 14 años.

La detección de los casos se realizó mediante la revisión diaria de los resultados de los hemocultivos analizados por el Servicio de Microbiología del HUVM, a través del Programa de Bacteriemias. Los hemocultivos se procesaron en el sistema Bactec 9240[®] (Becton Dickinson) y la identificación y estudio de sensibilidad de *S. aureus* se realizó según el procedimiento establecido en el laboratorio siguiendo pautas habituales [17, 215]. La obtención de los datos clínicos fue realizada por un mismo clínico a partir de los datos de la historia clínica y la evaluación directa de los pacientes (anexos 1 y 2). Los pacientes fueron seguidos hasta 3 meses tras finalizar el tratamiento antibiótico. Una vez que los pacientes eran dados de alta se contactó con ellos o con sus familiares de forma telefónica para valorar mediante una serie de preguntas previamente diseñadas la evolución clínica y la posibilidad de recidiva.

2) Evaluación del impacto de un programa de intervención dirigido a la mejora del manejo clínico de la bacteriemia por *S. aureus*:

Se realizó un estudio cuasiexperimental, antes-después de la puesta en marcha de la intervención. Los pacientes incluidos fueron los de la cohorte anterior, de la que se excluyeron los pacientes que fallecieron por cualquier motivo en las primeras 48 horas tras la extracción del hemocultivo y aquellos en situación terminal. Los primeros se excluyeron debido a en ellos no había sido posible llevar a cabo las intervenciones que pudieran plantearse y los segundos porque sus médicos responsables habían decidido llevar a cabo una limitación del esfuerzo terapéutico por considerarse en situación terminal o preterminal.

La intervención consistió en la realización de recomendaciones por escrito en la historia clínica, de manera no impositiva, acerca de 5 aspectos del manejo de la BSA seleccionados tras la revisión de la literatura como claves para el pronóstico: realización de hemocultivos de control, retirada precoz del catéter vascular si era el causante, realización de ecocardiografía en caso de estar indicada, uso de cloxacilina en cepas sensibles, obtención de niveles de

vancomicina si se usa este fármaco, y duración adecuada del tratamiento [32-34, 113, 139, 166-168, 174-177, 181, 192, 194, 195], utilizando para ello una hoja prediseñada que se colocó en lugar visible en la historia clínica (ver Anexo 3), además de la comunicación verbal con su médico.

La intervención fue previamente comunicada a todos los servicios del hospital para su conocimiento previa aprobación por el Comité Ético y la Dirección del mismo.

Se definieron indicadores que permitieran medir el cumplimiento de estos 5 aspectos del manejo seleccionados y que fueron los siguientes:

- **Indicador 1. Hemocultivos de control.** Definición: Realización de hemocultivos de control entre las 48 y las 96 horas tras el inicio del tratamiento antimicrobiano.

Fórmula. Denominador: todos los pacientes con una supervivencia de al menos 96 horas. Numerador: aquellos de entre los anteriores a los que se realizaron hemocultivos de control en el tiempo indicado x 100.

- **Indicador 2. Retirada precoz del catéter vascular.** Definición: Retirada del catéter vascular no permanente antes de las 72 horas en caso de alta sospecha (incluyendo los casos en que el paciente fuera portador de un catéter vascular no permanente y no hubiera otro foco evidente de la bacteriemia) o confirmación de que fuera el origen de la bacteriemia. Los pacientes con catéteres permanentes no se incluyeron en este indicador porque se individualizó el momento de retirada.

Fórmula. Denominador: todos los pacientes con catéter vascular no permanente y sospecha o confirmación de bacteriemia relacionada con el catéter. Numerador: aquellos de los anteriores a los que se retiró el catéter antes de las 72 horas del diagnóstico de bacteriemia x 100.

- **Indicador 3. Realización de ecocardiografía en casos indicados.** Definición: realización de ecocardiografía en pacientes con criterios clínicos de bacteriemia complicada, factores predisponentes de endocarditis o

sospecha de endocarditis. Para ello se llevó a cabo una valoración activa de la presencia de factores predisponentes para endocarditis (prótesis valvular metálica o biológica, adicción activa a drogas parenterales o bacteriemia comunitaria de origen desconocido [74, 208]), de clínica indicativa de endocarditis (aparición de nuevo soplo, embolismos periféricos y fenómenos inmunológicos, entre otros [74, 202, 208]) de evolución clínica desfavorable (fiebre persistente más de 3 días en pacientes con tratamiento antibiótico adecuado según antibiograma, hemocultivos de control positivos, presencia de focos secundarios a embolismos pulmonares o sistémicos, entre otros [180, 181]). En el registro del indicador no diferenciamos entre realización de ecocardiografía transtorácica (ETT) o transesofágica (ETE), aunque se aconsejaba la realización de transesofágica siempre que la transtorácica mostrara signos compatibles o sugerentes con el diagnóstico de EI.

- Fórmula. Denominador: todos los pacientes con alguno de los criterios anteriormente detallados. Numerador: aquellos de los anteriores a los que se realizó ETT ó ETE x 100.

- Indicadores de tratamiento:

- **Indicador 4a. Uso de cloxacilina en SASM.** Definición: Utilización de cloxacilina IV a dosis mínima de 2 gramos cada 6 horas (o ajustadas a FG en caso de insuficiencia renal) en casos de cepas sensibles a meticilina y en pacientes no alérgicos,. Para considerarse apropiado, el tratamiento debió iniciarse en las primeras 48-72 horas tras el conocimiento de la sensibilidad a meticilina y debió mantenerse al menos la mitad del tiempo total del tratamiento realizado (se permitía tratamiento secuencial en casos seleccionados, ver después). En este apartado se excluyen otros tratamientos distintos de cloxacilina aunque fueran activos según el antibiograma. En el caso de pacientes en hemodiálisis, se aceptó la utilización de cefazolina a dosis de 2 gramos tras cada sesión de hemodiálisis [34].

Fórmula. Denominador: todos los pacientes con bacteriemia por SASM vivos cuando se obtuvo la sensibilidad. Numerador: aquellos de los

anteriores tratados con cloxacilina iv en el tiempo y forma especificados (o con cefazolina en el caso de hemodiálisis) x 100.

- **Indicador 4b. Niveles valle de vancomicina.** Definición: En los casos tratados con vancomicina durante más de 72 horas, medición de niveles plasmáticos valle de dicho fármaco entre las 72 y las 96 horas del inicio del tratamiento y valoración de ajuste de dosis posterior conforme a los resultados para conseguir niveles plasmáticos valle entre 15 y 20 mg/L.

Fórmula. Numerador: pacientes con determinación de nivel valle de vancomicina a las 72-86 horas del inicio de este fármaco y valoración de ajuste x 100. Denominador: pacientes tratados con vancomicina >72 horas.

- **Indicador 5. Duración del tratamiento.** Definición: Duración mínima de 14 días en los casos de bacteriemia no complicada (aunque en determinados casos seleccionados se admitió una duración de al menos 10 días) y de al menos 28 días en casos de bacteriemia complicada (salvo si se había descartado EI mediante ETE) y EI. En determinados casos y de manera individualizada se permitió el tratamiento oral secuencial con fluorquinolona y rifampicina, o cotrimoxazol, o linezolid a dosis adecuadas.

Fórmula. Denominador: pacientes vivos cuando correspondiera terminar el tratamiento. Numerador: de entre los anteriores, aquellos con duración mínima adecuada x 100.

Como variable resultado principal se usó la diferencia en el porcentaje de los 5 indicadores anteriores entre los periodos pre y postintervención. Como variables secundarias se midieron la mortalidad y las recidivas (ver después).

7.4. Variables recogidas:

De todos los pacientes incluidos se recogieron distintas variables clínicas en el día 0, durante el ingreso hospitalario y a los 90 días tras el alta hospitalaria tal y como se ha descrito previamente. Las variables se recogieron de la historia clínica y de la valoración realizada al paciente en el contexto del programa de bacteriemias, y se detallan a continuación (ver también anexo 1 y 2):

- Edad, sexo y raza.
- Fecha y servicio de hospitalización. Traslados hospitalarios a otras unidades u otro Centro durante el ingreso.
- Enfermedades subyacentes y gravedad basal: se recogió el tipo de enfermedad subyacente y su gravedad clínica medida mediante el índice de Charlson [216] y la clasificación de McCabe y Jackson [217]. La gravedad aguda basal fue cuantificada mediante el índice APACHE II [218, 219] al ingreso y el *score* de Pitt [220] el día antes del desarrollo de la bacteriemia. Se incluyeron las siguientes enfermedades crónicas subyacentes: diabetes mellitus, enfermedad pulmonar crónica, hepatopatía crónica, insuficiencia renal crónica, insuficiencia cardíaca, enfermedad inmunodepresora, existencia de fibrilación auricular, situación de portador de marcapasos, entre otras. Además se recogieron datos acerca de la existencia de prótesis vasculares o articulares, así como circunstancias predisponentes para el desarrollo de EI, tales como válvulas protésicas mecánicas o biológicas, valvulopatías reumáticas o degenerativas y comunicaciones intraauriculares o intraventriculares [74, 208, 218].
- Antibióticos recibidos en los 2 meses previos.
- Procedimientos invasivos (durante la semana previa a la bacteriemia excepto donde se especifica): presencia de catéteres vasculares, sonda urinaria, ventilación mecánica, procedimientos endoscópicos (en las 48 horas previas), cirugía (en el mes previo), procedimientos intravasculares, nutrición parenteral.

Se definió como bacteriemia complicada aquella que cumplió al menos uno de los siguientes criterios:

- Hemocultivo positivo tras 72 horas de tratamiento antimicrobiano activo (TAAC), según datos de antibiograma.
 - Desarrollo o existencia de endocarditis conforme a los criterios de Duke modificados [221]
 - Existencia de un foco séptico secundario (espondilodiscitis, artritis, embolia pulmonar, etc.) ó la existencia de lesiones cutáneo-mucosas sugestivas de infección sistémica.
 - Infección en relación con prótesis o dispositivos vasculares (prótesis vasculares, válvulas protésicas, marcapasos, desfibriladores externos, excluyendo catéteres vasculares) o articulares no retiradas tras 4 días de TAAC. También se consideraron complicadas aquellas bacteriemias de cualquier origen en pacientes portadores de prótesis o dispositivos vasculares permanentes.
 - Bacteriemias en las que no se retiró el catéter vascular antes de las 72 horas en caso de alta sospecha (en casos de origen desconocido) o confirmación de que fuera el origen de la bacteriemia.
 - Pacientes con insuficiencia renal crónica en tratamiento con hemodiálisis [175, 222-224].
-
- Adquisición de la bacteriemia. Se clasificó en comunitaria, nosocomial o relacionada con los cuidados sanitarios conforme a los criterios establecidos por Friedman *et al.* [149], modificados. En resumen, la bacteriemia se consideró de adquisición nosocomial si la extracción del hemocultivo positivo se llevó a cabo tras 72 horas de ingreso hospitalario y no existían signos clínicos de infección de forma previa. Se consideró de adquisición comunitaria si el hemocultivo fue positivo en las primeras 72 horas de ingreso hospitalario o si el paciente presentaba signos o síntomas concordantes en el momento del ingreso. Se consideró que la adquisición estaba en relación con los cuidados sanitarios si el paciente presentaba signos o síntomas clínicos atribuibles al cuadro

bacteriémico al ingreso y además presentaba alguna de las siguientes características: existencia de cirugía o proceso invasivo en los 3 días previos al desarrollo de la bacteriemia, haber recibido atención domiciliaria o residir en una residencia en los 30 días previos, haber estado hospitalizado en una unidad de agudos al menos 48 horas en los 90 días previos o estar realizando tratamiento de hemodiálisis o tratamiento quimioterápico los 30 días previos.

- Origen de la bacteriemia en base a criterios clínicos de infección focal utilizando los criterios del CDC [225]. Respecto al origen de la bacteriemia, se consideró en relación con un catéter vascular en los casos en que se objetivó evidencia de inflamación en el lugar de inserción del catéter y/o hubo un cultivo semicuantitativo positivo de la punta del mismo una vez retirado, o bien un tiempo diferencial de crecimiento de los hemocultivos entre la sangre extraída del catéter y la extraída de punción de vena periférica >2 horas habiéndose descartado suficientemente la posibilidad de otro foco bacteriémico. Se definió orígenes de alto riesgo aquellos asociados a una mortalidad superior al 20% en relación con la literatura existente al respecto [172, 206]. Dicha variable incluyó el origen en endocarditis infecciosa, sistema nervioso central, abdominal y respiratorio.
- Se definió la variable duración de bacteriemia como el número de días ocurridos entre la positividad del hemocultivo inicial y el día en que se obtuvo el primer hemocultivo negativo. Se consideraron bacteriemias persistentes a las que presentaron hemocultivos positivos durante 3 ó más días a pesar de estar con TAAC.
- Variables microbiológicas: se recogieron las fechas de realización de hemocultivos y otros cultivos, los resultados de los distintos antibiogramas y las características fenotípicas de las cepas aisladas.
- Variables de tratamiento: se recogieron los tratamientos empíricos y dirigidos, así como las dosis empleadas y la duración de los mismos. Tanto en los casos

de adquisición comunitaria como nosocomial, consideramos el tratamiento empírico como correcto si se inició en las primeras 12 horas tras la toma del hemocultivo y la cepa aislada era sensible a dicho antibiótico según los datos del antibiograma. En los casos de adquisición nosocomial, se determinó el tiempo transcurrido en horas desde la aparición de síntomas relacionados con la bacteriemia (fiebre, tiritona, hipotensión arterial, sintomatología asociada en relación al foco, etc....) hasta la el inicio del tratamiento antibiótico. Se consideró correcto si se inició en las primeras 12 horas y la cepa aislada era sensible a dicho antibiótico según los datos del antibiograma.

- Variables relacionadas con la evolución del cuadro bacteriémico: durante el ingreso hospitalario se recogieron variables de temperatura, determinaciones bioquímica y en relación con hemogramas y bioquímicas, situación hemodinámica, aparición de metástasis sépticas, toxicidades asociadas al tratamiento antibiótico, entre otras.
- Variables de manejo clínico: retirada de catéteres vasculares y/o el drenaje de colecciones, tratamiento de soporte hemodinámico, realización de ecocardiografía (transtorácica o transesofágica), ingreso en Unidades de Cuidados Intensivos, entre otros.
- Variables pronósticas: se valoró la existencia de fracaso terapéutico durante la evolución de la bacteriemia. Se definió como aquella bacteriemia que cumplía al menos uno de los siguientes criterios: persistencia de hemocultivos positivos tras 5 días de TAAC, aparición de un foco séptico secundario tras 5 días de TAAC, fallecimiento en relación con la infección durante el TAAC y/o recidiva durante los 90 días posteriores a la finalización del tratamiento antibiótico. Se evaluó la existencia de curación clínica al finalizar el tratamiento antibiótico, que se definió como la ausencia de síntomas y signos de infección activa en pacientes con hemocultivos negativos [214]. Se consideró que el fallecimiento estaba en relación con el cuadro infeccioso si el paciente presentaba bacteriemia activa, clínica compatible con sepsis grave o shock séptico y/o

complicaciones secundarias a la bacteriemia que potencialmente pudieran causar la muerte del mismo. También se evaluó la posible existencia de recidiva infecciosa de todos los pacientes incluidos en el estudio a los 90 días tras el alta hospitalaria mediante llamada telefónica. Durante dicha llamada se evaluó la posible reaparición de la fiebre u otros síntomas de infección, la aparición de dolor osteoarticular *de novo* u otros posibles focos secundarios. Se definió la recidiva como la reaparición de clínica compatible con infección y hemocultivo nuevamente positivo en el mes posterior a la resolución clínica y microbiológica del episodio primario. Las recidivas se analizaron como casos nuevos a los efectos de la intervención para el manejo clínico, ya que el proceso de manejo clínico y recomendaciones al respecto fueron independientes al episodio previo.

7.5 Estudios microbiológicos:

Para los estudios microbiológicos y moleculares, se incluyeron todos los aislamientos en hemocultivos de *S. aureus* de los pacientes incluidos.

7.5.1. Identificación bioquímica y estudio de sensibilidad:

En primer lugar se llevó a cabo la identificación de las cepas mediante técnicas microbiológicas estandarizadas. Inicialmente se realizó la identificación preliminar de los aislamientos de *S. aureus* atendiendo al resultado de la tinción gram, la morfología de las colonias y las pruebas catalasa y coagulasa. El estudio de sensibilidad *in vitro* a los antibióticos empleados en la práctica clínica se realizó mediante paneles comerciales Wider MIC-ID gram positivos rev. 2 (Fco. Soria Melguizo S.A., Madrid) siguiendo las instrucciones del fabricante. Mediante este método se testó la sensibilidad de cada una de las cepas a penicilina, oxacilina, rifampicina, gentamicina, tobramicina, eritromicina, clindamicina, trimetoprim-sulfametoxazol, daptomicina, linezolid y vancomicina

mediante microdilución. En el caso de las cepas resistentes a meticilina, se determinó además su sensibilidad a vancomicina y daptomicina mediante E-test en las primeras 48 horas tras el aislamiento. Los puntos de corte se establecieron conforme a las recomendaciones del *Clinical and Laboratory Standard Institute* (CLSI) [215].

7.5.2. Extracción del ADN cromosómico:

Para la extracción se utilizó el kit comercial *Ultraclean Microbial DNA isolation kit* (MOBIO laboratorios, Inc. Carlsbad, CA., USA), siguiendo el protocolo del fabricante. El sistema se basa fundamentalmente en la fractura mecánica de los microorganismos lo que permite la liberación del material genético. El ADN liberado es posteriormente purificado mediante filtración en columnas.

7.5.3. Electroforesis en campo pulsante (ECP):

Los aislados fueron genotipados mediante digestión del ADN cromosómico con *Sma*I y posterior separación de los fragmentos en electroforesis en campo pulsante. El proceso incluyó una etapa previa en la que los microorganismo embebidos en agarosa son tratados con soluciones que contienen lisozima y lisostafina que degradan la pared celular, seguida de un tratamiento con proteinasa K. Finalmente, se procede a la digestión del ADN con *Sma*I. Los fragmentos de ADN se separaron en un equipo de electroforesis de campo pulsante CHEF-DRII (Bio-Rad Laboratorios, S.A., Madrid) utilizando las condiciones de carrera recomendadas en el protocolo de armonización descrito por Murchan *et al.* 2003 [226]. La separación se llevó a cabo a un voltaje de 6 V/cm durante 23 h distribuidas en dos bloques: 1) 10 h con pulsos 5–15 seg y 2)

13 h con pulsos 15–60 seg. Los geles se tiñeron con bromuro de etidio y fueron fotografiados.

Tras un análisis visual de los patrones de bandas obtenidos siguiendo los criterios de Tenover *et al.* [124] se procedió a la construcción de un dendrograma utilizando el software *Fingerprinting II* (Bio-Rad). Para el cálculo de la similitud entre cepas se utilizó el coeficiente *Dice*, mediante el cual se realiza una agrupación por pares no ponderada en función de la posición de las bandas. Los parámetros utilizados fueron los siguientes: valor de corte 80%, optimización 0,5% y tolerancia 1%.

7.5.4. Polimorfismo del gen de la proteína A (tipificación *spa*):

Para la caracterización de las cepas se utilizó la técnica de secuenciación de la región X porlimórfica del gen codificante de la proteína A. El proceso consta de tres fases: extracción del ADN cromosómico, amplificación de la región X del gen y secuenciación [227]. Tras la extracción del ADN siguiendo la técnica ya descrita se llevó a cabo la amplificación del ADN utilizando los siguientes cebadores:

Tipificación *spa*

1095F	5`-AGACGATCCTTCGGTGAGC-3`
1517R	5`-GCTTTTGCAATGTCATTTACTG-3`

Los amplicones obtenidos se analizaron mediante electroforesis en geles de agarosa al 1% teñidos con Bromuro de Etidio. Los productos de PCR fueron purificados a partir de gel utilizando el *QIAquick Gel Extraction kit* (Qiagen Iberia, S.L., Madrid) siguiendo las instrucciones del fabricante. El método se fundamenta en la disolución de los bloques de gel que contienen los productos de PCR y posteriormente se procede a la purificación del ADN mediante una columna de filtración.

Las secuencias obtenidas fueron analizadas mediante software Ridom StaphType. Mediante aplicación del algoritmo BURP implementado por el software se obtuvieron complejos clonales (spa-CC) excluyendo del análisis aquellos aislados con un número de repeticiones menor de cinco. El coste empleado fue 4 para los SASM y 6 para SARM.

7.5.5. Tipificación de SCCmec:

El tipado del SCCmec se inicia mediante multiplex PCR siguiendo el protocolo descrito por Oliveira *et al.* [228].

Primers utilizados en multiplex PCR

CIF2 F2	TTCGAGTTGCTGATGAAGAAGG
CIF2 R2	ATTTACCACAAGGACTACCAGC
KDP F1	AATCATCTGCCATTGGTGATGC
KDP R1	CGAATGAAGTGAAAGAAAGTGG
MECI P2	ATCAAGACTTGCATTCAGGC
MECI P3	GCGGTTTCAATTCACCTTGTC
DCS F2	CATCCTATGATAGCTTGGTC
DCS R1	CTAAATCATAGCCATGACCG
RIF4 F3	GTGATTGTTTCGAGATATGTGG
RIF4 R9	CGCTTTATCTGTATCTATCGC
RIF5 F10	TTCTTAAGTACACGCTGAATCG
RIF5 R13	GTCACAGTAATTCCATCAATGC
IS431 P4	CAGGTCTCTTCAGATCTACG
pUB110 R1	GAGCCATAAACACCAATAGCC
IS431 P4	CAGGTCTCTTCAGATCTACG
pT181 R1	GAAGAATGGGGAAAGCTTCAC
MECA P4	TCCAGATTACAACCTTCACCAGG
MECA P7	CCACTTCATATCTTGTAACG

Oliveira *et al.* [228]

El método se basa en la detección de varios locus presentes en los diferentes tipos de cassettes SCCmec. Este método identifica los *cassetes* tipo I-IV. La pareja de cebadores MECA P4/ MECA P7 se utilizó como control interno. IS431 P4/pUB110 R1 se utilizaron para distinguir las variantes SCCmec I y IA,

mientras que IS403 P4/pT181 R1 se emplearon para SCC*mec* III y IIIA. Este sistema no incluye la detección de los genes *ccr* ni del “mec complex”. Por tanto, para la detección de los alotipos de los genes *ccr* y del “mec complex” se emplearon los cebadores descritos a continuación en uniplex. Las parejas de cebadores empleadas para la detección del alotipo *ccrB2* presente en los SCC*mec* tipo II y IV fueron las siguientes:

Alotipo *ccrB2*

ccrB2 F2 5´-AGTTTCTCAGAATTCGAACG-3´
ccrB2 R2 5´-CGATATAGAAWGGGTTAGC -3´

Las siguientes parejas de cebadores se emplearon para determinar la presencia del “mec complex” clase B identificativo de los *cassettes* tipo I y IV:

“mec complex” clase B

IS5	5´-AACGCCACTCATAACATATGGAA-3´	Okuma <i>et al.</i> [229]
mA6	5´-TATACCAAACCCGACAAC-3´	
IS1272-F	5´- TATTTTTGGGTTTCACTCGG-3´	Zhang <i>et al.</i> [230]
mecR1-R	5´- CTCCACGTTAATTCCATTAATACC-3´	

Los siguientes cebadores se emplearon para detectar *ccrC* y el “mec complex” clase C presentes en SCC*mec* tipo V:

ccrC y el “mec complex” clase C

<i>ccrC</i> F2	5´- GTRACTCGTTACAATGTTTGG-3´	Milheiricço <i>et al.</i> [231]
<i>ccrC</i> R2	5´- ATAATGGCTTCATGCTTACC-3´	
IS2 (iS-2)	5´- TGAGGTTATTCAGATATTTGATGT-3	Kondo <i>et al.</i> [232]
mA7	5´- ATATACCAAACCCGACAACTACA	

7.5.6. Determinación del grupo de *agr*:

El grupo de *agr* se estableció mediante *multiplex* PCR utilizando el método de Gilot *et al.* [116]. El método se basa en la detección de polimorfismos en la región variable del locus D y el C-término del locus B. La localización de los cebadores se muestra en la figura 1. Los siguientes cebadores permiten la amplificación de fragmentos de distintos tamaños que distinguen cuatro grupos de *agr*:

Determinación del tipo de *agr*

Pan	5'-ATG CAC ATG GTG CAC ATG C-3'
agr 1	5'- GTC ACA AGT ACT ATA AGC TGC GAT-3'
agr 2	5'-TAT TAC TAA TTG AAA AGT GGC CAT AGC-3'
agr 3	5'-GTA ATG TAA TAG CTT GTA TAA TAA TAC CCA G-3'
agr 4	5'-CGA TAA TGC CGT AAT ACC CG-3'

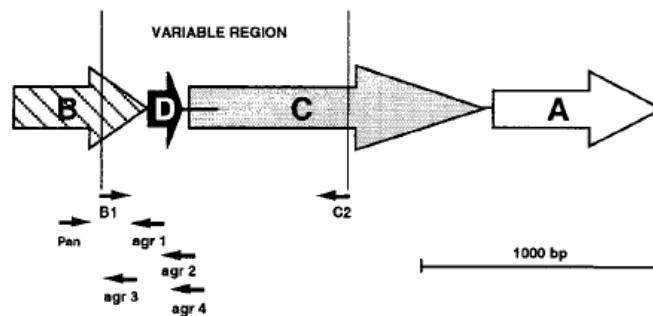


Figura 1. Localización de los cebadores en el operón *agr*. Tomado de Gilot *et al.* J Clin Microbiol 2002; 40:4060-7.

7.5.7. Detección de la enterotoxina estafilocócica A (SEA), proteína inhibidora de la quimiotaxis (CHIP) y leucocidina Panton-Valentine (PVL):

La presencia de los genes codificantes de CHIP y SEA y LPV se determinaron mediante PCR utilizando los siguientes cebadores:

Detección de factores de virulencia

Chip-1	5´- TTTACTTTTGAACCGTTTCCTAC-3´	
Chip-2	5´- ATAATGGCTTCATGCTTACC-3´	van Wamel <i>et al.</i>
Sea-1	5´- AGATCATTCGTGGTATAACG-3´	[112]
Sea-2	5´- TTAACCGAAGGTTCTGTAGA-3´	
luk-PV-1	5´ -ATCATTAGGTAAAATGTCTGGACATGATCCA- 3´	Lina <i>et al.</i> [233]
luk-PV-2	5´ -GCATCAASTGTATTGGATAGCAAAAGC- 3´	

7.5.8. Determinación de la actividad de la delta-hemolisina

La funcionalidad del *agr* se investigó mediante *cross-streaking* de los aislados con la cepa RN4220. La delta-hemolisina se transcribe desde el RNAIII, la molécula efectora del operón *agr*. Por tanto, la producción de delta-hemolisina se utiliza como marcador subrogado de la actividad de *agr*. La cepa RN4220 produce beta-hemolisina que potencia el efecto hemolítico de la delta-hemolisina en medios con agar sangre de cordero como se muestra en la imagen [234].

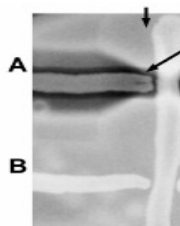


Figura 2. Efecto hemolítico de la delta-hemolisina en medios con agar sangre. Tomado de Sakoulas *et al.* Antimicrob Agents Chemother 2002; 46:1492-502.

7.5.9. Determinación del Complejo Clonal en las cepas de SARM

Los SARM pertenecen a seis líneas clonales (CC1, CC5, CC8, CC22, CC30 y CC45). El sistema RM (*Restriction-Modification*) descrito por Cockfield *et al.* [235] se utilizó para la asignación del Complejo Clonal. El sistema se basa en tres PCRs que detectan variantes del gen *hsdS*. La localización de los cebadores utilizados y el tamaño de los amplicones obtenidos se representan en la figura 3.

Para la PCR se utilizaron los siguientes cebadores:

Determinación del complejo clonal de SARM

AF	5'- AGGGTTTGAAGGCGAATGGG-3'
AR30	5'- CAACAGAATAATTTTTTAGTTC-3'
AR22	5'- TCAGAGCTCAACAATGATGC-3'
AR45	5'-GGAGCATTATCTGGTGTTC-3'
AR1	5'- GGGTTGCTCCTTGCATCATA-3'
BF	5'- CCCAAAGGTGGAAGTGAAA-3'
BR8	5'- CCAGTTGCACCATAGTAAGGGTA-3'
BR5	5'- TCGTCCGACTTTTGAAGATTG-3'

	Predicted PCR product size			Position of primers on <i>hsdS</i> genes	
	RM test 1	RM test 2	RM test 3	<i>sau1hsdS1</i>	<i>sau1hsdS2</i>
	Primers: AF, AR30, AR22	Primers: AF, AR45, AR1	Primers: BF, BR8, BR5		
CC30/ST36	203	-	-		
CC22	990	-	-		
CC45	-	722	-		
CC1	-	1037	680		
CC8/239	-	-	680		
CC5	-	-	1071		

Figura 3. Localización de los cebadores utilizados y el tamaño de los amplicones obtenidos. Tomado de Cockfield *et al.* J Med Microbiol 2007; 56: 614–619.

7.5.10 Reacción en cadena de la Polimerasa (PCR).

Esta técnica permite la amplificación de un fragmento de ADN en torno a un millón de copias en tan solo 20-30 ciclos. Dada la gran variedad de PCR realizadas en uniplex (realizadas con una pareja de cebadores) o multiplex (más de una pareja), describimos en este apartado las condiciones de una PCR estándar:

Componente	Volumen (μ l)	Concentración final
Agua miliQ	25.8	---
Tampón de PCR 10X	5	1X
MgCL ₂ 50mM	3	3
dNTPs 5mM	8	800 μ M
Cebador 1	2.5	0.5 μ M
Cebador 2	2.5	0.5 μ M
Taq polimerasa	0.2	1 U/reacción

A esta mezcla se añaden 2 μ L de ADN purificado mediante el método de extracción descrito anteriormente. Las condiciones para la amplificación del ADN fueron las siguientes: desnaturalización inicial a 95°C durante 5 min., seguida de 30-35 ciclos de amplificación de 1min para la desnaturalización a 95°C, 1min para la hibridación a 50°C y 1 min. para el proceso de extensión a 72°C. Finalmente tiene lugar fase de extensión de 10 minutos a 72°C y posterior enfriamiento a 4°C.

EN función de los cebadores utilizados y los tamaños de los amplicones se modificaron las temperaturas y tiempos de cada una de las etapas de la PCR.

7.6 Análisis estadístico:

El tamaño muestral se calculó para el estudio del impacto de la intervención en la mejor del manejo. En un estudio preliminar realizado, hemos encontrado un nivel medio de cumplimiento de los criterios evaluados del 70%. Con un tamaño muestral de 70 pacientes en los periodos pre y postintervención, respectivamente, el estudio sería capaz de detectar una mejora del 20% en el cumplimiento de los criterios, con un error alfa menor del 5% y un error beta menor del 20%.

En todos los casos se empleará un nivel de significación (p) de 0,05 y se estimarán intervalos de confianza del 95%.

El análisis estadístico consta de:

- a. Estudio descriptivo de las características epidemiológicas, microbiológicas, clínicas y pronósticas de la cohorte de pacientes con bacteriemia por *S. aureus*. Las variables continuas se presentan como medianas y rango intercuartílico (RIQ) y las variables cualitativas como porcentajes. Se realizó un análisis univariante de la asociación entre las características microbiológicas estudiadas y las variables dependientes (tipo de adquisición, origen de la bacteriemia, bacteriemia persistente, bacteriemia complicada, mortalidad y recidiva). Se empleó para ello la prueba de la χ^2 para la comparación de variables cualitativas (o bien la prueba exacta de Fisher si era preciso), y se determinaron los correspondientes riesgos relativos con sus intervalos de confianza al 95%. Cuando la variable cualitativa era policotómica 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 existían dichas diferencias. Posteriormente se controló el sesgo de confusión de las relaciones asociaciones mediante análisis estratificados exploratorios y mediante análisis multivariante utilizando regresión logística.
- b. Para conocer el impacto de la intervención en la mejora del cumplimiento de los criterios de calidad en el manejo de la bacteriemia

por *S. aureus* analizados, se comparó el porcentaje de casos evaluables para cada criterio en que se ha cumplido dicho antes y después de la intervención. Igualmente, se compararon antes y después de la intervención la frecuencia de mortalidad y recidiva de la bacteriemia. Se realizaron análisis multivariantes para controlar el potencial sesgo de confusión por otras variables mediante regresión logística. En general, se introdujeron en los modelos para cada indicador las variables en que se encontraron diferencias significativas en los grupos pre y postintervención, más aquellas que pudieran asociarse al cumplimiento de los indicadores y/o al pronóstico mediante técnicas de selección de variables hacia adelante (estudiando el impacto de la inclusión de estas otras variables en la OR cruda y su valor de p para cada indicador) y hacia atrás (evaluando los cambios tras su retirada del modelo).

VIII. ASPECTOS ÉTICOS

8.1. Comités Éticos y Comité de Investigación Clínica:

El estudio descrito ha sido aprobado por el Comité Ético del Hospital Universitario Virgen Macarena, que ha obviado la necesidad de consentimiento informado debido a que la intervención solo supone un consejo a los médicos a cargo del paciente para que se sigan las recomendaciones establecidas de práctica clínica.

8.2. Confidencialidad de los datos:

Los datos clínicos fueron tomados de la historia clínica utilizando un procedimiento de disociación seguro que evita cualquier asociación con la identidad o datos de carácter personal del paciente. Por tanto, no fue preciso llevar a cabo consentimiento informado de los pacientes tal como se indica en la normativa existente (Orden SAS/3470/2009, de 16 de diciembre y BOE 310 de 25 de diciembre de 2009). Además, en todo caso se garantizó la protección de los datos personales según la Ley 15/1999, de 13 de diciembre de Protección de Datos Personales y el Real Decreto 1720/2007, de 21 de diciembre. En todo momento se garantizaron los derechos de los pacientes (declaración de Helsinki actualizada, 2008).

IX. FINANCIACIÓN

El proyecto ha recibido financiación de dos fuentes:

- Consejería de Salud de la Junta de Andalucía, convocatoria competitiva de proyectos 2010 (PI-0185-2010).
- Red Española de Investigación en Patología Infecciosa y de la Sociedad Andaluza de Enfermedades Infecciosas. Ministerio de Ciencia e Innovación, Instituto de Salud Carlos III cofinanciado por el Fondo Europeo de Desarrollo Regional “Una manera de hacer Europa” FEDER, Red Española de Investigación en Enfermedades Infecciosas (REIPI RD06/0008).
- Laboratorios Novartis: financiación de material fungible para realización de técnicas moleculares.

Respecto a las fuentes de financiación, ninguna de ellas ha tenido ningún papel en el diseño, recogida de datos, análisis o la escritura de este estudio.

X. RESULTADOS

10.1 Descripción de la epidemiología clínica, microbiológica y molecular de la bacteriemia por *S. aureus*. Características clínicas y pronósticas.

El estudio fue llevado a cabo entre marzo de 2008 y mayo de 2011. Se incluyeron un total de 174 episodios de bacteriemia por *S. aureus* en 170 pacientes. La distribución de casos por años fue la siguiente: 37 (21,3%) se aislaron en 2008 (10 meses), 68 (39,1%) en 2009, 58 (33,3%) en 2010 y los últimos 11 (6,3%) en los cinco meses correspondientes a 2011. La incidencia de la BSA en nuestro hospital durante el periodo de estudio fue de 0,04 casos/100 ingresos-año.

En los pacientes supervivientes, la mediana de días de ingreso hospitalario total fue 25 días (RIQ: 17-37). Los pacientes con BSARM presentaron un ingreso más prolongado aunque no significativamente diferente que los pacientes con BSASM [26 (11-43) vs. 22 (16-37), $p= 0,25$]. La mediana de días desde el primer hemocultivo positivo al alta hospitalaria para el global de BSA fue de 18,5 (RIQ: 14-29). Este periodo de tiempo fue mayor en los casos de BSARM que en los de BSASM, aunque de forma no significativa [21 (RIQ: 6-32) vs. 17 (RIQ: 13-27), $p= 0,09$]. El 70,7% (80/174) de los pacientes se encontraban o fueron ingresados en especialidades de tipo médico cuando se objetivó el crecimiento de *S. aureus* en los hemocultivos, mientras que el 20,7% y el 8,6% estaban asignados a Unidades de Cuidados Intensivos (UCIs) y servicios de tipo quirúrgico, respectivamente. La distribución por Servicios se muestra en la figura 4.

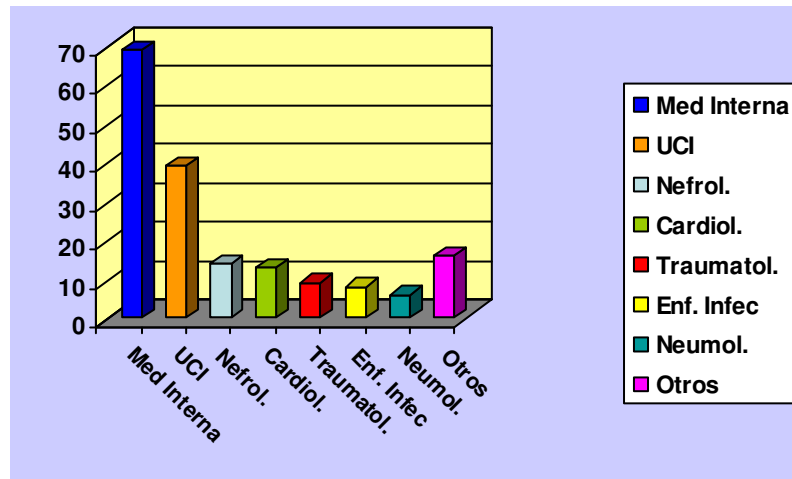


Figura 4. Distribución de los casos de bacteriemia por *Staphylococcus aureus* en función del Servicios de ingreso hospitalario

La tabla 2 recoge las características demográficas, adquisición y patología subyacentes del total de pacientes de la serie. Todos los pacientes incluidos en el estudio pertenecían a la raza caucásica. Respecto a la comorbilidad de los pacientes, las patologías más frecuentes fueron la diabetes mellitus, la enfermedad neoplásica, la insuficiencia renal crónica, y la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). El índice de Charlson mostró un valor mediano de 2 (rango: 0-9).

Tabla 2. Características demográficas y patología subyacentes en función de la sensibilidad a meticilina. Los datos se expresan como número de casos (porcentaje) excepto donde se especifica.

Variables	BSA n=174 (%)	BSASM n=141 (%)	BSARM n=33 (%)	p
Mediana de edad en años (RIQ)	67 (59-76)	67 (59-75)	65 (55-80)	0,98
Sexo femenino	66 (37,9)	58 (41,1)	8 (24,2)	0,07
Comorbilidad				
Diabetes mellitus	66 (37,9)	48 (34)	18 (54,5)	0,02
EPOC	31 (17,8)	24 (17)	7 (21,2)	0,57
Insuficiencia renal crónica	32 (18,4)	25 (17,7)	7 (21,2)	0,64
Insuficiencia cardíaca	21 (12,1)	15 (10,6)	6 (18,2)	0,23
Neoplasia	36 (20,7)	29 (20,6)	7 (21,2)	0,93
Hepatopatía crónica	21(12,1)	17 (12,1)	4 (12,1)	0,99
Inmunodepresión	19 (10,9)	16(11,3)	3 (9,1)	0,70
Trasplante	1 (0,6)	1 (0,7)	0 (0)	0,68
ADVP	6 (3,4)	4 (2,8)	2 (6,1)	0,36
Gravedad de la comorbilidad				
Índice Charlson, mediana (RIQ)	2 (1-3)	2 (1-3)	3 (2-4)	0,72
McCabe y Jackson				
No fatal	115 (66,1)	95 (67,4)	20 (60,6)	0,80
Últimamente fatal	44 (25,3)	34 (24,1)	10 (30,3)	0,82
Rápidamente fatal	15 (8,6)	12 (8,5)	3 (9,1)	Ref.

BSA: bacteriemia por *S. aureus*. BSASM: bacteriemia por *S. aureus* sensible a meticilina. BSARM: bacteriemia por *S. aureus* resistente a meticilina. RIQ: rango intercuartílico. EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica. ADVP: adicción a drogas por vía intravenosa.

Treinta y siete (21.2%) pacientes presentaban algún tipo de cardiopatía predisponente para el desarrollo de EI, conocida al ingreso o descubierta posteriormente. Por orden de frecuencia, se registraron las siguientes cardiopatías predisponentes: valvulopatía degenerativa mitro-aórtica (n= 16/37, 43,2%), valvulopatía degenerativa mitral (n= 5/37, 13,5%), válvula protésica mitral o aórtica (n= 10/37, 27%), degenerativa aórtica (n= 4/37, 10,8%), valvulopatía reumática mitral y/o aórtica (n= 2/37, 5,4%) y prolapso válvula mitral (n= 1/37, 2,7%). Respecto a la presencia de otros dispositivos vasculares, diez pacientes (5,7%) eran portadores de marcapasos o desfibriladores automáticos. Además, 8 pacientes (4,5%) eran

portadores de prótesis articulares (2 prótesis de cadera, 2 de rodilla y 1 humeral) o material de osteosíntesis (3 pacientes).

Los valores en las escalas de gravedad aguda se determinaron el día del ingreso hospitalario (APACHE II) y el día previo al desarrollo de la bacteriemia (*score* de Pitt). El valor mediano de las puntuaciones obtenidas según la escala APACHE II fue de 10 (RIQ: 5-15), mientras que los resultantes del *score* de Pitt presentaron un valor mediano de 2 (RIQ: 0-3).

Treinta y tres episodios (18,9%) fueron causados por cepas resistentes a meticilina. Respecto a la comorbilidad, los pacientes con BSARM y BSASM no mostraron diferencias significativas, excepto por una mayor frecuencia de pacientes con diabetes mellitus en el primer grupo (tabla 2).

En relación con la adquisición de la bacteriemia, un 58,6% (102) fue de tipo nosocomial, un 25,9% (45) estuvo en relación con los cuidados sanitarios y un 15,5% (27) fueron adquiridas en la comunidad (tabla 3). La adquisición fue distinta en las BSASM y BSARM. Más de la mitad de las BSARM tuvo una adquisición no nosocomial, aunque ninguna de ellas fue estrictamente comunitaria. La frecuencia de casos de adquisición nosocomial en los servicios hospitalarios con mayor número de casos de BSA fue la siguiente: Medicina Interna (56,5%, n= 39/69), UCI (69,6%, 16/23), Nefrología (14,3%, n= 2/14), Cardiología (84,6%, 11/13). En la tabla 4 se describen los cuidados sanitarios a los que se asociaron los casos descritos con dicha adquisición. Entre los pacientes con BSA relacionada con cuidados sanitarios, aquellos con BSARM procedían con mayor frecuencia de residencias que los que tuvieron una BSASM (55,6% vs. 3,7%, $p < 0,001$). Los pacientes en tratamiento con hemodiálisis o quimioterapia y los sometidos a cirugía en los 3 meses previos presentaron una mayor frecuencia de BSASM, en el límite de la significación estadística.

Entre los pacientes con bacteriemia de adquisición nosocomial, un 51% (51/100) la desarrolló en la primera semana de ingreso, un 29% (29/100) en la segunda, un 11% (11/100) en la tercera y un 9% (9/100) lo hizo posteriormente. Seis pacientes (3,4%) con bacteriemia de origen nosocomial habían sido detectados como colonizados por SARM en el momento del ingreso hospitalario (que se realiza en

nuestro centro en pacientes seleccionados). Tres de ellos (50%) desarrollaron posteriormente una bacteriemia por SARM, y los otros 3 por SASM.

Tabla 3. Adquisición y origen de las bacteriemias en función de la sensibilidad a meticilina. Los datos se expresan como número de casos (porcentaje) excepto donde se especifica.

Variables	BSA n=174 (%)	BSASM n=141 (%)	BSARM n=33 (%)	p
Adquisición				
Nosocomial	102 (58,6)	87 (61,7)	15 (45,5)	0,08
RCS	45 (25,9)	27 (19,1)	18 (54,5)	<0,001
Comunitaria	27 (15,5)	27 (19,1)	0 (0)	0,006
Origen				
Catéter	73 (42)	61 (43,3)	12 (36,4)	0,47
Desconocido	32 (18,4)	27 (19,1)	5 (15,2)	0,59
Piel y PB	27 (15,5)	20 (14,2)	7 (21,2)	0,31
Respiratorio	13 (7,5)	10 (7,1)	3 (9,1)	0,69
Osteoarticular	12 (6,9)	10 (7,1)	2 (6,1)	0,83
Otros	17 (9,7)	13 (9,2)	4 (12,1)	0,92
Endocarditis 1 ^{aria} o 2 ^{aria}	11 (6,3)	10 (7,0)	1 (3)	0,38

BSA: bacteriemia por *S. aureus*. BSASM: bacteriemia por *S. aureus* sensible a meticilina. BSARM: bacteriemia por *S. aureus* resistente a meticilina. RCS: relacionado con los cuidados sanitarios. Piel y PB: piel y partes blandas. Otros orígenes: urinario, abdominal y endocarditis.

Tabla 4. Distribución de cuidados sanitarios específicos en bacteriemias con dicha adquisición, en función de la sensibilidad a meticilina. Los datos se expresan como número de casos (porcentaje) excepto donde se especifica.

Variables	BSA n=45 (%)	BSASM n=141 (%)	BSARM n=33 (%)	p
Tipo de cuidado sanitario asociado				
Cirugía 3 meses previos	17 (37,8)	13 (48,1)	4 (22,2)	0,07
Atención en residencia	11 (24,4)	1 (3,7)	10 (55,6)	<0,001
Hospitalización previa	9 (20)	6 (22,2)	3 (16,7)	0,64
Hemodiálisis - quimioterapia	8 (17,8)	7 (25,9)	1 (5,6)	0,08

BSA: bacteriemia por *S. aureus*. BSASM: bacteriemia por *S. aureus* sensible a meticilina. BSARM: bacteriemia por *S. aureus* resistente a meticilina.

El origen más frecuente de la BSA fue el catéter vascular, seguido del origen desconocido, piel y partes blandas y respiratorio (tabla 3 y figura 5).

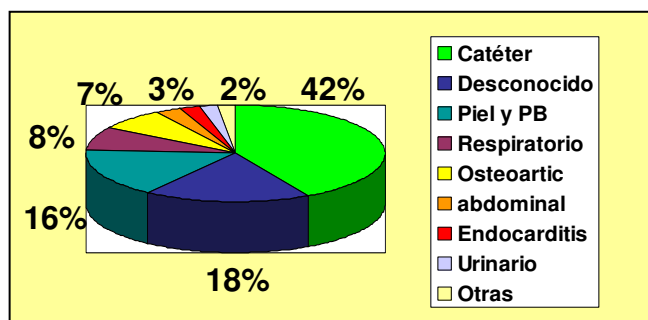


Figura 5. Distribución de las bacteriemias por *S. aureus* en función de su origen

A continuación se detallan los procedimientos invasivos recogidos. El denominador depende en cada caso del evento analizado:

- Treinta y tres pacientes (22,4%, n= 33/147) portaban una sonda urinaria cuando se inició la bacteriemia. Sólo en un caso (3%) se atribuyó origen urinario a la bacteriemia.
- Doce pacientes (8,1%, n= 12/147) habían sido sometidos a ventilación mecánica durante la semana previa al desarrollo de la bacteriemia, de los cuales 4 (33,3%) desarrollaron una bacteriemia de origen respiratorio.
- Veintiocho pacientes del total de la serie (16,2%, n= 28/174) fueron sometidos a una intervención quirúrgica en el mes previo al diagnóstico de la bacteriemia. Nueve de ellos (32%) presentaron una bacteriemia en relación con la cirugía. El tipo de cirugía según la distribución anatómica y la frecuencia de aparición fue la siguiente: cirugía torácica (55,5%), en miembros (18,5%), abdomen (14,8%) y cabeza y cuello (11,1%).

- Ciento catorce (77,5%, n= 114/147) de los pacientes con bacteriemia de origen nosocomial o en RCS eran portadores de al menos un catéter vascular. Los distintos tipos de catéteres que presentaban los pacientes el día en que se detectó el crecimiento de *S. aureus* en los hemocultivos se detallan en la figura 6. Respecto a los catéteres centrales, la localización más frecuente fue la región femoral (n= 15/42, 35,7%), seguido de subclavia y yugular (n= 13/42, 30,9% y n= 12/42, 28,6%, respectivamente). Cuarenta y tres (37,7%) catéteres presentaban signos de infección en el punto de inserción (o trayecto subcutáneo) cuando se desarrolló el episodio bacteriémico.

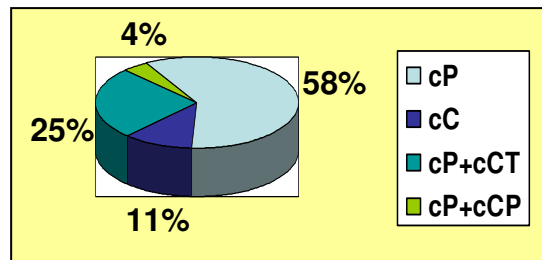


Figura 6. Tipos de acceso venoso presentado por los pacientes con bacteriemia de origen en catéter vascular

cP: catéter periférico. cC: catéter central.
 cCT: catéter central transitorio. cCP:
 catéter central permanente.

Globalmente, el 79,3% (n= 138/174) de los pacientes recibió un tratamiento empírico adecuado según los datos posteriores de sensibilidad. En el caso de las BSASM, los tratamientos antibióticos más empleados fueron los siguientes: betalactámicos con inhibidores de betalactamasas (n= 53/137, 38,6%), vancomicina (n= 25/137, 18,2%), cefalosporinas en monoterapia o en combinación (n= 14/137, 10,2%) y vancomicina más betalactámicos (n= 10/137, 7,3%). Trece pacientes (9,4%) con BSASM no recibieron ningún tratamiento empírico. Estos pacientes no presentaron un origen de la bacteriemia predominante (39% catéter vascular, 23% desconocido,

15% osteoarticular, 15% piel y partes blandas); no se caracterizaron por presentar menor comorbilidad (índice de Charlson <3 : 76,9 vs. 60,9%, $p= 0,25$) ni menor gravedad clínica el día previo a la bacteriemia (Pitt score ≤ 2 : 69,2% vs. 79,7%, $p= 0,79$). En el caso de las bacteriemias producidas por SARM, el 24,2% (8/33) de los pacientes recibieron un antibiótico activo de forma empírica en las primeras 12 horas tras la extracción del hemocultivo. Seis (75%) de estos pacientes fueron tratados con vancomicina y otros dos con linezolid.

Las distintas pautas de tratamiento dirigido empleadas se describen a continuación: cloxacilina IV ($n= 89/125$) en monoterapia o en combinación con distintos antibióticos (aminoglucósidos, vancomicina, rifampicina y linezolid), vancomicina ($n= 8/125$, 6,4%) y cefalosporinas ($n= 7/125$, 5,6%). Los 26 pacientes con BSARM supervivientes a las 48 horas tras la toma de hemocultivos recibieron los siguientes tratamientos dirigidos: vancomicina ($n= 12/26$, 46%), daptomicina en monoterapia o en combinación con rifampicina ($n= 9/26$, 35%) y linezolid ($n= 5/26$, 19%). Se prescribió un tratamiento secuencial (paso a vía oral para completar el tratamiento) a 7 de los 22 (31,8%) pacientes supervivientes al alta. Dos de ellos (9%) completaron su tratamiento con una combinación de fluorquinolona y rifampicina y otros 5 con linezolid (23%).

En la tabla 5 se describen las diferencias respecto a la evolución clínica de las bacteriemias causadas por SASM frente a las causadas por SARM.

Tabla 5. Variables clínicas y evolutivas en función de la sensibilidad a meticilina. Los datos se expresan como número de casos (porcentaje) excepto donde se especifica.

Variables	BSA n=174 (%)	BSASM n=141 (%)	BSARM n=33 (%)	p
Gravedad basal (mediana, RIQ)				
Pitt score	2 (0-3)	2 (0-3)	2 (1-3)	0,49
APACHE II	10 (5-15)	10 (5-15)	12 (8-15)	0,31
SIRS en la presentación de BSA				
Sepsis grave	18 (0,3)	11 (7,8)	7 (21,2)	0,02
Shock séptico	26 (14,9)	24 (17)	2 (6,1)	0,11
Bacteriemia persistente*	31/106 (29,2)	26/89 (29,2)	5/17 (29,4)	0,98
Metástasis sépticas	8 (4,6)	6 (4,3)	2 (6,1)	0,65
Bacteriemia complicada	79 (45,4)	66 (46,8)	13 (39,4)	0,44
Lesiones cutáneo mucosas	8 (4,6)	6 (4,3)	2 (6,1)	0,65
Ingreso en UCI	30 (17,29)	28 (19,9)	2 (6,1)	0,05
Mortalidad				
Atribuible la BSA	45 (25,8)	37 (26,2)	8 (24,2)	0,50
Cruda a las 48 horas	11 (6,3)	8 (5,7)	3 (9,1)	0,46
Cruda día 7	25 (14,4)	19 (13,5)	6 (18,2)	0,48
Cruda día 14	37 (21,3)	30 (21,3)	7 (21,2)	0,99
Cruda día 30	52 (29,9)	41 (29,1)	11 (33,3)	0,63

(*) Respecto al total de casos con hemocultivos de control disponibles. BSA: bacteriemia por *S. aureus*. BSARM: bacteriemia por SARM. BSASM: bacteriemia por *S. aureus* sensible a meticilina. UCI: Unidades de Cuidados Intensivos.

Setenta y nueve casos (45,4%) presentaron al menos un criterio de bacteriemia complicada (BC). La distribución de dichos criterios en nuestra serie se expone en la tabla 6. Para la cuantificación de los distintos criterios de BC, ha de tenerse en cuenta que un mismo caso puede cumplir más de un criterio (18 casos presentaron 2 criterios de BC), por lo que el global de criterios positivos supera al total de casos con BC.

Tabla 6. Criterios de bacteriemia complicada (BC) según la sensibilidad a meticilina. Los datos se expresan como número de casos (porcentaje) excepto donde se especifica.

Variables	BSA n=174 (%)	BSASM n=141 (%)	BSARM n=33 (%)	p
Bacteriemia persistente	29/107 (27,1)	26/90 (28,9)	3/17 (17,6)	0,33
Endocarditis secundaria	11 (6,3)	10 (7,0)	1 (3)	0,38
Foco séptico metastásico	8 (4,6)	6 (4,2)	2 (6)	0,71
Lesiones cutáneo-mucosas	8 (4,5)	6 (4,2)	2 (6)	0,71
Infección de material protésico o implante fijo no retirado precozmente	19 (10,9)	13 (9,2)	6 (18,1)	0,63
Hemodiálisis	12 (6,8)	11 (7,8)	1 (3)	0,33
Catéter causante no retirado precozmente	9 (5,1)	6 (4,2)	1 (3)	0,89
Total de bacteriemias complicadas	79 (45,4)	66 (46,8)	13 (39,4)	0,44

BSA: bacteriemia por *S. aureus*. BSASM: bacteriemia por *S. aureus* sensible a meticilina. BSARM: bacteriemia por *S. aureus* resistente a meticilina.

En el análisis univariante de las variables epidemiológicas y clínicas asociadas a la existencia de BC, tan sólo el origen (mayor en piel y partes blandas y menor en el respiratorio), el ingreso en un servicio de tipo médico y un mayor *score* de Pitt se asociaron a BC (ver tabla 7).

Tabla 7. Variables asociadas a bacteriemia complicada. Los datos se expresan como número de casos (porcentaje) excepto donde se especifica.

Variables	Bacteriemia complicada (%)	RR (IC 95%)	p
Sexo			
Mujer	36/66 (54,5)	1,44 (0,98-2,11)	0,06
Hombre	43/108 (39,8)	Ref.	
Edad			
< 60 años	25/48 (52,1)	1,30 (0,80-2,11)	0,27
≥ 60 años	54/126 (42,9)	Ref.	
Adquisición			
Comunitaria	13/27 (48,1)	1,11 (0,55-2,23)	0,75
Nosocomial y RCS	66/147 (44,9)	Ref.	
Origen			
Catéter vascular	29/73 (39,7)	1,16 (0,99-1,37)	0,09
Piel y partes blandas	18/27 (66,7)	2,00 (1,20-3,31)	0,02
Desconocido	14/32 (43,8)	1,40 (1,00-1,97)	0,07
Respiratorio	2/13 (15,4)	Ref.	Ref.
Origen alto riesgo*	7/79 (8,8)	1,09 (0,97-1,22)	0,28
Servicio de ingreso			
Médico	50/123 (40,7)	Ref.	Ref.
Médico-quirúrgico	9/15 (60)	2,00 (0,75-5,33)	0,15
UCIs	20/36 (55,6)	1,58 (0,89-2,83)	0,11
Charlson			
< 3	42/99 (42,4)	Ref.	0,36
≥ 3	37/75 (49,3)	1,17 (0,83-1,64)	
Pitt score			
≤ 2	50/123 (40,7)	Ref.	0,05
> 2	29/51 (56,9)	1,58 (0,99-2,52)	
APACHE II			
< 10	38/90 (42,2)	Ref.	0,38
≥ 10	41/84 (48,8)	1,14 (0,84-1,55)	
Sensibilidad a meticilina			
SASM	66/141 (46,8)	1,05 (0,91-1,22)	0,44
SARM	13/33 (39,4)	Ref.	
Tratamiento empírico			
No adecuado	19/38 (50)	1,20 (0,68-2,10)	0,52
Adecuado	60/136 (44,1)	Ref.	
Recidiva			
No	78/170 (45,9)	1,01 (0,97-1,06)	0,41
Sí	1/4 (25)	Ref.	
Exitus intrahospitalario			
No	51/122 (41,8)	Ref.	0,14
Sí	28/52 (53,8)	1,40 (0,88-2,21)	

(*) Endocarditis, sistema nervioso central, abdominal y respiratorio.

BSA: bacteriemia por *S. aureus*. BSARM: bacteriemia por SARM. BSASM: bacteriemia por *S. aureus* sensible a meticilina. UCI: Unidades de Cuidados Intensivos. RCS: Relacionada con los cuidados sanitarios.

Sesenta casos (34,5%) presentaron algún criterio compatible con fracaso terapéutico según la definición utilizada. La frecuencia con la que se presentaron y las variables asociadas a este supuesto se exponen a continuación:

- 36 pacientes (21,7%) fallecieron en relación con la bacteriemia durante el TAAC.
- 16 casos (9,2%) presentaron hemocultivos positivos tras al menos 5 días de TAAC.
- 5 casos (2,9%) presentaron un foco metastático tras al menos 5 días de TAAC.
- Entre los supervivientes al cuadro bacteriémico (n= 122/174), 3 pacientes (2,4%) recidivaron en los 90 días de seguimiento.

En la tabla 8 se muestra el análisis univariante de las variables asociadas al fracaso terapéutico.

Tabla 8. Variables asociadas a fracaso terapéutico. Los datos se expresan como número de casos (porcentaje) excepto donde se especifica.

Variables	Fracaso Terapéutico (%)	RR (IC 95%)	p
Sexo			
Mujer	24/66 (36,4)	1,08 (0,73-1,60)	0,68
Hombre	36/108 (33,3)	Ref.	
Edad			
< 60 años	11/73 (22,9)	Ref.	0,048
≥ 60 años	49/126 (38,9)	1,20 (1,01-1,44)	
Adquisición			
Comunitaria	13/27 (48,1)	1,76 (0,88-3,50)	0,10
Nosocomial y RCS	47 /147 (32)	Ref.	
Origen			
Catéter vascular	17/73 (23,3)	Ref.	Ref.
Piel y partes blandas	12/27 (44,4)	1,95 (1,04-3,65)	0,038
Desconocido	9/32 (28,1)	1,18 (0,63-2,23)	0,59
Respiratorio	9/13 (69,2)	5,19 (1,75-15,35)	0,001
Servicio de ingreso			
Médico	36/123 (29,3)	1,01 (0,89-1,15)	0,83
Médico-quirúrgico	4/15 (26,7)	Ref.	Ref.
UCIs	20/36 (55,5)	1,40 (0,98-2,01)	0,06
Charlson			
< 3	33/99 (33)	Ref.	0,71
≥ 3	27/75 (36)	1,06 (0,75-1,52)	
Pitt score			
≤ 2	37/123 (30,1)	Ref.	0,058
> 2	23/51 (45,1)	1,56 (0,99-2,45)	
APACHE II			
< 10	27/90 (30)	Ref.	0,19
≥ 10	33/84 (39,3)	1,22 (0,90-1,67)	
Sensibilidad a meticilina			
SASM	49/141 (34,8)	1,01 (0,87-1,17)	0,87
SARM	11/33 (33,3)	Ref.	

BSA: bacteriemia por *S. aureus*. BSARM: bacteriemia por SARM. BSASM: bacteriemia por *S. aureus* sensible a meticilina. UCI: Unidades de Cuidados Intensivos.

Cincuenta y dos pacientes (29,9%) habían fallecido a los 30 días, 12 de ellos (6,9%) en las primeras 48 horas tras la obtención de los hemocultivos. El 87% (45/52) de los fallecimientos se consideraron directamente relacionados con la bacteriemia. Las variables asociadas a mortalidad en los días 14 y 30 se reflejan las tablas 9 y 10.

Para el cálculo de la variable duración adecuada del tratamiento se excluyeron los pacientes fallecidos antes del día 10 ó 28 en función de si la bacteriemia fue considerada complicada o no.

Tabla 9. Análisis univariante de las variables epidemiológicas y clínicas asociadas a mortalidad cruda en el día 14. Los datos se expresan como número de casos (porcentaje) excepto donde se especifica.

Variables	Fallecidos día 14	RR (IC95%)	p
Edad			
≤ 60 años	6 (12,5)	Ref.	0,08
> 60 años	31 (24,6)	1,20 (1,00-1,44)	
Servicios hospitalarios			
Médico-quirúrgicos	1/15 (6,7)	Ref.	Ref.
Médicos	22/123 (17,9)	1,08 (0,97-1,22)	0,27
UCI	14/36 (38,9)	1,52 (1,14-2,04)	0,02
Adquisición			
Comunitaria	7/27 (25,9)	1,29 (0,59-2,82)	0,52
Nosocomial o RCS	30/147 (20,4)	Ref.	
Origen de la bacteriemia			
Catéter	7/73 (9,6)	Ref.	Ref.
Desconocido	9/32 (28,1)	2,17 (1,24-3,80)	0,015
Piel y PB	7/27 (25,9)	2,15 (1,12-4,11)	0,037
Respiratorio	8/13 (61,5)	1,29 (0,59-2,82)	<0,001
Sensibilidad a meticilina			
SASM	30/141 (21,3)	1,00 (0,83-1,19)	0,99
SARM	7/33 (21,2)	Ref.	
Pitt score			
≤ 2	15/123 (12,2)	Ref.	<0,001
> 2	22/51 (43,1)	2,80 (1,84-4,26)	
APACHE II			
< 10	11/90 (12,2)	Ref.	0,003
≥ 10	26/84 (31)	1,65 (1,24-2,21)	
Bacteriemia complicada			
No	17/95 (17,9)	Ref.	0,23
Sí	20/79 (25,3)	1,34 (0,95-1,90)	
Tratamiento empírico			
Inapropiado	10/38 (26,3)	1,32 (0,70-2,46)	0,38
Apropiado	27/136 (19,9)	Ref.	

(*) Respecto al total de hemocultivos disponibles. SARM: bacteriemia por SARM.

SASM: *S. aureus* sensible a meticilina. PB: partes blandas. TAAC: tratamiento antibiótico activo.

NP: no procede

Tabla 10. Análisis univariante de las variables asociadas a mortalidad cruda en el día 30. Los datos se expresan como número de casos (porcentaje) excepto donde se especifica.

Variables	Fallecidos día 30	RR (IC95%)	p
Edad			
≤ 60 años	9 (18,8)	Ref.	
> 60 años	43 (34,1)	1,21 (1,02-1,44)	0,05
Servicios hospitalarios			
Médico-quirúrgicos	2/15 (13,3)	Ref.	Ref.
Médicos	31/123 (25,2)	1,07 (0,97-1,19)	0,30
UCI	19/36 (52,8)	1,19 (1,13-2,24)	0,009
Adquisición			
Comunitaria	9/27 (33,3)	1,17 (0,56-2,43)	0,67
Nosocomial o RCS	43/147 (29,3)	Ref.	
Origen de la bacteriemia			
Catéter	14/73 (19,2)	Ref.	Ref.
Desconocido	15/32 (46,9)	2,31 (1,33-3,99)	0,003
Piel y PB	7/27 (25,9)	1,31 (0,64-2,68)	0,46
Respiratorio	9/13 (69,2)	6,16 (2,09-18,08)	<0,001
Sensibilidad a meticilina			
SASM	41/141 (29,1)	Ref.	0,63
SARM	11/33 (33,3)	1,17 (0,61-2,24)	
Pitt score			
≤ 2	28/123 (22,8)	Ref.	0,001
> 2	24/51 (47,1)	2,08 (1,33-3,25)	
APACHE II			
< 10	28 (22,8)	Ref.	0,001
≥ 10	24 (47,1)	2,08 (1,33-3,25)	
Bacteriemia complicada			
No	24/95 (25,3)	Ref.	0,14
Sí	28/79 (35,4)	1,28 (0,92-1,78)	
Tratamiento empírico			
Inapropiado	14/38 (36,8)	1,36 (0,77-2,42)	0,28
Apropiado	38/136 (27,9)	Ref.	

PB: partes blandas. SARM: *S. aureus* resistente a meticilina. SASM: *S. aureus* sensible a meticilina. UCI: Unidades de Cuidados Intensivos. TAAC: tratamiento antimicrobiano activo. NP: no procede.

Las bacteriemias de origen desconocido se asociaron a mayor mortalidad. Sin embargo no presentaron mayor frecuencia de EI (15,4% vs. 14,3%, p= 0,91) ni metástasis séptica (0% vs. 5,6%, p= 0,16).

En el análisis de la intervención se realiza un análisis específico y multivariante de la mortalidad en la subcohorta en la que se aplicó dicha intervención.

En la evaluación telefónica realizada el día 30 tras el alta hospitalaria, la situación de los 122 pacientes supervivientes fue la siguiente: 3 (2,4%) presentaron una recidiva y tuvieron que ingresar de nuevo, 108 (88,5%) no habían presentado incidencias clínicas en relación con la bacteriemia, mientras que 5 (4%) fallecieron por causas no relacionadas con el proceso infeccioso. No fue posible contactar con los pacientes en 6 casos. En la evaluación realizada a los 90 días tras el alta, el número de pacientes que habían fallecido por causas no relacionadas con la bacteriemia aumentó a 16 (13%). Durante este periodo de evaluación no detectamos ninguna recidiva.

Todas las cepas aisladas fueron sensibles a vancomicina ($\leq 2 \mu\text{g/ml}$) mediante microdilución [214]. Se analizó además la sensibilidad de todas las cepas a vancomicina mediante sistema automatizado Wider y E-test. La sensibilidad a vancomicina de las cepas de SASM y SARM se muestra con detalle en las tabla 11 y 12, respectivamente.

Tabla 11. Sensibilidad a vancomicina de las cepas de SASM

Técnica	Intervalo de CMI	CMI $\geq 1,5 \mu\text{g/ml}$ (%)	CMI ₅₀	CMI ₉₀
Wider	$\leq 1 - 4$	26 (18,4)	≤ 1	2
Microdilución	0,5 - 1	0 (0)	0,5	1
E-test	0,75 – 1,5	32 (22,9)	1	1,5

CMI: concentración mínima inhibitoria

Tabla 12. Sensibilidad a vancomicina de las cepas de SARM

Técnica	Intervalo de CMI	CMI $\geq 1,5$ $\mu\text{g/ml}$ (%)	CMI ₅₀	CMI ₉₀
Wider	$\leq 1 - 2$	8 (24,2)	≤ 1	2
Microdilución	0,5 - 2	1 (3)	1	1
E-test	0,75 – 1,5	14 (46,7)	1	1,5

CMI: concentración mínima inhibitoria

En el caso de las cepas de SARM todas fueron también sensibles a daptomicina. La CMI₅₀ y la CMI₉₀ mediante microdilución y E-test fueron 0,5 - 1 $\mu\text{g/ml}$ y 0,125 – 0,50, respectivamente. Además, 23 (69,7%) fueron resistentes a ciprofloxacino, 23 (69,7%) a tobramicina, 18 (54,5%) a eritromicina, 9 (27,3%) a clindamicina y 2 (6%) a gentamicina. Tres cepas (9%) fueron resistentes a mupirocina. Se detectaron 13 patrones de resistencia entre las cepas de SARM, siendo los más frecuentes: levofloxacino-tobramicina (21,2%), levofloxacino-tobramicina-eritromicina (15,2%), tobramicina-eritromicina-clindamicina (12,1%), levofloxacino-tobramicina-eritromicina-clindamicina (9%).

La distribución de los factores de virulencia estudiados se muestra en la tabla 13. La asociación entre los determinantes microbiológicos estudiados (CMI de vancomicina y factores de virulencia) y la mortalidad cruda en los días 14 y 30 se describe en las tablas 14 y 15.

Tabla 13. Distribución de factores de virulencia en relación a la resistencia a meticilina

Variables	BSA n=169* (%)	BSASM n=139* (%)	BSARM n=30* (%)	p
LPV	4 (2,3)	4 (2,9)	0 (0)	0,34
CHIP	20 (66,7)	NP	20 (66,7)	NP
SEA	5 (16,7)	NP	5 (16,7)	NP
Delta-hemolisina	91 (5,4)	71 (51,1)	20 (66,7)	<0,001
CMI de vancomicina ≥1,5 µg/ml	45 (26,6)	31 (22,3)	14 (46,7)	0,006

(*) Sólo se estudiaron los casos índices, no las recidivas. CMI: concentración mínima inhibitoria. SEA: enterotoxina estafilocócica A. CHIP: proteína inhibidora de la quimiotaxis. NP: no procede

La presencia de delta-hemolisina se analizó en el global de las bacteriemias mientras que los factores de virulencia CHIP y SEA sólo en las BSARM. Tres de los aislamientos presentaron una delta-hemolisina débil, aunque para el análisis de mortalidad las agrupamos en 2 grupos: delta-hemolisina ausente o presente. Ninguna de las cepas de SARM presentó positividad para la leucocidina de Pantón-Valentine. Con el objetivo de valorar la posible asociación entre una CMI de vancomicina ≥ 1.5 µg/ml en BSASM, se realizaron distintos análisis multivariantes. La presencia de una CMI elevada de vancomicina elevada no se asoció a mayor mortalidad en el día 14 (OR: 0,31; IC 95% 0,08-1,29, p= 0,10) ni en el día 30 (OR: 0,48; IC 95% 0,16-1,44, p= 0,19), ajustando por las variables tratamiento empírico adecuado, índice APACHE II, origen de alto riesgo y tratamiento dirigido con cloxacilina IV. Éstas últimas resultaron ser las variables asociadas a mortalidad y/o posibles confusoras en los análisis estratificados. Respecto al total de la serie, presentar una CMI a vancomicina ≥ 1.5 µg/ml no se asoció a mayor mortalidad cruda en los días 14 (p= 0,11) y 30 (p= 0,48).

Tabla 14. Características microbiológicas y moleculares asociadas a mortalidad cruda en el día 14. Los datos se expresan como número de casos (porcentaje) excepto donde se especifica.

Variables	Fallecidos día 14	RR (IC95%)	P
CMI de vancomicina (SARM) CMI <1,5 µg/ml CMI ≥1,5 µg/ml	26/108 (24,1) 4/31 (12,9)	1,15 (0,96-1,37) Ref.	0,18
CMI devancomicina (SASM) CMI <1,5 µg/ml CMI ≥1,5 µg/ml	5/16 (31,3) 2/14 (14,3)	1,49 (0,79-2,81) Ref.	0,27
<i>agr</i> (SARM) Tipo I Tipo II	1/13 (7,7) 6/17 (35,3)	Ref. 1,79 (1,06-3,02)	0,07
<i>agr</i> (SASM) Tipo I Tipo II Tipo III Tipo IV	13/48 (27,1) 5/39 (12,8) 9/43 (20,9) 3/8 (37,5)	1,42 (0,98-2,05) Ref. 1,28 (0,81-2,03) 2,92 (0,87-9,83)	0,10 Ref. 0,33 0,09
Delta-hemolisina (SASM) No Sí	16/68 (23,5) 14/71 (19,7)	1,11 (0,76-1,64) Ref.	0,58
Delta hemolisina (SARM) No Sí	1/7 (14,3) 6/23 (26,1)	Ref. 1,15 (0,78-1,71)	0,51
CHIP (SARM) No Sí	2/10 (20) 5/20 (25)	Ref. 1,09 (0,62-1,91)	0,76
SEA (SARM) No Sí	6/25 (24) 1/5 (20)	1,03 (0,72-1,48) Ref.	0,84

CMI: concentración mínima inhibitoria. SEA: enterotoxina estafilocócica A.

CHIP: proteína inhibidora de la quimiotaxis. SASM: *S. aureus* sensible a meticilina.

Tabla 15. Características microbiológicas y moleculares asociadas a mortalidad cruda en el día 30. Los datos se expresan como número de casos (porcentaje) excepto donde se especifica.

Variables	Fallecidos día 30	RR (IC95%)	p
CMI de vancomicina (SASM) CMI <1.5 µg/ml CMI ≥1.5 µg/ml	34/108 (31,5) 7/31 (22,6)	1,09 (0,92-1,31) Ref.	0,34
CMI de vancomicina (SARM) CMI <1.5 µg/ml CMI ≥1.5 µg/ml	6/16 (37,5) 5/14 (35,7)	1,03 (0,52-2,06) Ref.	0,92
<i>agr</i> (SARM) Tipo I Tipo II	3/13 (23,1) 8/17 (47,1)	Ref. 1,53 (0,84-2,78)	0,17
<i>agr</i> (SASM) Tipo I Tipo II Tipo III Tipo IV	16/48 (33,3) 6/39 (15,4) 15/43 (34,9) 4/8 (50)	1,47 (1,03-2,10) Ref. 1,55 (1,06-2,28) 3,7 (1,11-12,24)	0,06 Ref. 0,04 0,03
Delta-hemolisina (SASM) No Sí	21/68 (30,9) 20/71 (28,8)	1,06 (0,74-1,53) Ref.	0,72
Delta-hemolisina (SARM) No Sí	3/7 (42,9) 8/23 (34,8)	1,29 (0,35-4,75) Ref.	0,69
CHIP (SARM) No Sí	4/10 (40) 7/20 (35)	1,15 (0,41-3,20) Ref.	0,79
SEA (SARM) No Sí	8/25 (32) 3/5 (60)	Ref. 2,59 (0,51-13,19)	0,23

CMI: concentración mínima inhibitoria. SEA: enterotoxina estafilocócica A. CHIP: proteína inhibidora de la quimiotaxis

La asociación de la CMI de vancomicina, el tipo de *agr* y el resto de factores de virulencia con la presentación en forma de sepsis grave ó *shock* se describen en la tabla 16.

Tabla 16. Características microbiológicas y factores de virulencia de las cepas de SARM asociados al desarrollo de sepsis grave o shock séptico

Variables	Sepsis grave/ shock séptico	RR (IC95%)	p
CMI a vancomicina CMI <1.5 µg/ml CMI ≥1.5 µg/ml	4/16 (25) 5/14 (35,7)	Ref. 1,29 (0,60-2,78)	0,52
Agr Tipo I Tipo II	4/13 (30,8) 5/17 (29,4)	1,03 (0,42-2,50) Ref.	0,93
Delta hemolisina No Sí	1/7 (14,3) 8/23 (34,8)	Ref. 1,24 (0,87-1,77)	0,30
CHIP No Sí	3/10 (30) 6/20 (30)	Ref. 1 (0,57-1,73)	1
SEA No Sí	6/25 (24) 3/5 (60)	Ref. 3,5 (0,69-17,50)	0,11

agr: *accessory gene regularor*. CHIP: factor inhibidor de quimiotaxis.
SEA: enterotoxina estafilocócica A.

Se estudiaron posibles asociaciones entre las características moleculares de las cepas de SARM y las características epidemiológicas y clínicas de los pacientes en los que fueron aislados. No detectamos ninguna de ellas con poder estadístico suficiente y relevancia clínica.

Las cepas de SARM con CMI a vancomicina $\geq 1,5$ µg/ml no presentaron ninguna característica molecular diferenciadora de forma significativa. Los pacientes en los que se aislaron estas cepas no presentaron de forma significativa mayor edad ($p= 0,61$), mayor comorbilidad (medida por el índice Charlson, $p= 0,79$), mayor frecuencia de origen del alto riesgo ($p= 0,46$), mayor frecuencia de sepsis grave o shock séptico ($p= 0,52$) ni mayor índice APACHE II ($p= 0,96$). En el análisis multivariante la CMI a vancomicina $\geq 1,5$ µg/ml en BSARM no se asoció a mayor mortalidad en el día 14 (OR: 0,47; IC95% 0,07-3,29, $p= 0,45$) ni en el día 30 (OR: 0,92; IC95% 0,20-4,20, $p= 0,91$), controlando por ingreso en UCI, origen de alto riesgo y Pitt score < 2 .

Se realizó estudio de la relación clonal mediante genotipado del primer aislamiento de cada paciente. En el caso de las cepas de SASM, los campos pulsantes obtenidos y su relación clonal determinada mediante algoritmo BURP, así como el grupo de *agr* se muestran en la figura 7. Se identificaron 14 clusters mediante ECP. Diecisiete aislados presentaron perfiles esporádicos (no relacionados con el resto utilizando un valor de corte de 80%, una optimización de 0,5% y una tolerancia de 1%) mientras que un aislado no fue tipable mediante esta técnica. Se identificaron 74 tipos de *spa*, siendo los más frecuentes el t012 (11,3%), el t002 (7,8%) y el t084 (4,9%). Seis cepas no fueron incluidas en el análisis de *spa* por poseer un número de repeticiones inferior a 5. Los aislamientos de SASM mostraron 4 tipos de *agr*: I (34,8%), II (28,3%), III (31,2%) y IV (5,8%). Una de las cepas no presentó un *agr* tipable.

Las cepas de SARM presentaron 6 clusters por ECP, tres de los cuales, A_R, B_R y C_R, agrupan al 90% de los aislados. A_R incluye aislados con *spa* t008, *agr* I y SCC*mec* IV, que se agrupan como *singleton* tras el análisis de los tipos de *spa* y que pertenecen al CC8. B_R está constituido por aislados con *spa* t3092, t148 y t9237, *agr* I y SCC*mec* IV, pertenecen al Spa-CC 3092 y su CC no pudo determinarse porque el sistema de tipado solo incluye líneas clonales dominantes. Finalmente, C_R engloba aislados que presentan *spa* t067, t002 y t1399, *agr* II, SCC*mec* IV, que se agrupan como Spa-CC067 y pertenecen al CC5. Tres cepas mostraron perfiles esporádicos (D_R, E_R y F_R). La figura 8 muestra las características genéticas de los pulsotipos encontrados. Se identificaron 9 tipos de *spa*, siendo los más frecuentes el t067 (43,3%) y el t008 (16,7%). Un aislado con perfil esporádico D_R presentó *spa* t067, *agr* II, SCC*mec* V, pertenece a Spa-CC067 y CC 5. Por último, los aislados con perfiles E_R y F_R presentan *agr* I y en ambos casos son definidos como *singleton*. El aislado con *spa* t7570 posee SCC*mec* V y pertenece al CC45. La cepa con *spa* t7266 tiene el SCC*mec* IV y pertenece al CC22.

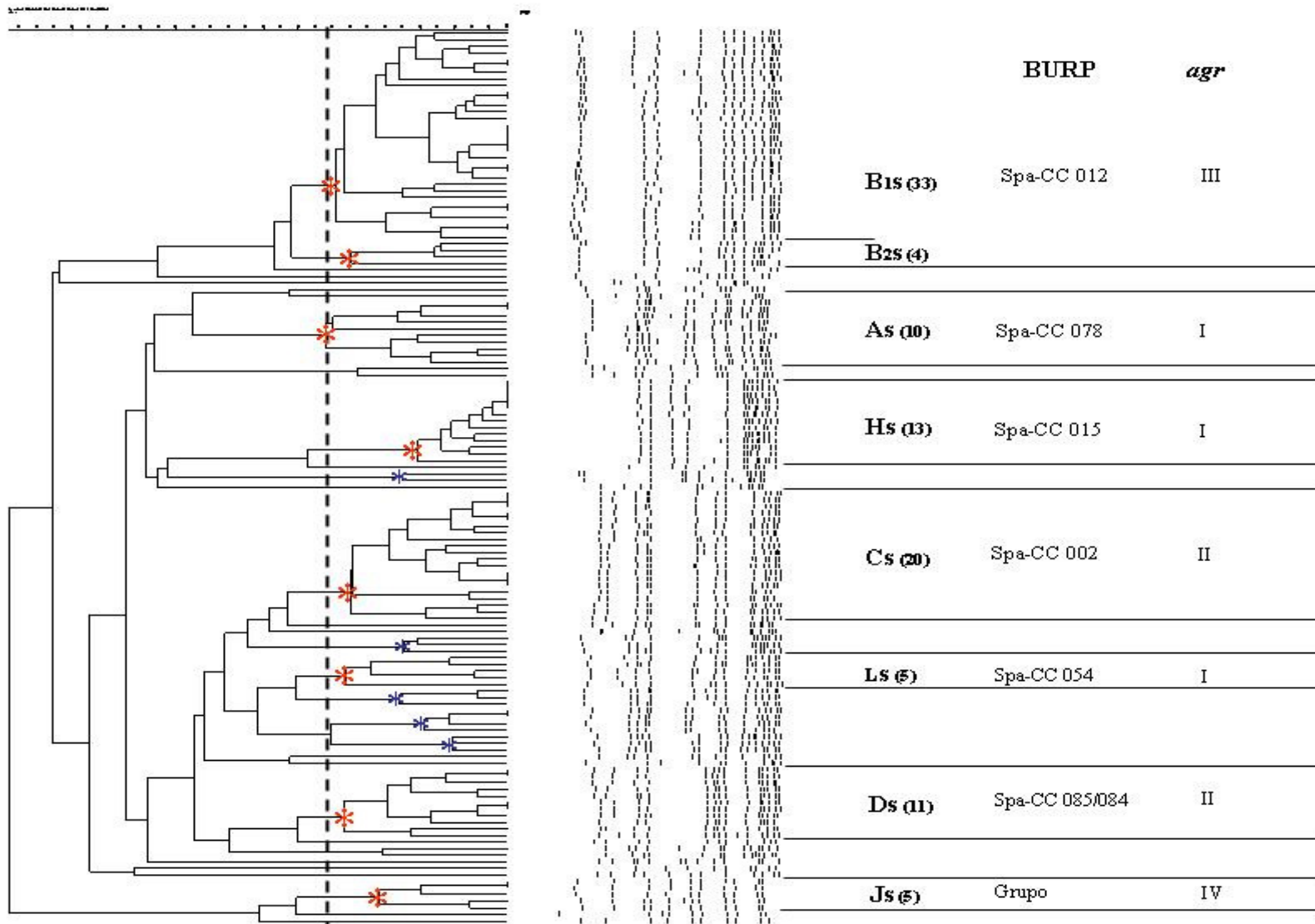


Figura 7. Pulsotipos de cepas SASM. : (*) pulsotipos mayoritarios. (*) pulsotipos minoritarios

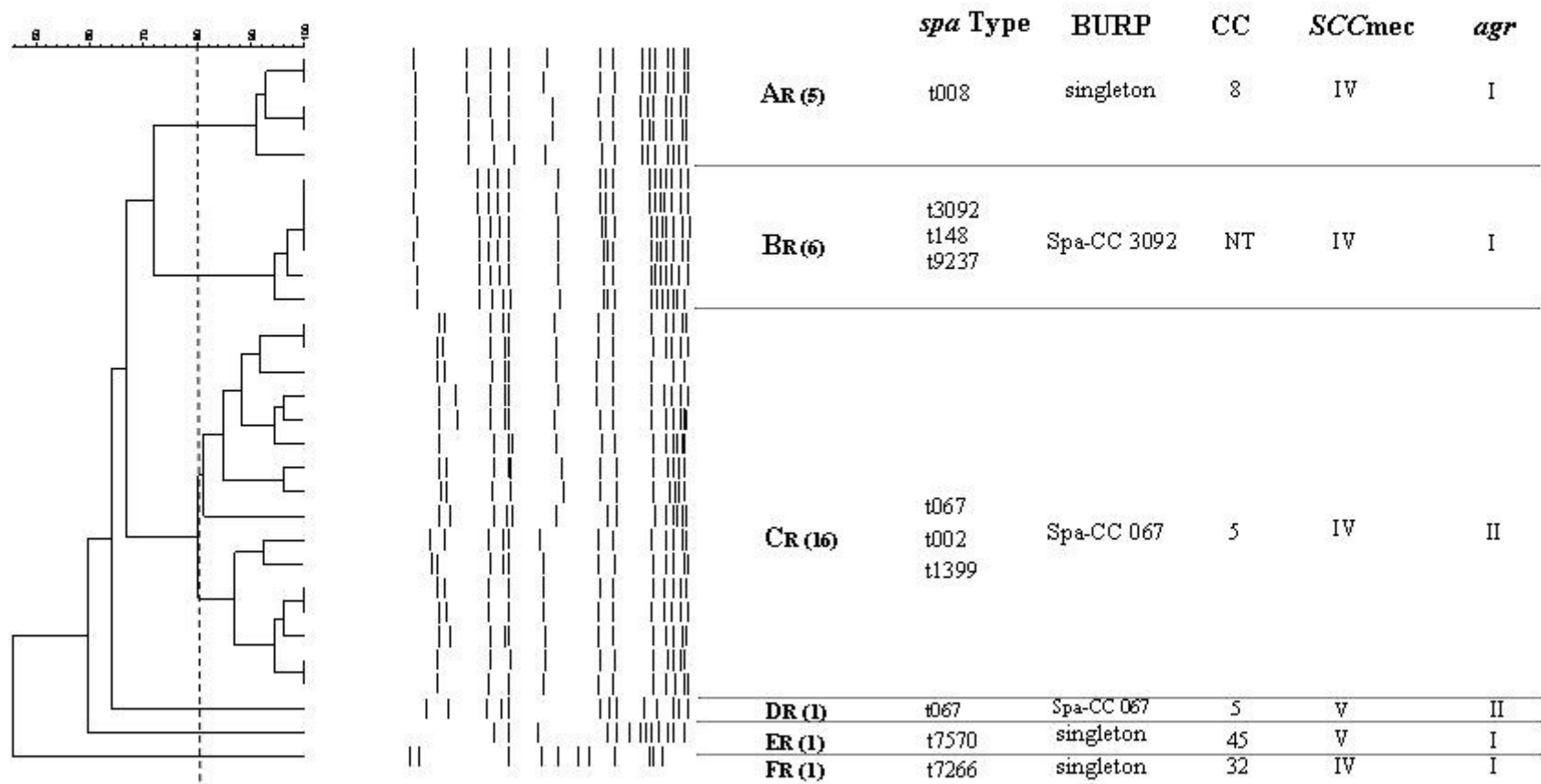


Figura 8. Pulsotipos de cepas SARM

10.2.- Evaluación del cumplimiento de los criterios de calidad en el manejo clínico de bacteriemia por *S. aureus*

Tal y como muestra el diagrama de flujo, el estudio se desarrolló entre los meses de abril de 2008 y mayo de 2011. La intervención clínica se inició en mayo de 2009. Se incluyeron un total de 156 bacteriemias, ya que se excluyeron 18 pacientes por haber fallecido en las primeras 48 horas de ingreso hospitalario o por haberse decidido una limitación de las opciones terapéuticas.

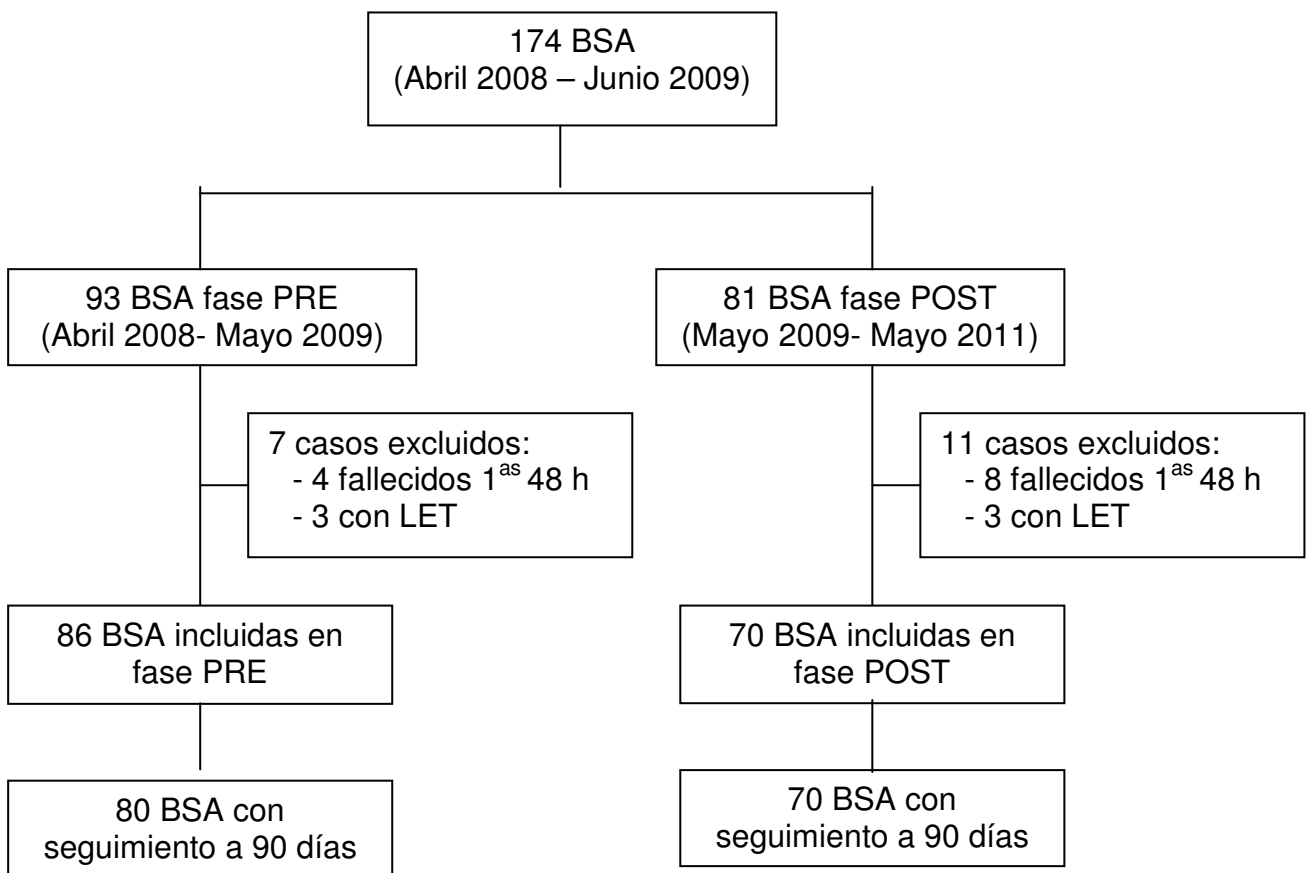


Figura 9. Diagrama de flujo del estudio de intervención clínica

Las características basales de los pacientes en ambos periodos diferían en el porcentaje de pacientes con insuficiencia cardiaca y neoplasias de cualquier origen y, por tanto, en el índice de Charlson (tabla 10).

Tabla 17. Características basales y predisponentes de los pacientes en ambas fases. Los datos se expresan como número de casos (porcentaje) excepto donde se especifica.

Variables	BSA n=156 (%)	PRE n=86 (%)	POST n=70 (%)	p
Edad mediana (RIQ)	67 (59-75)	67 (58-76)	66 (59-75)	0,34
Sexo femenino	62 (39,7)	30 (34,9)	32 (45,7)	0,20
Comorbilidad				
Diabetes mellitus	59 (37,8)	34 (39,5)	25 (35,7)	0,62
EPOC	27 (17,3)	15 (17,4)	12 (17,1)	0,96
Insuficiencia renal crónica	27 (17,3)	14 (16,3)	13 (18,6)	0,70
Insuficiencia cardiaca	21 (13,5)	16 (18,6)	5 (7,1)	0,03
Neoplasia	32 (20,5)	24 (27,9)	8 (11,4)	0,01
Hepatopatía crónica	20 (12,8)	13 (15,1)	7 (10)	0,34
Inmunodepresión	15 (9,6)	10 (11,6)	5 (7,1)	0,34
Trasplante	1 (0,6)	0 (0)	1 (1,4)	0,26
ADVP	5 (3,2)	4 (4,7)	1 (1,4)	0,25
Comorbilidad - Índice de Charlson ≥ 3	67/156 (42,9)	43 (64,2)	24 (35,8)	0,05
Pitt score > 2	40 (15,6)	21 (52,5)	19 (47,5)	0,69
APACHE II ≥ 10	70 (44,8)	47 (67,1)	23 (32,9)	0,006
Bacteriemia por SARM	27 (17,3)	17 (19,8)	10 (14,3)	0,36

BSA: bacteriemia por *S. aureus*. EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica.
ADVP: adictos a drogas por vía parenteral.

No hubo diferencias respecto a la gravedad clínica en el día previo a la bacteriemia entre los pacientes de ambas fases medida por el score de Pitt (tabla 17). Sin embargo, en concordancia con las diferencias en la patología subyacente, el índice APACHE II sí mostró diferencias significativas.

En cuanto al origen de la BSA, el catéter vascular y las infecciones de piel y partes blandas fueron más frecuentes en los casos incluidos en el segundo periodo (tabla 18).

Los casos incluidos en la segunda fase presentaron mayor frecuencia de presentación con sepsis grave y/o shock séptico y de ingreso en Unidades de Cuidados Intensivos, aunque sin diferencias estadísticamente significativas. No hubo diferencias en el porcentaje de SARM.

Tabla 18. Características de las bacteriemias respecto a su origen, gravedad y tratamiento empírico en ambas fases. Los datos se expresan como número de casos (porcentaje) excepto donde se especifica.

Variables	BSA n=156 (%)	PRE n=86 (%)	POST n=70 (%)	p
Adquisición nosocomial	97 (62,2)	50 (58,1)	47 (67,1)	0,24
Origen de la bacteriemia				
Catéter	70 (44,9)	29 (33,7)	41 (58,6)	0,002
Desconocido	25 (16)	14 (16,3)	11 (15,7)	0,92
Piel y PB	25 (16)	18 (20,9)	7 (10)	0,06
Respiratorio	11 (7,1)	8 (9,3)	3 (4,3)	0,22
Osteoarticular	11 (7,1)	8 (9,3)	3 (4,3)	0,22
Origen de alto riesgo*	20 (12,8)	13 (15,6)	7 (10)	0,34
Procedimientos invasivos previos	121 (77,6)	65 (75,6)	56 (80)	0,51
Desarrollo de sepsis grave/shock séptico	33 (21,2)	17 (19,8)	16 (22,9)	0,63
Ingreso en UCI	26 (16,7)	10 (11,6)	16 (22,9)	0,06
Tratamiento empírico adecuado	125 (80,1)	65 (75,6)	60 (85,7)	0,12

BSA: bacteriemia por *S. aureus*. PB: partes blandas. SARM: *S. aureus* resistente a metilina.

(*) Endocarditis, sistema nervioso central, abdominal y respiratorio. UCI: Unidades de Cuidados Intensivos

A continuación se procedió al análisis de la posible repercusión de la intervención clínica sobre la frecuencia de cumplimiento de los 5 criterios en estudio.

❖ **Criterio 1: Realización de hemocultivos de control entre las 48 y las 96 horas tras el inicio del tratamiento antimicrobiano activo**

Para el análisis del cumplimiento de este criterio se excluyeron los pacientes fallecidos en las primeras 96 horas tras el inicio del TAAC. De forma global, se realizó un hemocultivo de control al 69,7% (n= 106/152) de los casos. El cumplimiento de este parámetro fue significativamente mayor en el segundo periodo (ver tabla 19). Tan sólo en un caso (1,5%) correspondiente a la fase de intervención, el médico responsable del paciente no siguió las recomendaciones realizadas. En la tabla 19 se muestran el análisis univariante de la relación de distintas variables con la realización de hemocultivos de control; la intervención clínica fue la única variable asociada de forma significativa a una mayor realización de hemocultivos de control.

Tabla 19. Análisis univariante de las variables clínicas y microbiológicas asociadas a la realización de hemocultivos de control. Los datos se expresan como número de casos (porcentaje) excepto donde se especifica.

Variables manejo clínico	Hemocultivo de control (%)	RR (IC95%)	p
Edad			
< 60 años	32 (74,4)	1,26 (0,69-2,28)	0,43
≥ 60 años	74 (67,9)	Ref.	
APACHE II			
≤ 10	58 (69)	Ref.	0,83
> 10	48 (70,6)	1,04 (0,70-1,53)	
Servicio de ingreso			
Médico-quirúrgico	12/15 (80)	1,92 (0,57-6,44)	0,27
Médico	71/108 (65,7)	Ref.	Ref.
UCI	23/29 (79,3)	1,75 (0,77-3,99)	0,16
Adquisición bacteriemia			
Comunitaria	18/23 (78,3)	1,56 (0,61-3,95)	0,33
Nosocomial o RCS	88/129 (68,2)	Ref.	
Origen en catéter vascular			
No	57/84 (67,9)	Ref.	0,57
Sí	49/68 (72,1)	1,12 (0,75-1,67)	
Resistencia a metilina			
SASM	89/125 (71,2)	1,07 (0,90-1,27)	0,39
SARM	17/27 (63)	Ref.	
Evolución clínica a las 72 horas			
Desfavorable	55/85 (64,7)	0,76 (0,57-0,99)	0,06
Favorable	51/65 (58,7)	Ref.	
Sepsis grave o shock séptico			
No	85/122 (69,7)	Ref.	0,97
Sí	21/30 (70)	1,01 (0,50-2,03)	
Periodo			
Preintervención	49/86 (57)	Ref.	<0,001
Intervención activa	57/66 (86,4)	2,74 (1,49-5,07)	

RCS: relacionado con los cuidados sanitarios. UCI: Unidades de Cuidados Intensivos.

SASM: *S. aureus* sensible a metilina. SARM: *S. aureus* resistente a metilina.

NP: no procede.

Con el objetivo de confirmar la asociación entre la intervención y la realización de hemocultivos de control, llevamos a cabo un análisis multivariante controlando por todas las posibles variables confusoras identificadas a partir de los análisis univariantes y estratificados (tabla 20). Se puede apreciar como la intervención se asoció de manera independiente con la realización de los hemocultivos de control.

Tabla 20. Análisis multivariante del impacto de la intervención en la realización de hemocultivo de control.

	OR (IC95%)	p
Evolución clínica desfavorable*	1,98 (0,91-4.32)	0,09
Origen en catéter vascular	0,83 (0,37-1,82)	0,64
APACHE II	1,02 (0,95-1,09)	0,49
Intervención clínica	5,19 (2,11-12,65)	<0,001

(*) Evaluación clínica realizada a las 72 horas de la toma del hemocultivo

- ❖ **Criterio 2. Retirada de catéteres vasculares de forma precoz (antes de 72 horas) en los casos en que existiera de alta sospecha de ser el origen de la bacteriemia o en los casos en que se desconociera el origen de la misma.**

La retirada precoz del catéter vascular en las condiciones especificadas se llevó a cabo en el 90,6% (n= 75/85) del total de bacteriemias. En la fase previa a la intervención se retiró el 81,6% (n= 31/41) de los catéteres susceptibles, mientras que durante la intervención se retiró el 97,9% (n= 46/47). La intervención clínica se asoció a una mayor frecuencia de cumplimiento de este criterio (ver tabla 21). Las recomendaciones realizadas por el equipo de intervención clínica fueron llevadas a la práctica en el 100% de los casos durante la fase de intervención.

Para este criterio no se tuvo en cuenta a 5 pacientes con catéter venoso central permanente; en dos de ellos se llevó a cabo un manejo conservador. En la tabla 20 se analizan las variables asociadas al cumplimiento de este criterio.

Tabla 21. Análisis univariante de las variables clínicas y microbiológicas asociadas a la retirada del catéter vascular. Los datos se expresan como número de casos (porcentaje) excepto donde se especifica.

Variables manejo clínico	Retirada catéter (%)	RR (IC95%)	p
Edad			
< 60 años	17 (94,4)	1,76 (0,26-11,58)	0,52
≥ 60 años	60 (89,6)	Ref.	
APACHE II			
≤ 10	44 (93,6)	1,52 (0,61-3,8)	0,28
> 10	33 (86,8)	Ref.	
Servicio de ingreso			
Médico-quirúrgico	3/3 (100)	0,32 (0,03-3,13)	0,51
Médico	55/63 (87,3)	Ref.	Ref.
UCI	19/19 (100)	2,21 (0,33-14,70)	0,10
Adquisición bacteriemia			
Comunitaria	NP	NP	NP
Nosocomial o RCS			
Origen en catéter vascular			
No	NP	NP	NP
Sí			
Resistencia a metilina			
SASM	64/71 (90,1)	Ref.	0,75
SARM	13/14 (92,9)	1,35 (0,20-9,02)	
Bacteriemia persistente			
No	64/71 (90,1)	Ref.	0,75
Sí	13/14 (92,9)	1,43 (0,21-9,54)	
Evolución clínica a las 72 horas			
Favorable	47/52 (90,4)	Ref.	0,93
Desfavorable	30/33 (90,9)	1,03 (0,41-2,65)	
Sepsis grave o shock séptico			
No	61/69 (88,4)	Ref.	0,15
Sí	16/16 (100)	1,87 (0,28-12,48)	
Intervención clínica			
Preintervención	31/41 (81,6)	Ref.	0,01
Intervención activa	46/47 (97,9)	6,57 (1,00-42,96)	

RCS: relacionado con los cuidados sanitarios. UCI: Unidades de Cuidados Intensivos.

SASM: *S. aureus* sensible a metilina. SARM: *S. aureus* resistente a metilina.

NP: no procede.

El modelo multivariante (tabla 22) para la variable retirada de catéter mostró que la intervención clínica se asoció de forma independiente a un mayor cumplimiento controlando por las posibles variables confusoras identificadas a partir de los análisis univariantes y estratificados.

Tabla 22. Análisis multivariante del impacto de la intervención en la retirada del catéter vascular.

	OR (I C95%)	p
APACHE II	0,94 (0,83-1,07)	0,4
Intervención clínica	8,98 (1,02-78,75)	0,04

❖ **Criterio 3. Realización de ecocardiografía en pacientes con criterios clínicos de bacteriemia complicada**

Entre los 66 pacientes que cumplieron criterios de BC se realizó al menos una ecocardiografía transtorácica a 52 (78,9%) de ellos. Durante la intervención clínica, la realización de ecocardiografías en BC aumento un 8,4% aunque la diferencia no fue estadísticamente significativa (tabla 23). Las recomendaciones realizadas por los infectólogos fueron llevadas a cabo por los médicos responsables de los pacientes en la totalidad de los casos de la fase de intervención. Las variables que se asociaron a la realización de este criterio en el análisis univariante (tabla 23) fueron la edad, el índice APACHE II, el ingreso en UCI y el origen de la bacteriemia en catéter vascular.

Tabla 23. Análisis univariante de las variables clínicas y microbiológicas asociadas a la realización de ecocardiografía en BC. Los datos se expresan como número de casos (porcentaje) excepto donde se especifica.

Variables manejo clínico	Ecocordio en BC (%)	RR (IC95%)	p
Edad			
< 60 años	19 (90,5)	2,55 (0,67-9,69)	0,11
≥ 60 años	33 (73,3)	Ref.	
APACHE II			
≤ 10	30 (90,9)	2,69 (0,96-7,53)	0,016
> 10	22 (66,7)	Ref.	
Servicio de ingreso			
Médico-quirúrgico	7/8 (87,5)	2,6 (0,35-19,14)	0,31 Ref. 0,04
Médico	12/28 (70)	Ref.	
UCI	23/29 (79,3)	4,91 (0,71-33,50)	
Adquisición bacteriemia			
Comunitaria	11/11 (100)	3,17 (0,44-22,63)	0,06
Nosocomial o RCS	41/55 (66,7)	Ref.	
Origen en catéter vascular			
No	11/15 (73,3)	Ref.	0,01
Sí	66/70 (94,3)	1,71 (0,85-3,44)	
Resistencia a meticilina			
SASM	29/38 (76,3)	Ref.	0,22
SARM	5/5 (100)	1,47 (0,19-11,17)	
Evolución clínica a las 72 horas			
Favorable	12/18 (66,7)	Ref.	0,10
Desfavorable	21/24 (87,5)	1,9 (0,73-4,98)	
Sepsis grave o shock séptico			
No	24/30 (80)	1,05 (0,63-1,76)	0,82
Sí	10/13 (76,9)	Ref.	
Intervención clínica			
Preintervención	31/41 (75,6)	Ref.	0,41
Intervención activa	21/25 (84)	1,41 (0,57-3,44)	

RCS: relacionado con los cuidados sanitarios. UCI: Unidades de Cuidados Intensivos.

SASM: *S. aureus* sensible a meticilina. SARM: *S. aureus* resistente a meticilina

Aunque la intervención clínica se asoció a una mejora de la realización de ecocardiografías en BC, ésta no fue estadísticamente significativa en el análisis multivariante realizado (ver tabla 24).

Tabla 24. Análisis multivariante del impacto de la intervención en la realización de ecocardiografía en casos de bacteriemia complicada

	OR (I C95%)	P
APACHE II	0,79 (0,69-0,92)	0,002
Origen en catéter vascular	1,83 (0,41-8,06)	0,42
Ingreso en UCI	13,63 (1,10-167,40)	0,04
Intervención clínica	2,23 (0,39-12,63)	0,36

- ❖ **Criterio 4a: Utilización de cloxacilina IV a dosis mínima de 2 gramos cada 6 horas (o ajustadas a FG en caso de insuficiencia renal) en casos de cepas sensibles a meticilina y en pacientes no alérgicos (en pacientes en hemodiálisis, cefazolina 2 gramos tras cada sesión de hemodiálisis).**

Para el análisis del cumplimiento de este criterio excluimos los pacientes fallecidos en las primeras 72 horas. Dicho cumplimiento aumentó de forma significativa tras la intervención clínica. La tabla 25 muestra las variables asociadas a la utilización de cloxacilina iv en el análisis univariante teniendo en cuenta las condiciones especificadas. Las recomendaciones realizadas por el equipo de intervención clínica respecto a este criterio se cumplieron en todos los casos.

Tabla 25. Análisis univariante de las variables asociadas al tratamiento con cloxacilina IV en el caso de BSASM. Los datos se expresan como número de casos (porcentaje) excepto donde se especifica.

Variables manejo clínico	Cloxacilina en BSASM (%)	RR (IC95%)	p
Edad			
< 60 años	25 (78,1)	Ref.	0,33
≥ 60 años	82 (85,4)	1,14 (0,83-1,58)	
APACHE II			
≤ 10	63 (85,1)	1,12 (0,72-1,74)	0,58
> 10	44 (81,5)	Ref.	
Servicio de ingreso			
Médico-quirúrgico	11/12 (91,7)	2,33 (0,32-16,91)	0,37
Médico	69/85 (81,2)	Ref.	Ref.
UCI	27/31 (87,1)	1,40 (0,55-3,57)	0,45
Adquisición bacteriemia			
Comunitaria	19/24 (79,2)	Ref.	0,51
Nosocomial o RCS	88/104 (84,6)	1,07 (0,83-1,39)	
Origen en catéter vascular			
No	56/70 (80)	Ref.	0,22
Sí	51/58 (87,9)	1,42 (0,75-2,70)	
Bacteriemia complicada			
No	55/68 (80,9)	Ref.	0,37
Sí	52/60 (86,7)	1,27 (0,71-2,28)	
Bacteriemia persistente			
No	53/63 (84,1)	Ref.	0,11
Sí	25/26 (96,2)	3,52 (0,52-23,49)	
Evolución clínica a las 72 horas			
Favorable	57/71 (80,3)	Ref.	0,18
Desfavorable	49/55 (89,1)	1,69 (0,84-3,39)	
Sepsis grave o shock séptico			
No	83/102 (81,4)	Ref.	0,18
Sí	24/26 (92,3)	2,35 (0,60-9,21)	
Intervención clínica			
Preintervención	51/68 (75)	Ref.	0,005
Intervención activa	56/60 (93,3)	2,74 (1,11-6,76)	

RCS: Relacionada con los cuidados sanitarios

En el análisis multivariante realizado para verificar el efecto positivo de la intervención clínica sobre la mayor utilización de cloxacilina iv en bacteriemias por SASM, incluimos el índice APACHE II y el origen de la bacteriemia en catéter vascular que fueron las posibles variables confusoras identificadas a partir de los análisis univariantes y estratificados. El modelo muestra que la intervención se asoció de manera independiente con el aumento en el uso de cloxacilina IV (tabla 26).

Tabla 26. Análisis multivariante del impacto de la intervención en la utilización de cloxacilina en BSASM

	OR (I C95%)	p
APACHE II	0,99 (0,91-1,08)	0,94
Origen en catéter vascular	1,34 (0,47-3,75)	0,58
Intervención clínica	4,32 (1,30-14,35)	0,017

- ❖ **Criterio 4b. En los casos de BSARM tratados con vancomicina durante al menos 72 horas, medición de niveles plasmáticos valle de dicho fármaco entre las 72 y las 96 horas del inicio del tratamiento y. realizar ajuste de dosis posterior conforme a los resultados para conseguir niveles plasmáticos valle objetivo.**

Para el análisis de este criterio excluimos los pacientes que fallecieron antes de las primeras 96 horas y aquellos que estaban en hemodiálisis. Diecisiete pacientes fueron tratados en total con vancomicina durante más de 72 horas. La intervención clínica supuso una mejora en la frecuencia de determinación de niveles plasmáticos de este antibiótico aunque de forma no significativa. En dos casos, el médico responsable del paciente no siguió las recomendaciones realizadas por los infectólogos.

Debido a que este criterio de manejo clínico se pudo aplicar a un bajo número de casos por distintos motivos, no procede realizar ningún análisis estadístico adicional.

- ❖ **Criterio 5. Mantenimiento del tratamiento antibiótico activo según antibiograma al menos 14 días en casos de bacteriemia no complicada y al menos 28 días de tratamiento con antibióticos apropiados en casos de BC y endocarditis.**

Para valorar el cumplimiento de este criterio de manejo clínico se excluyeron los pacientes que fallecieron antes del día 10 en el caso de bacteriemias no complicadas y antes del día 28 en el caso de las complicadas. Globalmente el 73,1%

de las bacteriemias fueron tratadas con un antibiótico activo durante el mínimo de días establecidos acorde a la complejidad de cada caso. La intervención clínica supuso una mejora en la frecuencia de duración adecuada de tratamiento del 34,6% con una diferencia estadísticamente significativa (tabla 27). Tan sólo en un caso no se siguieron las recomendaciones realizadas por el infectólogo.

En el análisis multivariante se incluyeron las posibles variables confusoras identificadas a partir de los análisis univariantes y estratificados (tabla 27). De este modo el análisis multivariante mostró una asociación estadísticamente significativa entre la puesta en marcha de la intervención clínica y la mejora en la frecuencia de bacteriemias tratadas durante el tiempo correcto (tabla 28).

Tabla 27. Análisis univariante de las variables asociadas a duración adecuada del tratamiento acorde a la complejidad de la bacteriemia. Los datos se expresan como número de casos (porcentaje) excepto donde se especifica.

Variables manejo clínico	Duración de tratamiento adecuada (%)	RR (IC95%)	p
Edad			
< 60 años	32 (80)	1,64 (0,85-3,17)	0,23
≥ 60 años	63 (70)	Ref.	
APACHE II			
≤ 10	63 (79,7)	1,45 (0,98-2,13)	0,03
> 10	32 (62,7)	Ref.	
Servicio de ingreso			
Médico-quirúrgicos	11/14 (78,6)	1,37 (0,41-4,59)	0,59
Médicos	69/96 (71,9)	Ref.	Ref.
UCI	15/20 (75)	1,14 (0,45-2,88)	0,77
Adquisición bacteriemia			
Comunitaria	13/21 (61,9)	Ref.	0,20
Nosocomial o RCS	82/109 (75,2)	1,11 (0,91-1,36)	
Origen en catéter vascular			
No	46/65 (70,8)	Ref.	0,55
Sí	49/65 (75,4)	1,12 (0,74-1,70)	
Resistencia a meticilina			
SASM	78/108 (72,2)	Ref.	0,62
SARM	17/22 (77,3)	1,25 (0,49-3,14)	
Bacteriemia complicada			
No	69/75 (92)	1,58 (1,08-2,32)	<0,001
Sí	26/55 (47,3)	Ref.	
Evolución clínica a las 72 horas			
Favorable	55/77 (71,4)	Ref.	0,61
Desfavorable	40/53 (75,5)	1,00 (0,62-1,61)	
Sepsis grave o shock séptico			
No	86/114 (75,4)	1,13 (0,94-1,35)	0,10
Sí	9/16 (56,3)	Ref.	
Intervención clínica			
Preintervención	40/70 (57,1)	Ref.	<0,001
Intervención activa	55/60 (91,7)	4,05 (1,76-9,28)	

RCS: Relacionada con los cuidados sanitarios. UCI: Unidades de Cuidados Intensivos.

SASM: *S. aureus* sensible a meticilina. SARM: *S. aureus* resistente a meticilina

Tabla 28. Análisis multivariante del impacto de la intervención en la duración adecuada de tratamiento acorde a complejidad clínica

	OR (I C95%)	p
APACHE II	0,97 (0,89-1,06)	0,55
Bacteriemia complicada	0,08 (0,2-0,24)	<0,001
Origen en catéter vascular	1,69 (0,59-4,85)	0,32
Intervención clínica	7,92 (2,28-26,30)	0,001

En la tabla 29 y en la figura 10 se resume la frecuencia global de cumplimiento de todos los criterios analizados, así como la correspondiente a ambos periodos de los que consta el estudio.

Tabla 29. Resumen de la adherencia a los estándares de manejo clínico e impacto de la intervención. Los datos se expresan como porcentajes.

Variables manejo clínico	BSA	PRE	POST	RR (IC95%)	OR (IC95%)
Hemocultivo de control	69,7	57	86,4	2,74 (1,49-5,06)	5,19 (2,11-12,65)
Retirada catéter vascular	90,6	81,6	97,9	6,57 (1,00-42,96)	8,98 (1,02-78,75)
Ecocardiografía BC	78,9	75,6	84	1,41 (0,57-3,44)	2,23 (0,39-12,63)
Cloxacilina en BSASM	85,2	75	93,3	2,74 (1,11-6,76)	4,32 (1,30-14,35)
Niveles plasmáticos vancomicina	41,2	38,5	50	1,42 (0,25-7,86)	NR
Duración adecuada de TAAC	73,1	57,1	91,7	4,05 (1,76-9,28)	7,92 (2,28-26,30)

BC: bacteriemia complicada. BSASM: bacteriemia por *S. aureus* sensible a meticilina.

TAAC: tratamiento antimicrobiano activo. NR: no realizado.

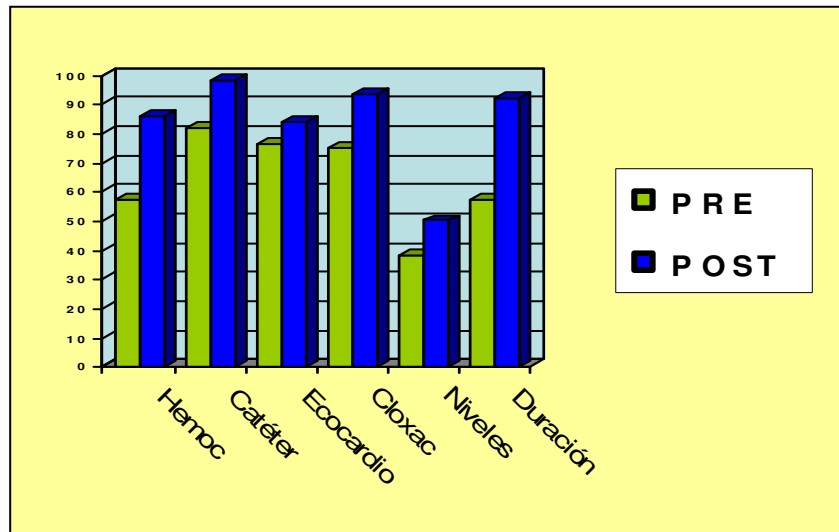


Figura 10. Porcentajes de cumplimiento de las distintas variables clínicas analizadas en ambas fases.

b. Evaluación del impacto de la intervención en el pronóstico y/o recidivas de la bacteriemia por *S. aureus*.

En la tabla 30 se muestra el análisis crudo de la intervención clínica sobre otras variables resultado, como la duración de la bacteriemia, estancia, recidivas y mortalidad.

La mortalidad en el día 14 desde el inicio de la bacteriemia fue significativamente menor en el grupo en el que se llevó a cabo la intervención clínica (22,1% versus 10%, $p= 0,04$); también la mortalidad en el día 30 fue menor en el segundo periodo, aunque en este caso la diferencia no fue estadísticamente significativa (tabla 30). Las curvas de supervivencia hasta el día 14 antes y después de la intervención clínica sí mostraron diferencias significativas (test de log rank: $p= 0,04$). La figura 11 muestra las curvas de supervivencia para ambos periodos hasta el día 30.

Finalmente, realizamos análisis multivariantes para evaluar el impacto de la intervención en la mortalidad a los 14 y 30 días, controlando por potenciales variables confusoras identificadas en los análisis univariantes y estratificados. Los

modelos se muestran en las tablas 31 y 32. Se puede observar que la intervención se asoció de manera independiente a una menor mortalidad tanto en el día 14 como 30 tras el inicio de la bacteriemia.

Tabla 30. Repercusión de la intervención clínica sobre la evolución clínica. Los datos se expresan como número de casos (porcentaje) excepto donde se especifica.

Variables manejo clínico	BSA (%)	PRE (%)	POST (%)	RR (IC95%)	p
Evolución desfavorable a las 72 h	68/156 (43,6)	35/86 (40,7)	33/70 (47,1)	1,15 (0,81-1,63)	0,34
Bacteriemia persistente	29/106 (27,4)	16/49 (32,7)	13/57 (22,8)	0,78 (0,50-1,22)	0,25
Bacteriemia complicada	72/156 (46,2)	46/86 (53,5)	26/70 (37,1)	0,68 (0,47-0,99)	0,04
Sepsis grave o shock séptico	33/156 (21,2)	17/86 (19,8)	16/70 (22,9)	1,10 (0,73-1,65)	0,63
Fracaso terapéutico	54/156 (34,6)	34/86 (39,5)	20/70 (28,6)	0,75 (0,51-1,13)	0,15
Recidivas a 90 días	3/156 (1,9)	1/86 (1,2)	2/70 (2,9)	1,5 (0,66-4,40)	0,44
Mediana de días de ingreso (RIQ)	22 (15-37)	21 (15-38)	25 (18-36)	NP	0,38
Mediana de días desde inicio bacteriemia al alta (RIQ)	17 (11-26)	16 (9-29)	18 (13-26)	NP	0,27
Mediana de días de bacteriemia (RIQ)	5 (4-8)	6 (4-9)	5 (3-6)	NP	0,002
Mortalidad cruda día 14	26/156 (16,7)	19/86 (22,1)	7/70 (10)	0,71 (0,53-0,94)	0,04
Mortalidad cruda día 30	38/156 (24,4)	25/86 (29,1)	13/70 (18,6)	0,78 (0,59-1,05)	0,13

NP: no procede

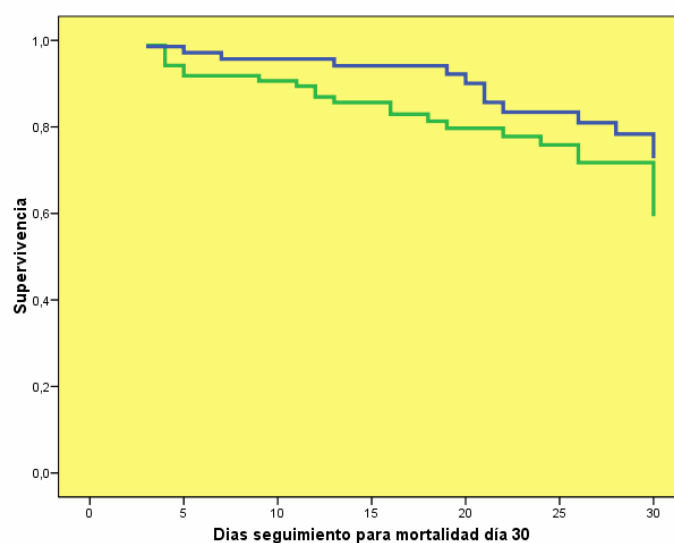


Figura 11. Curvas de supervivencia a 30 días para los pacientes de ambos periodos (verde=PRE; azul=POST)

Tabla 31. Análisis multivariante del impacto de la intervención sobre la mortalidad mortalidad cruda en el día 14

	OR (I C95%)	p
Edad > 60 años	4,19 (1,06-16,52)	0,04
Pitt score >2	4,63 (1,55-13,85)	0,006
Ingreso en UCI	2,81 (0,94-8,34)	0,06
Origen de alto riesgo*	5,96 (1,87-18,98)	0,003
Intervención clínica	0,23 (0,07-0,75)	0,015

(*) Endocarditis, sistema nervioso central, abdominal y respiratorio.

Tabla 32. Análisis multivariante del impacto de la intervención sobre la mortalidad cruda en el día 30

	OR (I C95%)	p
Edad > 60 años	4,31 (1,34-13,85)	0,01
Pitt score >2	2,40 (0,94-6,13)	0,06
Ingreso en UCI	3,77 (1,47-9,62)	0,005
Origen de alto riesgo*	3,81 (1,27-11,44)	0,01
Intervención clínica	0,39 (0,16-0,96)	0,04

(*) Endocarditis, sistema nervioso central, abdominal y respiratorio.

XI. DISCUSIÓN

11.1. Descripción de la epidemiología clínica, microbiológica y molecular de la bacteriemia por *S. aureus*. Características clínicas y pronósticas

Staphylococcus aureus es uno de los patógenos clásicos de mayor relevancia epidemiológica y clínica. A pesar de los numerosos estudios realizados en las últimas décadas, continúan existiendo múltiples incógnitas acerca de su patogenia y su mejor tratamiento, entre otros muchos aspectos. La constante evolución de los clones predominantes y los cambios producidos en su perfil de sensibilidad obligan a actualizar los estudios epidemiológicos y clínicos. Así, aunque se ha publicado previamente algunas series epidemiológicas en nuestro país, son muy escasas las que relacionan datos epidemiológicos y clínicos completos con las características moleculares de las cepas aisladas. Conocer estos datos nos permite entender la situación actual de *S. aureus* en nuestro hospital y compararla con la existente en otras áreas. Dilucidar la posible relación existente entre las características microbiológicas y moleculares de este patógeno con su comportamiento en la clínica podría tener implicaciones de gran trascendencia.

En nuestro estudio, la gran mayoría de los pacientes se encontraban ingresados en el Servicio de Medicina Interna. Este hecho es consecuencia directa de las características clínicas de los pacientes y de la organización de nuestro Centro. Prácticamente un tercio de las camas de servicios médicos están asignadas este Servicio y como ocurre en muchos otros hospitales nacionales, el tipo de paciente que ingresa en este servicio suele ser de edad avanzada, presentar una comorbilidad considerable y frecuentemente tener antecedentes de un ingreso hospitalario previo o proceder de residencias y centros de larga estancia, lo que suponen condiciones de riesgo para la BSA.

En nuestra cohorte, el 84,5% de las bacteriemias tuvo una adquisición nosocomial o en relación con los cuidados sanitarios, sin que se asociase la adquisición comunitaria a una mayor mortalidad intrahospitalaria. En nuestra serie

no registramos ninguna BSARM de origen verdaderamente comunitario. Este dato concuerda con el de estudios previos como el realizado por Millán *et al.* en 2003 en 59 hospitales españoles [155] o el publicado por Cháves *et al.* [48] en el hospital 12 de Octubre en 2005, e indica que las cepas de SARM-AC son aún poco frecuentes en España. En las series descritas en nuestro país, habitualmente se describen en personas inmigrantes de países de América del Sur [92, 93].

En cuanto a las bacteriemias nosocomiales, algo más de la mitad de los casos se produjeron en los servicios de Medicina Interna y las Unidades de Cuidados Intensivos. Ello es debido a que en ellos concurren tres circunstancias de relevancia: una elevada comorbilidad y gravedad clínica de los pacientes así como una elevada utilización de técnicas invasivas diagnósticas y terapéuticas. Llama la atención la baja frecuencia de casos de adquisición nosocomial registrada en el servicio de Nefrología, pero este hecho probablemente es debido a que en este Servicio existe un programa activo de prevención de la BSA dirigido a los pacientes en hemodiálisis y a que, además, algunos pacientes con BSA no llegaron a ingresar en el hospital, siendo manejados en las unidades de hemodiálisis.

En concordancia con otras series publicadas en hospitales desarrollados [236, 237], casi la mitad de los casos presentaron una bacteriemia originada en un catéter vascular, lo cual está en relación con la generalización del uso de los mismos en todos los servicios hospitalarios [238]. El 87% de los pacientes con bacteriemia de adquisición nosocomial o en relación con los cuidados sanitarios eran portadores de al menos un catéter periférico. La bacteriemia relacionada con una infección de catéter vascular aumenta los costes de estancia hospitalaria y se acompaña de una serie de complicaciones que pueden ser muy importantes en el caso de *S. aureus*. En un estudio reciente español, la bacteriemia por catéter producida por organismos gram positivos duplicó los costes del ingreso hospitalario respecto a los pacientes sin bacteriemia (RR: 2,09, IC 95% 1,96-2,22, $p < 0,001$) [237]. En otro estudio también nacional publicado por Pujol *et al.* [55] los pacientes con bacteriemia por *S. aureus* asociada a catéter periférico presentaron mayor frecuencia de bacteriemia complicada (17 % vs. 0%, $p = 0,01$) y mayor mortalidad asociada (19,5% vs. 0%, $p = 0,01$) que los pacientes que presentaron bacteriemias del mismo origen por otros patógenos; este estudio contribuyó a resaltar la importancia de la BSA asociada a catéter periférico, un hecho más frecuente de lo que probablemente se había considerado con anterioridad. Las bacteriemias de

origen desconocido siguieron en frecuencia a las asociadas a catéter, lo cual tiene gran relevancia debido a que éstas se han asociado en varias series a mayor frecuencia de metástasis sépticas y endocarditis [165-168].

En cuanto a la frecuencia con que la BSA es causada por cepas de SARM, la prevalencia en Europa es heterogénea según los últimos datos del EARSS (2010), con tasas que van desde menos del 1% en países como Noruega o Suecia hasta superiores al 50% como ocurre en Portugal [239]. En estos últimos registros, España (junto a países como Italia) presenta una tasa comprendidas entre el 25 y el 50%. Aunque este estudio no estaba diseñado con el objetivo de valorar la incidencia de la BSARM (dado que los paciente que no requerían ingreso, entre otros, no se incluyeron, y estos casos fueron mayoritariamente debidos a cepas SASM), la incidencia media de casos registrada en nuestro hospital durante la realización del estudio (16,9%) fue menor que la encontrada en el EARSS y que la media (29,2%) descrita por Cuevas *et al.* en 2006 en 145 hospitales españoles [81]. La incidencia permaneció relativamente estable durante nuestro periodo de estudio. Clásicamente la BSARM (sobre todo las cepas relacionadas con los cuidados sanitarios) se ha asociado a pacientes con mayor comorbilidad y edad [97, 240-242], hecho que se ha utilizado en algunos estudios para justificar su mayor mortalidad asociada. En nuestra serie los pacientes con BSASM y BSARM no presentaron diferencias significativas respecto a su edad o comorbilidad asociada, excepto por la mayor frecuencia de diabetes mellitus en el segundo grupo. Este hecho tiene importancia porque la diabetes mellitus se ha asociado previamente a mayor frecuencia de complicaciones hematógenas en pacientes con BSARM [177]. Igualmente, los índices que miden la gravedad de la patología subyacente no mostraron diferencias.

En nuestra serie 3 de los pacientes en los que se había objetivado al ingreso colonización por *S. aureus* resistente a meticilina presentaron posteriormente una bacteriemia nosocomial por dicho patógeno. Es conocido que la colonización previa por SARM es un factor de riesgo para desarrollar una bacteriemia por este patógeno [242]. No podemos estimar la incidencia de pacientes colonizados debido a que el programa de vigilancia activa desarrollado en nuestro hospital para el control de SARM sólo incluye a pacientes seleccionados [25]; actualmente se realiza cribado de portadores en pacientes en hemodiálisis, aquellos procedentes de otros centros

sanitarios, al ingreso en UCI, aquellos que van a someterse a cirugía cardiovascular electiva, a los compañeros de habitación de un paciente con SARM, y a los pacientes que van a trasladarse al Hospital de San Lázaro (centro de media y larga estancia de nuestra área sanitaria). Curiosamente, 3 pacientes colonizados por SARM desarrollaron una bacteriemia por SARM. No disponemos de datos acerca de si se llevó a cabo la desconcolización posterior de los mismos.

La frecuencia de pacientes con BSARM fue significativamente mayor en aquellos procedentes de residencias. Este hecho es consecuencia de otros dos: 1) las residencias y centros de larga estancia pueden ser reservorios importantes de SARM [243-245], y 2) el riesgo de presentar una bacteriemia por *S. aureus* (tanto MS como MR) es mayor en pacientes colonizados [158]. En un estudio reciente llevado a cabo en residencias de larga estancia de nuestra ciudad, la frecuencia de pacientes portadores de SARM y SARM fue de 10,6% y 9% respecto a 744 individuos testados, respectivamente [243]. En dicho estudio, la toma reciente de antibióticos, un ingreso hospitalario en los últimos tres meses, una elevada comorbilidad (medida por el índice de Charlson) y haber sido identificado previamente como portador de SARM fueron las variables asociadas a la colonización.

En la actualidad, *S. aureus* es la primera causa de EI, tanto en válvula nativa como en pacientes con dispositivos intravasculares (válvulas protésicas, marcapasos y desfibriladores) [74]. La BSARM se asocia a endocarditis con menor frecuencia que la BSARM [246]. SARM causa principalmente endocarditis protésicas y nosocomiales, aunque se ha descrito también como causa de endocarditis sobre válvula nativa y adquisición comunitaria en usuarios de drogas por vía parenteral [196, 214]. En nuestra cohorte, el 6% de los pacientes con BSA fueron diagnosticados de EI; aunque la frecuencia fue superior en el caso de SARM, las diferencias no fueron significativas dado el bajo número de casos.

En dos metaanálisis publicados, la mortalidad de la BSARM fue significativamente mayor que la de la BSARM [215, 247]; el segundo de estos estudios encontró mayor mortalidad también cuando se analizaban subgrupos diversos y en los estudios que controlaron el sesgo de confusión causado por la mayor comorbilidad de los pacientes con SARM. La mayor mortalidad por SARM podría explicarse, entonces, o bien por una diferencia en virulencia de las cepas de SARM respecto de las de SARM (que en cepas de SARM relacionadas con los

cuidados sanitarios no se ha encontrado) o bien porque los pacientes con SARM recibieran un tratamiento menos eficaz (bien empírico o bien dirigido, o ambos). El tratamiento empírico adecuado se ha demostrado relevante en la supervivencia de los pacientes con BSARM también en un estudio español [248] y en un metaanálisis [249]. El hecho de que en nuestro estudio no encontráramos mayor mortalidad en los casos de SARM puede deberse principalmente al pequeño tamaño muestral. No puede descartarse que el programa de atención a pacientes con BSA instaurado mucho antes que la intervención que se evalúa en este estudio haya tenido un impacto incluso mayor en los pacientes con BSARM.

Respecto al tratamiento empírico, es necesario destacar dos resultados de relevancia. En primer lugar el elevado número de casos de BSASM (9.4%) que no recibieron ningún tratamiento hasta conocerse la positividad del hemocultivo. Este grupo de pacientes no se caracterizaron por presentar una bacteriemia de bajo riesgo, menor comorbilidad o menor gravedad clínica respecto a los que recibieron un tratamiento adecuado, por lo que en principio esta forma de proceder solo puede explicarse por una baja sospecha de bacteriemia por parte de los médicos que atendieron al paciente cuando se extrajeron los hemocultivos. El segundo aspecto a destacar es la elevada frecuencia de tratamientos empíricos no activos en pacientes con BSARM (75,8%). Aunque el dato es de gran trascendencia, el porcentaje es muy similar (76,5%) al publicado en series previas multicéntricas de nuestro país [155]. Las posibles justificaciones para esta elevada tasa de tratamientos inactivos pueden ser el limitado número de antibióticos activos frente a SARM y la menor sospecha dada la escasa frecuencia de infecciones por SARM en nuestro centro respecto a otros debido a su menor frecuencia, o a países como EEUU, donde es habitual el empleo de vancomicina como tratamiento empírico de múltiples infecciones [250]. En cualquier caso, la evolución clínica de los pacientes en relación a la sensibilidad a meticilina no fue diferente en todos los parámetros analizados.

No existen unos criterios de bacteriemia complicada universalmente aceptados. Es evidente que deben considerarse como tales aquellas BSA en las que se diagnostica EI, en la que aparecen metástasis sépticas, o en las que se produce una infección de un dispositivo permanente o prótesis, y estos criterios se incluyeron en nuestra definición. Además, incluimos como criterio la existencia de

hemocultivo de control positivo a las 48-96 horas de haberse iniciado el tratamiento activo, dado que incluye la existencia de bacteriemia persistente y que es un predictor fiable de complicaciones en distintos estudios [180, 251], la no retirada precoz de un catéter u otro dispositivo infectado [186-191], y la BSA en pacientes en hemodiálisis [177, 222-224].

Las variables asociadas a la mortalidad en los días 14 y 30 en el análisis univariante del total de pacientes de la cohorte fueron la edad > 60 años (sólo en el día 30), el origen respiratorio, el origen desconocido, el origen en piel y partes blandas (sólo para la mortalidad en el día 30), el ingreso en UCI, una puntuación mayor o igual a 10 en el índice APACHE II y en el *score* de Pitt >2. Asimismo, fueron protectores en dicho análisis multivariante el origen en catéter vascular y estar ingresado en un servicio médico. Este análisis solo tiene una intención descriptiva, dado que posteriormente desarrollamos el análisis considerando la intervención en los pacientes de la cohorte seleccionados para ello. Las variables encontradas son las esperadas. Tal y como ocurre en infecciones por otros patógenos y en concreto con *S. aureus*, el origen en catéter vascular se asoció a un mejor pronóstico, lo que probablemente se debe a la posibilidad de eliminar el foco de la bacteriemia de forma rápida, simple y eficaz contrariamente a lo que ocurre con otros orígenes, como el respiratorio [253, 254], en el que además muchos antimicrobianos tienen más dificultad en alcanzar concentraciones adecuadas. Varios estudios han asociado la existencia de un foco desconocido a un peor pronóstico como consecuencia de asociarse con una mayor proporción de metástasis sépticas y endocarditis [165-168]. En nuestra serie no obtuvimos dicha asociación, aunque nuevamente nos resultó difícil obtener conclusiones al respecto debido al escaso número de EI y recidivas.

Recientemente dos estudios [144, 255] han encontrado una asociación entre CMI elevadas ($\geq 1.5 \mu\text{g/ml}$) de vancomicina en bacteriemias por SASM y curso complicado ó peor pronóstico. Aún se desconoce con exactitud la fisiopatología sobre la que se sustentaría esta posible asociación, pero de confirmarse indicaría que no dependería del propio tratamiento con vancomicina, como ocurre en el caso de SARM [144], sino de determinadas características de estas cepas. Nuestra serie presentó una frecuencia muy similar de cepas de SASM con CMI de vancomicina $\geq 1.5 \mu\text{g/ml}$ a la descrita en la serie de Aguado *et al.* [256]. Sin embargo en nuestro

caso, la presencia de valores de CMI elevados a vancomicina no se asoció mayor mortalidad. Igualmente, en contra de lo publicado por Soriano *et al.* [206] esta característica microbiológica tampoco se asoció a mayor mortalidad en el caso de las cepas de SARM. Aunque este artículo suscitó gran controversia [256, 257] y existen series que cuestionan dicha hipótesis [91, 258, 259], un metaanálisis reciente concluye que la CMI elevada de vancomicina (dentro del rango considerado actualmente como sensible) se asocia de forma significativa con mayor mortalidad (OR: 1,64; IC 95% 1,14-2,37, $p= 0,01$) independientemente del origen de la infección, tras analizar 22 estudios sobre dicha temática [257]. Es evidente que nuestra serie no puede resolver esta controversia debido al limitado número de casos, dado que no era este un objetivo de nuestro estudio.

Los patrones de resistencia en las cepas de SARM encontrados concuerdan sin diferencias de relevancia con los descritos en el estudio transversal publicado por Vindel *et al.* [260] en 2009 en 145 hospitales españoles. Respecto al impacto clínico de los factores de virulencia estudiados en estos aislados, sólo el *agr* tipo II se asoció a mayor mortalidad en el día 14 (en el límite de la significación estadística). De nuevo, nuestra capacidad para obtener conclusiones de estos resultados es limitada debido al escaso número de cepas de SARM presentes en nuestra serie. El *agr* es un operón de genes que coordina la expresión de determinadas vías metabólicas y la expresión de factores de virulencia aunque sus funciones continúan en estudio [261, 262]. El *agr* tipo II ya se ha asociado a mayor mortalidad en bacteriemias por SARM previamente [263]. Curiosamente, en el caso de las cepas sensibles a meticilina, la presencia de una *agr* tipo III y IV se asociaron a mayor mortalidad en el día 30 respecto a la presencia de *agr* tipo II. Apenas existen datos en la literatura acerca de la relevancia del tipo de *agr* en cepas SARM, lo que dificulta valorar la trascendencia de estos resultados. La presencia de delta hemolisina no se asoció a mayor mortalidad en el total de las bacteriemias ni en el estudio realizado en función de la sensibilidad a meticilina, tal y como se ha descrito en la literatura [263]. Debido a que ninguna cepa de SARM fue de adquisición comunitaria, no pudimos valorar posibles diferencias con las cepas hospitalarias respecto a la frecuencia de *agr* no funcional, tal y como se ha descrito [264, 265]. En el caso de las cepas de SARM, la presencia de CHIP o SEA tampoco se asoció de forma significativa a mayor mortalidad en los periodos estudiados. Aún con las limitaciones explicadas, ninguno de los factores de virulencia estudiados se asoció

de forma significativa a mayor frecuencia de presentación como sepsis grave o *shock* séptico. Ninguna de las cepas de SARM y sólo 4 de las de SASM presentaron positividad para la LPV. Debido a esta baja frecuencia no fue posible caracterizar sus características clínicas o valorar su potencial efecto pronóstico.

11.2.- Evaluación del cumplimiento de los criterios de calidad en el manejo clínico de bacteriemia por *S. aureus*

La elevada morbimortalidad a la que se asocian las infecciones invasivas por *S. aureus* en general y la bacteriemia en particular ha hecho necesario estudiar e intentar optimizar su manejo clínico con el objetivo de mejorar su pronóstico. Son numerosos los estudios que avalan el hecho de que el manejo clínico adecuado de la BSA tiene repercusión su pronóstico a corto y medio plazo.

En nuestro estudio hemos seleccionado una serie de variables de manejo clínico en base a la evidencia de su impacto recogida en la literatura y que son susceptibles de intervención. Así, la realización de hemocultivos de control permite identificar casos que requieren una evaluación más profunda para descartar complicaciones como a EI, la tromboflebitis séptica o las metástasis sépticas, y la potencial necesidad de tratamiento del foco; ya hemos visto previamente que es un marcador de bacteriemia complicada en numerosos estudios [180, 181, 203, 207]. La eliminación precoz del foco infeccioso (cuando es posible) se traduce, claramente en el caso del catéter (que es donde se ha estudiado más ampliamente), en una menor tasa de complicaciones [266-271]. El tratamiento con betalactámicos (penicilinas resistentes a penicilinasas sobre todo) de la BSASM se ha mostrado más eficaz que con glicopéptidos, y es el tratamiento de elección en la actualidad [32, 33, 174, 272]. Cuando deben usarse glicopéptidos, la optimización de la dosificación es importante para intentar aumentar la probabilidad de conseguir el parámetro PK/PD perseguido, que es obtener un cociente de área bajo la curva (ABC) dividido por la CMI >400 ; para ello se recomienda la realización de niveles valle, que son predictores de ese cociente, además de que nos permite evaluar el riesgo de nefrotoxicidad [250]. En la BSA se plantea la necesidad de realizar de una ecocardiografía para descartar la existencia de endocarditis infecciosa; si bien

algunos autores han recomendado realizar ecocardiografía (incluso ETE) en todos los casos de BSA [250], la actitud en la mayoría de los hospitales españoles y de otros países europeos es realizarlas solamente en los casos de bacteriemia complicada o en pacientes con factores predisponentes para EI [112], como hemos planteado en nuestro estudio. Para nuestro trabajo no se exigió la realización de ETE en todos los casos en que la ecocardiografía estaba indicada y la ETT era negativa, sino que se individualizó la necesidad de realizar ETE y su conveniencia. Esta decisión la llevamos a cabo basándonos en un estudio realizado por Kaasch *et al.* [273] en 572 pacientes con bacteriemia por *S. aureus* pertenecientes a una cohorte americana y otra europea. En dicho estudio la ausencia de factores de riesgo para el desarrollo de EI (bacteriemia persistente más de 4 días, presencia de dispositivos intracardiacos, hemodiálisis, infección de la columna vertebral u osteomielitis no vertebral) presentó un valor predictivo negativo superior al 99% para EI. Finalmente, la duración del tratamiento acorde a la complejidad del caso se ha asociado a un mejor pronóstico y un menor número de recidivas [180].

En este sentido se han realizado varios estudios en los que se compara el pronóstico de la BSA en función de si se ha manejado infectólogos (o bajo su consejo) o no. El primero de ellos fue realizado en 1998 por Fowler *et al.* [189], demostrando una mayor supervivencia (79,5% vs. 64,4%; $p= 0,01$) y una disminución en la frecuencia de recidivas (6,3% vs. 18,2%, $p < 0,1$) en los pacientes cuyo manejo clínico se realizaba por infectólogos según las recomendaciones existentes. Posteriormente, otros estudios también han mostrado una reducción en la mortalidad o al menos una mejora en el cumplimiento de las recomendaciones existentes [186-191] y serán comentados en comparación con el nuestro más adelante.

A pesar de los resultados de estos estudios y de la existencia de guías clínicas para el control de infecciones y el manejo clínico adecuado de la bacteriemia por *S. aureus* [33, 274, 275], el cumplimiento de las recomendaciones se ha mostrado como manifiestamente mejorable [186-191]. Así, durante la primera fase de nuestro estudio realizamos un análisis del cumplimiento de los que parámetros de manejo clínico seleccionados; considerando que en nuestro centro ya se proporcionaba consejo sobre el manejo terapéutico a todos los pacientes con BSA antes de la intervención, tuvimos la ocasión de comprobar que las causas más frecuentes del no cumplimiento fueron el no realizar recomendaciones estructuradas sobre estos aspectos y en ocasiones el olvido de alguna de estas recomendaciones

por parte de los infectólogos encargados del programa de bacteriemias, así como la falta de seguimiento de recomendaciones (verbales en muchos casos) en algunos casos por los facultativos responsables de los pacientes [213]. Por ello, nos planteamos que era necesario estudiar nuevos modelos de intervención que, teniendo en cuenta esos problemas, permitan mejorar aún más el manejo de la bacteriemia por *S. aureus* en los centros donde ya, siguiendo los resultados de los estudios antes comentados, se realiza un seguimiento rutinario especializado de los casos. El objetivo principal de esta parte del estudio fue demostrar la repercusión de la intervención diseñada sobre la mejora de los parámetros de manejo clínico.

La intervención clínica realizada se asoció a una mejoría significativa de todos los criterios de manejo clínico estudiados, a excepción de la ecocardiografía en casos de bacteriemia complicada (para la que el número de pacientes era muy bajo). Esta mejoría en los parámetros de manejo clínico se mostró estadísticamente significativa además cuando realizamos los análisis multivariantes para cada una de ellos. Por tanto, los resultados de nuestro estudio indican que es posible mejorar de forma significativa el manejo clínico de la bacteriemia por *S. aureus* mediante un programa de intervención clínica mediante consejo no impositivo, estructurado y por escrito, llevado a cabo por infectólogos y microbiólogos, incluso en un centro en el que ya existía previamente una tarea de consultoría activa de todas las bacteriemias. Creemos que la implantación de una serie de recomendaciones estructuradas, de manera que servían de recordatorio para el propio infectólogo, y que se recogían en forma de recomendaciones por escrito en la historia clínica, fue clave. Es cierto que en muchos casos, la solicitud de pruebas o decisiones clínicas en estos pacientes era delegada por los facultativos responsables en los propios infectólogos, pero esto ocurría de igual manera en la fase preintervención.

Un aspecto destacable es la alta aceptación de las recomendaciones realizadas. Esto se debe, por una parte, a que la tarea de consultoría activa en casos de bacteriemia tiene un largo recorrido en nuestro centro y es en general bienvenida por parte de los especialistas a cargo de los pacientes, y por otro lado, al hecho de que la intervención había sido previamente explicada, incluyéndose además una explicación resumida sobre los motivos por los que esta iniciativa estaba en marcha en la hoja de recomendaciones.

Además, la intervención se asoció a una disminución significativa de la mortalidad en los pacientes con BSA. Al analizar las características basales y de evolución clínica de los pacientes de ambas fases observamos que los pacientes del

segundo periodo presentaron una menor frecuencia de algunas enfermedades subyacentes, como la insuficiencia cardiaca y el cáncer. En consecuencia presentaron índices de Charlson y APACHE II significativamente más bajos. Asimismo, la frecuencia de bacteriemias de origen en catéter vascular fue mayor. Era evidente que todas estas variables podían causar un sesgo de confusión en la relación entre la intervención y el cumplimiento de los indicadores por lo que fueron contempladas en el análisis multivariante, en el que la intervención mostró una asociación independiente con una menor mortalidad en los días 14 y 30. Los modelos multivariantes mostraron un aceptable valor predictivo, como muestran los resultados de las curvas ROC. Dichos valores se redujeron de forma considerable al retirar la variable intervención clínica de los modelos, lo cual apoya su trascendencia en los mismos. El hecho de que la intervención clínica no se asociase a una disminución de la mortalidad cruda en el día 30 en el análisis univariante y sí en el multivariante, es probablemente debido a que éste último tiene la capacidad de controlar el efecto de varias variables sobre la variable resultado. Esto es especialmente útil en el análisis estadístico de variables clínicas complejas como la mortalidad cruda.

Asimismo, el hecho de que los pacientes en la fase de intervención presentaran menor proporción de bacteriemia complicada no refleja necesariamente sólo una menor complejidad sino que probablemente es consecuencia también de la propia intervención. Así, creemos que la mayor frecuencia de retirada de catéteres vasculares y en consecuencia la menor frecuencia de bacteriemias persistente tuvo como consecuencia una menor frecuencia de bacteriemia complicada. Aunque de forma no significativa, la frecuencia de fracaso terapéutico también se redujo durante el periodo de intervención.

Nuestro estudio difiere en cuatro aspectos de la mayoría de los publicados hasta el momento en los que se analizó el impacto del consejo especializado en la BSA. Primero, difiere de los publicados por Jenkins *et al.* [186] o Nagao *et al.* [276] en que nuestro estudio es de tipo prospectivo. Segundo, la intervención se llevó a cabo en un centro en el que ya existía una labor activa de vigilancia de todas las bacteriemias, de modo que mejorar los índices de cumplimiento suponía una tarea más compleja respecto a los estudios en los que no existía esta actividad previamente [186-191]. Tercero, como consecuencia del punto anterior, en nuestro estudio la intervención se inició de forma activa el mismo día en que se notificaba el

crecimiento de *S. aureus* en los hemocultivos, a diferencia de lo ocurrido en aquellos estudios en los cuales la intervención dependía de la realización de consulta a los Servicios de Enfermedades Infecciosas por parte de los médicos responsables de los paciente. Cuarto, el cumplimiento de los criterios se evaluó sobre el periodo de intervención completo incluyendo los pacientes en los que el consejo fue seguido y en los que no, mientras que en otros estudios se limitaron a comparar la evolución de los pacientes en los que se siguieron las recomendaciones con aquellos en los que éstas no se siguieron o solicitaron [187, 190]. El mejor método de estudio para valorar el impacto de una intervención clínica sería plantear un ensayo en el que se aleatorizara la realización de consejo especializado o no pero consideramos que, en base a los datos existentes, no sería ético llevarlo a cabo. En este sentido, consideramos que la metodología empleada en nuestro estudio se aproxima a este modelo ideal y a la práctica clínica diaria.

A la vista de los resultados obtenidos en este estudio estamos desarrollando otro de estructura y objetivos similares pero de aplicación multicéntrica. En este caso ambas fases tendrían una duración de 6 meses. Este nuevo estudio nos permitirá comprobar la eficacia del programa de intervención en otros centros que también realizan tareas de seguimiento en bacteriemias nosocomiales. La inclusión de un mayor número de pacientes hará posible que estudiemos el impacto de la intervención sobre otras variables como las recidivas.

11.3 Limitaciones del estudio

Se trata de un estudio realizado en un solo hospital, por lo que sus resultados podrían no ser extrapolables a otros centros. El tamaño muestral no ha sido suficientemente amplio, como esperábamos, para evaluar la intervención con otras variables como el desarrollo de El secundaria o las recidivas. Además, el diseño del estudio tiene limitaciones intrínsecas; las limitaciones de los estudios cuasiexperimentales con diseño antes-después son conocidas [277-279] y se ha tenido en cuenta en el desarrollo del proyecto para su control. A pesar de haber intentado controlar los potenciales factores de confusión midiéndolos y usándolos en análisis multivariante, es posible que otros factores no medidos hayan podido influir. Finalmente, como hemos comentado, es posible que parte de la mejoría en el

pronóstico de los pacientes durante la intervención no se debiera específicamente a los parámetros de calidad estudiados, sino a una mayor vigilancia por parte de los infectólogos y microbiólogos de los pacientes con BSA.

XII. CONCLUSIONES

- 1) La bacteriemia por *Staphylococcus aureus* ocurrió en nuestra serie de forma mayoritaria en pacientes con factores predisponentes y su adquisición fue fundamentalmente nosocomial o en relación con los cuidados sanitarios, siendo el origen más frecuente el catéter vascular.
- 2) El 19% de las bacteriemias por *S. aureus* fueron causados por cepas resistentes a meticilina. Ninguna de ellas tuvo una adquisición estrictamente comunitaria.
- 3) De forma global, el 79% de los pacientes recibió un tratamiento empírico adecuado acorde a los datos posteriores de sensibilidad. Sin embargo, en el caso de las cepas resistentes a meticilina, sólo el 24% recibió un tratamiento antibiótico empírico activo.
- 4) El 45% de las bacteriemias presentó al menos un criterio de bacteriemia complicada, sin que esta proporción fuera significativamente mayor en las bacteriemias producidas por SARM.
- 5) La mortalidad cruda global en el día 30 fue elevada, del 29%; la mayor edad, gravedad basal, y un origen distinto al catéter vascular se asociaron con mayor mortalidad en los análisis multivariantes.
- 6) Las cepas sensibles a meticilina fueron agrupables en 14 clusters mediante ECP, mientras que 17 aislados presentaron perfiles esporádicos. Se identificaron 74 tipos de *spa*, siendo los más frecuentes el t012, el t002 y el t084. Las cepas resistentes a meticilina presentaron 6 clusters por ECP, mientras que 3 mostraron perfiles esporádicos. Se identificaron 9 tipos de *spa*, siendo los más frecuentes el t067 y el t008. No detectamos ninguna asociación con relevancia clínica y poder estadístico suficiente entre las características moleculares de las cepas de SARM y las características epidemiológicas y clínicas de los pacientes en los que fueron aislados.

- 7) La frecuencia con que las cepas de *S. aureus* presentaron una CMI de vancomicina $\geq 1,5$ $\mu\text{g/ml}$ mediante E-test fue del 23% en las sensibles a meticilina y del 47% en las resistentes. Esta característica no se asoció a mayor mortalidad en los días 14 y 30.
- 8) La presencia de una CMI a vancomicina $\geq 1,5$ $\mu\text{g/ml}$ o de alguno de los factores de virulencia estudiados (SEA, CHIP y delta hemolisina) no se asoció de forma significativa a mayor frecuencia de sepsis grave o shock séptico o mortalidad cruda en los periodos analizados.
- 9) La frecuencia de cumplimiento de los criterios de calidad del manejo clínico analizados en la fase previa a la intervención fue menor de lo esperado, sobre todo en el caso de la realización de hemocultivos de control y la duración adecuada del tratamiento conforme a la complejidad clínica.
- 10) La intervención clínica consiguió mejorar significativamente el cumplimiento de todos los criterios de calidad del manejo clínico evaluados excepto en la realización de ecocardiografía en bacteriemias complicadas.
- 11) Asimismo, la optimización del manejo clínico de las bacteriemias por *S. aureus* durante el periodo de intervención se asoció de manera independiente con una menor mortalidad.

XIII. BIBLIOGRAFÍA

1. Lowy FD. *Staphylococcus aureus* infections. N Engl J Med 1998; 339:505-20.
2. Kloos WE, Schleifer KH, Goetz F. The genus *Staphylococcus*. En: Balows A, Truper HG, Dworkin M, et al. The Prokariotes, 2^a ed. New York: Sringer-Verlag; 1992:1369-1420.
3. Kloos WE, Bannerman TL. *Staphylococcus* and *Micrococcus*. En: Murray PR, Baron EJ, Pfaller MA, et al. Manual of Clinical Microbiology. 6^a Ed. Washington, DC: ASM Press; 1995: 282-98.
4. Peacock SJ. *Staphylococcus*. En Borriello SP, Murray PR, Funke G. Topley & Wilsons's microbiology and microbial infection. Hodder Arnold, London; 2005; 10:771-832.
5. Moreillon P, Que Y, Glauser MP. *Staphylococcus aureus* (including staphylococcal toxic shock). En: Mandell GL, Bennet JE, Dolin R. Principles and practices of infectious diseases, 6^a Ed. Philadelphia: Elsevier; 2005; 2321-51.
6. Franklin D. *Staphylococcus aureus* Infections. N Engl J Med 1998; 339:520-532.
7. Deurenberg RH, Stobberingh EE. The evolution of *Staphylococcus aureus*. Infect Genet Evol 2008; 8:747-63.
8. Morgan M. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and animals: zoonosis or humanosis?. J Antimicrob Chem 2008; 62:1181–1187.
9. Loeffler A, Boag AK, Sung J et al. Prevalence of methicillin resistant *Staphylococcus aureus* among staff and pets in a small animal referral hospital in the UK. J Antimicrob Chemother 2005; 56:692–7.
10. Strommenger BC, Kehrenberg C, Kettlitz C et al. Molecular characterisation of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* from pet animals and their relationship to human isolates. J Antimicrob Chemother 2006; 57:461–5.
11. Kaplan MH, Tenebaum MJ. *Staphylococcus aureus*: Cellular biology and clinical application. Am J Med 1982; 72:248.
12. Knox KW, Wicken AJ. Immunological properties of teichoic acids. Bacteriol Rev 1973; 37:215.

13. Mandell GL. Catalase, superoxide dismutase, and virulence of *Staphylococcus aureus*. In vitro and in vivo studies with emphasis on staphylococcal-leukocyte interaction. J Clin Invest 1975; 55:561.
14. Kawabata S, Monta T, Iwamaga S, et al. Enzymatic properties of staphylothrombin, an active molecular complex formed between staphylocoagulase and human prothrombin. J Biochem 1985; 98:1603.
15. Dinges MM, Orwin PM, Schlievert PM. Exotoxins of *Staphylococcus aureus*. Clin Microbiol Rev 2000; 13:16-34.
16. Bohach GA, Dinges MM, Mitchell DT, et al. Exotoxins. In: Crossley KB, Archer GB, eds. The *Staphylococci* in human disease. New York: Churchill Livingstone 1997:83-111.
17. Bannerman TL. *Staphylococcus, micrococcus* and other *catalase-positive cocci* that grow aerobically. En: Murray PR, Baron EJ, Jorgensen JH, Pfaller MA, Tenover FC, Tenover FC (eds). Manual of Clinical Microbiology. 8th edition. American Society for Microbiology. Washington D.C 2003: 384-404.
18. Murray PR, Rosenthal KS, Pfaller MA. *Staphylococcus* y microorganismos relacionados. En Microbiología Médica. 5ª edición. Editorial Elsevier Mosby, Madrid, 2005: 221-236.
19. Hunter SB, Vauterin P, Lambert-Fair MA, Van Duynne MS, Kubota K, Graves L, et al. Establishment of a universal size standard strain for use with the pulseNet standardized pulsed-field gel electrophoresis protocols: converting the national databases to the new size standard. J Clin Microbiol 2005; 43:1045-50.
20. Weller TM. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* typing methods which should be the international standard? J Hosp Infect 2000; 44:160- 72.
21. Deurenberg RH, Vink C, Kalenic S, Friedrich AW, Bruggeman CA, Stobberingh EE. The molecular evolution of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. Clin microbiol Infect 2007; 13:222-5.
22. Waldron DE, Lindsay JA. Sau1: a novel lineage-specific type I restriction-modification system that blocks horizontal gene transfer into *Staphylococcus aureus* and between *S. aureus* isolates of different lineages. J Bacteriol 2006; 188:5578-85.
23. Sergi S, Donnarumma F, Mastromei G, et al. Molecular surveillance and population structure analysis of methicillin-susceptible and methicillin-resistant

- Staphylococcus aureus* in high-risk wards. J Clin Microbiol 2009; 47:3246-3254.
24. Grundmann H, Aanensen DM, van den Wijngaard CC, et al. Geographic distribution of *Staphylococcus aureus* causing invasive infections in Europe: a molecular-epidemiological analysis. PLoS Med 2010; 12;7: e1000215.
 25. Rodríguez-Baño J, García L, Ramírez E, et al. Long term control of endemic hospital-wide methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: the impact of epidemiology-targeted active surveillance of patients and health care workers. Infect Control Hosp Epidemiol 2010; 31:786-95.
 26. Rubin RJ, Harrington CA, Poon A, Dietrich K, Greene JA, Moiduddin A. The burden of *Staphylococcus aureus* infection in New York City hospitals. Emerg Infect Dis 1999; 5:9-17.
 27. Laupland KB, Church DL, Mucensky M, et al. Population based study of the epidemiology of and the risk factors for invasive *Staphylococcus aureus* infection. J Infect Dis 2003; 187:1452-9.
 28. Styers D, Sheehan DJ, Hogan P, Sahm DF. Laboratory-based surveillance of current antimicrobial resistance patterns and trends among *Staphylococcus aureus*: 2005 status in the United States. Ann Clin Microb Antimicrob 2006; 5:2.
 29. Estudio de prevalencia de infecciones nosocomiales en España 2011. http://www.sempsph.com/sempsph/attachments/327_InformeEPINE-2010ESPAC391A.pdf.
 30. Kluytmans J, van Belkum A, Verbrugh H. Nasal carriage of *Staphylococcus aureus*: Epidemiology, underlying mechanisms, and associated risks. Clin Microbiol Rev 1997; 10:505-20.
 31. Wertheim H, Melles D, Vos M, Leeuwen W, Belkum A, Verbrugh H, Nouwen J. The role of nasal carriage in *Staphylococcus aureus* infections. Lancet Infect Dis 2005; 5:751-62.
 32. Naber CK, Baddour LM, Giamarellos-Bourboulis EJ, Gould IM, Herrmann M, Hoen B, et al. Clinical consensus conference: survey on Gram-positive bloodstream infections with a focus on *Staphylococcus aureus*. Clin Infect Dis 2009; 48:260-70.
 33. Cisneros JM, Cobo J, Pujol M, Rodríguez Baño J, Salavert 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; 25:111-30.

34. Stryjewski ME, Szczech LA, Benjamin DK Jr, Inrig JK, Kanafani ZA, Engemann JJ, et al. Use of vancomycin or first-generation cephalosporins for the treatment of hemodialysis-dependent patients with methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* bacteremia. Clin Infect Dis 2007; 44:190-6.
35. Bagger JP, Zindrou D, Taylor KM. Postoperative infection with methicillin resistant *Staphylococcus aureus* and socioeconomic background. Lancet 2004; 363:706-08.
36. Eriksen NH, Espersen F, Rosdahl VT, Jensen K. Carriage of *Staphylococcus aureus* among 104 healthy persons during a 19-month period. Epidemiol Infect 1995; 115:51-60.
37. Vanden Bergh MF, Yzerman EP, van Belkum A, Boelens HA, Sijmons M, Verbrugh HA. Follow up of *Staphylococcus aureus* nasal carriage alter 8 years: redefining the persistent carrier state. J Clin Microbiol 1999; 37:3133-40.
38. Nouwen JL, Ott A, Kluytmans-Vandenbergh MF, et al. Predicting the *Staphylococcus aureus* nasal carriers state: derivation and validation of a "culture rule". Clin Infect Dis 2004; 39:806-11.
39. Cole AM, Tahk S, Oren A, et al. Determinants of *Staphylococcus aureus* nasal carriage. Clin Diagn Lab Immunol 2001; 8: 1064-69.
40. Herwaldt LA, Cullen JJ, French P, et al. Preoperative risk factors for nasal carriage of *Staphylococcus aureus*. Infect Control Hosp Epidemiol 2004; 25:481-84.
41. Chapoutot C, Pageaux GP, Perrigault PF, et al. *Staphylococcus aureus* nasal carriage in 104 cirrhotic and control patients. A prospective study. J Hepatol 1999; 30:249-53.
42. Sissolack D, Geusau A, Heinze G, Witte W, Rotter ML. Risk factors for nasal carriage of *Staphylococcus aureus* in infectious disease patients, including patients infected with HIV, and molecular typing of colonizing strains. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2002; 21: 88-96.
43. Luzar MA, Coles GA, Faller B, et al. *Staphylococcus aureus* nasal carriage and infection in patients on continuous ambulatory peritoneal dialysis. N Engl J Med 1990; 332:505-09.
44. Von Eiff C, Becker K, Machka K, Stammer H, Peters G. Nasal carriage as a source of *Staphylococcus aureus* bacteremia. N Engl J Med 2001; 344:11-6.

45. Baba T, Takeuchi F, Kuroda M, et al. Genome and virulence of determinants of high virulence community-acquired MRSA. *Lancet* 2002; 359:1819-27.
46. Rodríguez-Baño J, Bischofberger C, Alvarez-Lerma F, Asensio A, Delgado T, García-Arcal 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; 26:285-98.
47. Wilcox MH, Fitzgerald P, Freeman J, et al. A five year outbreak of methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* phage type 53,85 in a regional neonatal unit. *Epidemiol Infect* 2000; 124:37-45.
48. Chaves F, García-Martínez J, de Miguel S, Sanz F, Otero JR. Epidemiology and clonality of methicillin-resistant and methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* causing bacteremia in a tertiary-care hospital in Spain. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2005; 26:150-6.
49. Lindqvist M, Isaksson B, Samuelsson A, Nilsson LE, Hallgren A. A clonal outbreak of methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* with concomitant resistance to erythromycin, clindamycin and tobramycin in a Swedish county. *Scand J Infect Dis* 2009; 41:324-33.
50. Bloemendaal AL, Fluit AC, Jansen WM. Acquisition and cross-transmission of *Staphylococcus aureus* in European intensive care units. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2009; 30:1117-24.
51. Hewlett AL, Falk PS, Hughes KS, Mayhall CG. Epidemiology of methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* in a university medical center day care facility. *Pediatr Infect Dis J* 2010; 29:145-7.
52. Lowy FD, Aiello AE, Bhat M, Johnson-Lawrence VD, Lee MH, Burrell E, et al. *Staphylococcus aureus* colonization and infection in New York State prisons. *J Infect Dis* 2007; 196:911-8.
53. Qu F, Cui E, Guo T, Li H, Chen S, Liu L, et al. Nasal colonization of and clonal transmission of methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* among Chinese military volunteers. *J Clin Microbiol* 2010; 48:64-9.
54. Sherertz RJ, Bassetti S, Bassetti-Wyss B. "Cloud" health-care workers. *Emerg Infect Dis* 2001; 7:241-4.
55. Pujol M, Hornero A, Saballs M, Argerich MJ, Verdaguer R, Císnal M, et al. Clinical epidemiology and outcomes of peripheral venous catheter-related bloodstream infections at a university-affiliated hospital. *J Hosp Infect* 2007; 67:22-29.

56. Breckinridge JC, Bergdoll MS. Outbreak of foodborne gastroenteritis due to a coagulase-negative enterotoxin-producing *Staphylococcus*. N Engl J Med 1971; 284:541.
57. Elias PM, Fritsch P, Epstein EE Jr. Staphylococcal scalded skin syndrome. Arch Dermatol 1977; 113:207.
58. Kain KC, Schulzer M, Chow AW. Clinical spectrum of nonmenstrual toxic shock syndrome (TSS): Comparison with menstrual TSS by multivariate discriminant analysis. Clin Infect Dis. 1993; 16:100.
59. Cunha BA. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: clinical manifestations and antimicrobial therapy. Clin Microbiol Infect 2005; 11:33-42.
60. Mounzer KC, DiNubile MJ. Clinical presentation and management of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections. Antibiotics Clinicians 1998; 2:15-20.
61. Bryant RE, Salmon CJ. Pleural empyema. Clin Infect Dis 1996; 22:747- 762.
62. Dicipinigitis PV, Levy DE, Gnass RD, Bernstein RG. Pneumonia due to *Staphylococcus aureus* in a patient with AIDS: review of incidence and report of an atypical roentgenographic presentation. South Med J 1995; 88:586-590.
63. Sopena N, Sabriá Miquel, and the Neunos 2000 Study Group. Multicenter study of hospital-acquired pneumonia in non-ICU patients. Chest 2005; 127:213-19.
64. Martín MC, Cabré L, Ruiz J, Blanch L, Blanco J, Castillo F, et al. Indicadores de calidad en el enfermo crítico. Med Intensiva 2008; 32: 23-32.
65. Hussein A, Shafran S. Acute bacterial meningitis in adults. A 12-year review. Medicine (Baltimore) 2000; 79:360-8.
66. Pintado V, Pazos R, Jiménez-Mejías ME, Rodríguez-Guardado A, Gil A, García-Lechuz JM, et al. Clinical study of *Staphylococcus aureus* meningitis. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2002; 21:864-8.
67. National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) report, data summary from October 1986- April 1996, issued May 1996. Am J Infect Control 1996; 24:380-8.
68. Lu CH, Chang WN. Adults with meningitis caused by oxacilin-resistant *Staphylococcus aureus*. Clin Infect Dis 2000; 31:723-7.
69. Darouiche RO, Hamill RJ, Greenberg SB, Weathers SW, Musher DM. Bacterial spinal epidural abscess. Review of 43 cases and literature survey. Medicine (Baltimore) 1992; 71:369.

70. Haro JL, Lomas JM, Plata A, Ruiz J, Gálvez J, de la Torre J, et al. Endocarditis en válvulas nativas izquierdas por estafilococos coagulasa negativos: una entidad en alza. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2008; 26:263-8.
71. Baddour LM, Epstein AE, Erickson CC, Knight BP, Levison ME, Lockhart PB, et al. Update on cardiovascular implantable electronic device infections and their management. *Circulation* 2010; 121:458-477.
72. Baddour LM, Wilson WR, Bayer AS, Fowler VG Jr, Bolger AF, Levison ME, et al. Infective endocarditis: diagnosis, antimicrobial therapy, and management of complications: a statement for healthcare professionals from the Committee on rheumatic fever, endocarditis, and kawasaki disease, council on cardiovascular disease in the young, and the councils on clinical cardiology, stroke, and cardiovascular surgery and anesthesia, American Heart Association: endorsed by the Infectious Diseases Society of America. *Circulation*. 2005; 111:e394-434.
73. Abraham J, Mansour C, Veledar E, Khan B, Lerakis S. *Staphylococcus aureus* bacteremia and endocarditis: the Grady Memorial Hospital experience with methicillin-sensitive *S. aureus* and methicillin-resistant *S. aureus* bacteremia. *Am Heart J* 2004; 147:536-9.
74. Fowler VG Jr, Miro JM, Hoen B, Cabell CH, Abrutyn E, Rubinstein E, et al. *Staphylococcus aureus* endocarditis: a consequence of medical progress. *JAMA* 2005; 293:3012–21.
75. Voss A, Milatovic D, Wallrauch-Schwarz C, Rosdahi VT, Braveny I. Methicillin resistant *Staphylococcus aureus* in Europe. *Eur J Clin Microbiol Dis* 1994; 13:50-55.
76. UK Health Protection Agency. Voluntary reporting of *Staphylococcus aureus* bacteraemia in England, Wales, and Northern Ireland January–December 2008. http://www.hpa.org.uk/web/HPAwebFile/HPAweb_C/1258560519595.
77. Hope R, Livermore DM, Brick G, Lillie M, Reynolds R; BSAC Working Parties on Resistance Surveillance. Non-susceptibility trends among staphylococci from bacteraemias in the UK and Ireland, 2001-06. *J Antimicrob Chemother*. 2008; 62:ii65-74.
78. Oteo J, Cruchaga S, Campos J, Sáez JA, Baquero F y miembros españoles del Grupo del European Antimicrobial Resistance Surveillance System (EARSS). 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 (Barc)* 2002; 119: 361-5.
79. Bouza E, Martínez-Beltrán J. Staphylococci in Spain. *J Chemother.* 1989; 1:15-7.
80. 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 02. *Antimicrob Agents Chemother* 2004; 48:4240-5.
81. Cuevas O, Cercenado E, Goyanes MJ, 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; 26:269-77.
82. Vindel A, Trincado P, Gómez E, Cabrera R, Boquete T, Solá C, et al. Prevalence and evolution of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in Spanish hospitals between 1996 and 2002. *J Clin Microbiol* 2006; 44:266-70.
83. Wolkewitz M, Frank U, Philips G, Schumacher M, Davey P; BURDEN Study Group. Mortality associated with in-hospital bacteraemia caused by *Staphylococcus aureus*: a multistate analysis with follow-up beyond hospital discharge. *J Antimicrob Chemother* 2011; 66:381-6.
84. Park SY, Son JS, Oh IH, Choi JM, Lee MS. Clinical impact of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia based on propensity scores. *Infection* 2011; 39:141-7.
85. Harbarth S, Rutschmann O, Sudre P, Pittet D. Impact of methicillin resistance on the outcome of patients with bacteremia caused by *Staphylococcus aureus*. *Arch Intern Med* 1998; 158:182-9.
86. de Kraker ME, Wolkewitz M, Davey PG, Koller W, Berger J, Nagler J, et al. Clinical impact of antimicrobial resistance in European hospitals: excess mortality and length of hospital stay related to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bloodstream infections. *Antimicrob Agents Chemother* 2011; 55:1598-605.
87. Rubio-Terrés C, Garau J, Grau S, Martínez-Martínez L, et al. Cost of bacteraemia caused by methicillin-resistant vs. methicillin susceptible *Staphylococcus aureus* in Spain: a retrospective cohort study. *Clin Microbiol Infect* 2010; 16:722–728.

88. Blot SI, Vandewoude HK, Hoste EA, Colardyn FA. Outcome and attributable mortality in critically ill patients with bacteremia involving methicillin-susceptible and methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. Arch Intern Med 2002; 162:2229-35.
89. Selvey LA, Whitby M, Johnson B. Nosocomial methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia: is it any worse than nosocomial methicillin sensitive *Staphylococcus aureus* bacteremia? Infect Control Hosp Epidemiol. 2000; 21:645-8.
90. Cosgrove SE, Sakoulas G, Perencevich EN, Schwaber MJ, Karchmer AW, Carmeli Y. Comparison of mortality between methicillin-resistant and methicillin susceptible *Staphylococcus aureus* bacteremia: a meta-analysis. Clin Infect Dis 2003; 36:53-9.
91. van Hal SJ, Jones M, Gosbell IB, Paterson DL. Vancomycin heteroresistance is associated with reduced mortality in ST239 methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* blood stream infections. PLoS One 2011; 6:e21217.
92. Rodríguez Baño J, Millán A, Domínguez MA, Almirante B, Cercenado E, Padilla B, et al. *Staphylococcus aureus* en España: características clínicas y epidemiológicas (proyecto SARM 2003 GEIH/GEMARA/REIPI). Enferm Infecc Microbiol Clin 2004; Supl 1:78.
93. Broseta A, Chaves F, Rojo P, Otero JR. Emergencia de un clon de *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina de origen comunitario en la población pediátrica del sur de Madrid. Enferm Infecc Microbiol Clin 2006; 24:31-5.
94. Nathwani D, Morgan M, Masterton RG, Dryden M, Cookson BD, et al. Guidelines for UK practice for the diagnosis and management of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) infections presenting in the community. J Antimicrob Chem 2008; 61:976–994.
95. Tiemersma EW, Bronzwaer SL, Lyytikäinen O, Degener JE, Schrijnemakers P, Bruinsma N, et al. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in Europe, 1999–2002. Emerg Infect Dis 2004; 10: 1627–1634.
96. Manzur A, Dominguez AM, Pujol M, González MP, Limon E, Hornero A, Martín R, Gudiol F, Ariza J. Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections: an emerging threat in Spain. Clin Microbiol Infect 2008; 14:377-80.

97. Zetola N, Francis JS, Nuermberger EL, Bishai WR. Community acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: an emerging threat. *Lancet Infect Dis* 2005; 5:275-86.
98. Gordon R, Lowy F. Pathogenesis of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection. *Clin Infect Dis* 2008; 46:S350-9.
99. Boucher H, Corey GR. Epidemiology of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Clin Infect Dis* 2008; 46:S344-9.
100. Daum RS, Ito T, Hiramatsu K, Hussain F, Mongkolrattanothai K, Jamklang M, et al. A novel methicillin-resistance cassette in community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolates of diverse genetic backgrounds. *J Infect Dis* 2002; 186:1344.
101. Ma XX, Ito T, Tiensasitorn C, Jamklang M, Chongtrakool P, Boyle-Vavra S, Daum RS, et al. Novel type of staphylococcal cassette chromosome mec identified in community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* strains. *Antimicrob Agents Chemother* 2002; 46:1147.
102. Nichol KA, Adam HJ, Hussain Z, Mulvey MR, McCracken M, Mataseje LF, et al. Comparison of community- and health care-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection. *JAMA* 2003; 290:2976.
103. Vandenesch F, Naimi T, Enright MC, Lina G, Nimmo GR, Heffernan H, et al. Community-acquired methicillin resistant *Staphylococcus aureus* carrying Panton–Valentine leukocidin genes: worldwide emergence. *Emerg Infect Dis* 2003; 9:978–84.
104. Weber JT. Community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Clin Infect Dis* 2005; 41:S269–72.
105. Otter JA, French GL. Community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* strains as a cause of healthcare-associated infection. *J Hosp Infect.* 2011; 79:189-93.
106. Morgan M. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and animals: zoonosis or humanosis?. *J Antimicrob Chemother* 2008; 62:1181-7.
107. Genestier AL, Michallet MC, Prévost G, Bellot G, Chalabreysse L, Peyrol S, et al. *Staphylococcus aureus* Panton–Valentine leukocidin directly targets mitochondria and induces Bax-independent apoptosis of human neutrophils. *J Clin Invest* 2005; 115:3117–27.
108. Lina G, Piemont Y, Godail-Gamot F, Bes M, Peter MO, Gauduchon F, et al. Involvement of Panton-Valentine Leukocidin–producing *Staphylococcus*

- aureus* in primary skin infections and pneumonia. Clin Infect Dis 1999; 29:1128-32.
109. Voyich JM, Otto M, Mathema B, Braughton KR, Whitney AR, Welty D, et al. Panton–Valentine leukocidin the major virulence determinant in community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* disease? J Infect Dis 2006; 194:1761–70.
110. Fridkin SK, Hageman JC, Morrison M, Sanza LT, Como-Sabetti K, Jernigan JA, et al. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* disease in three communities. N Engl J Med 2005; 352:1436–44.
111. Rossney AS, Shore AC, Morgan PM, Fitzgibbon MM, O'Connell B, Coleman DC. The emergence and importation of diverse genotypes of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) harboring the Panton-Valentine leukocidin gene (pvl) reveal that pvl is a poor marker for community-acquired MRSA strains in Ireland. J Clin Microbiol 2007; 45:2554-63
112. van Wamel WJ, Rooijackers SH, Ruyken M, van Kessel KP, van Strijp JA. The innate immune modulators staphylococcal complement inhibitor and chemotaxis inhibitory protein of *Staphylococcus aureus* are located on beta-hemolysin-converting bacteriophages. J Bacteriol 2006; 188:1310-5.
113. Ferry T, Thomas D, Genestier AL, Bes M, Lina G, Vandenesch F, et al. Comparative prevalence of superantigen genes in *Staphylococcus aureus* isolates causing sepsis with and without septic shock. Clin Infect Dis 2005; 41:771-7.
114. Molinos Abós S, Benítez Díaz, R, Jiménez Pérez M, Sopena-Galindo N, Quesada Fernández M, Prat-Aymerich C, et al. Bacteriemia por *Staphylococcus aureus* complicada. implicación de los factores de virulencia de la cepa. XIV Congreso de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. Abstract 178. Barcelona. 2010.
115. Dauwalder O, Thomas D, Ferry T, Debard AL, Badiou C, Vandenesch F, et al. Comparative inflammatory properties of staphylococcal superantigenic enterotoxins SEA and SEG: implications for septic shock. J Leukoc Biol 2006; 80:753-8.
116. Gilot P, Lina G, Cochard T, Poutrel B. Analysis of the genetic variability of genes encoding the RNA III-activating components agr and TRAP in a population of *Staphylococcus aureus* strains isolated from cows with mastitis. J Clin Microbiol 2002; 40:4060-7.

117. Seidl K, Chen L, Bayer AS, Hady WA, Kreiswirth BN, Xiong YQ. Relationship of *agr* expression and function with virulence and vancomycin treatment outcomes in experimental endocarditis due to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother* 2011; 55:5631-9.
118. Fowler VG Jr, Sakoulas G, McIntyre LM, Meka VG, Arbeit RD, Cabell CH, et al. Persistent bacteremia due to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection is associated with *agr* dysfunction and low-level in vitro resistance to thrombin-induced platelet microbicidal protein. *J Infect Dis* 2004; 190:1140-9.
119. Picazo JJ, Betriu C, Rodríguez-Avial I, Culebras E, Gómez M, López F, et al. Vigilancia de resistencia a los antimicrobianos: estudio VIRA 2006. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2006; 24:617-28.
120. Tenover C, Moellering R. The rationale for revising the clinical and laboratory standards institute vancomycin minimal inhibitory concentration interpretive criteria for *Staphylococcus aureus*. *Clin Infect Dis* 2007; 44:1208-1215.
121. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). *Staphylococcus aureus* with reduced susceptibility to vancomycin--Illinois, 1999. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2000; 48:1165.
122. Boucher H, Sakoulas G. Perspectives on daptomycin resistance, with emphasis on resistance in *Staphylococcus aureus*. *Clin Infect Dis* 2007; 45:601-8.
123. Sakoulas G, Moise-Broder PA, Schentag J, Forrest A, Moellering RC Jr, Eliopoulos GM. Relationship of MIC and bactericidal activity to efficacy of vancomycin for treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia. *J Clin Microbiol*. 2004; 42:2398-2402.
124. Tenover FC, Arbeit RD, Goering RV, et al. Interpreting chromosomal DNA restriction patterns produced by pulsed-field gel electrophoresis: criteria for bacterial strain typing. *J Clin Microbiol* 1995; 33: 2233-2239.
125. Charles PG, Ward PB, Johnson PD, Howden BP, et al. Clinical features associated with bacteremia due to heterogeneous vancomycin-intermediate *Staphylococcus aureus*. *Clin Infect Dis* 2004; 38:448-51.
126. Howden BP, Ward PB, Charles PG, et al. Treatment outcomes for serious infections caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* with reduced vancomycin susceptibility. *Clin Infect Dis* 2004; 38:521-8.

127. Moise-Broder PA, Sakoulas G, Eliopoulos GM et al. Accessory gene regulator group II polymorphism in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* is predictive of failure of vancomycin therapy. *Clin Infect Dis*. 2004; 38:1700–5.
128. EUCAST. Clinical Breakpoints. http://www.eucast.org/clinical_breakpoints/ (21 October 2011, date last accessed).
129. Finkelstein R, Sobel JD, Nagler A, Merzbach D. *Staphylococcus aureus* bacteremia and endocarditis: comparison of nosocomial and community-acquired infection. *J Med* 1984;15:193.
130. Climo MW, Patron RL, Archer GL. Combinations of vancomycin and beta-lactams are synergistic against staphylococci with reduced susceptibilities to vancomycin. *Antimicrob Agents Chemother*. 1999; 43:1747–53.
131. Fowler VG Jr, Boucher HW, Corey GR, Abrutyn E, Karchmer AW, Rupp ME, et al. Daptomycin versus standard therapy for bacteremia and endocarditis caused by *Staphylococcus aureus*. *N Engl J Med* 2006; 355:653–65.
132. Stevens DL, Herr D, Lampiris H, Hunt JL, Batts DH, Hafkin B. Linezolid versus vancomycin for the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections. *Clin Infect Dis* 2002; 34:1481.
133. Drew RH, Perfect JR, Srinath L, Kurkimalis E, Dowzicky M, Talbot GH. Treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections with quinupristin-dalfopristin in patients intolerant of or failing prior therapy. For the Synercid Emergency-Use Study Group. *J Antimicrob Chemother* 2000; 46:775.
134. Wilcox MH, Tack KJ, Bouza E, Herr DL, Ruf BR, Ijzerman MM, et al. Complicated skin and skin-structure infections and catheter-related bloodstream infections: noninferiority of linezolid in a phase 3 study. *Clin Infect Dis* 2009; 48:203.
135. Markowitz N, Quinn EL, Saravolatz LD. Trimethoprim-sulfamethoxazole compared with vancomycin for the treatment of *Staphylococcus aureus* infection. *Ann Intern Med* 1992; 117:390.
136. Martínez-Aguilar G, Hammerman WA, Mason EO Jr, Kaplan SL. Clindamycin treatment of invasive infections caused by community-acquired, methicillin-resistant and methicillin susceptible *Staphylococcus aureus* in children. *Pediatr Infect Dis J* 2003; 22:593.

137. Sande MA, Johnson ML. Antimicrobial therapy of experimental endocarditis caused by *Staphylococcus aureus*. *J Infect Dis* 1975; 131:367.
138. Watanakunakorn C. Clindamycin therapy of *Staphylococcus aureus* endocarditis. Clinical relapse and development of resistance to clindamycin, lincomycin and erythromycin. *Am J Med* 1976; 60:419.
139. Clumeck N, Marcelis L, Amiri-Lamraski MH, Gordts B. Treatment of severe staphylococcal infections with a rifampicin-minocycline association. *J Antimicrob Chemother* 1984; 13 Suppl C:17.
140. Heldman AW, Hartert TV, Ray SC, Daoud EG, Kowalski TE, Pompili VJ, et al. Oral antibiotic treatment of right-sided staphylococcal endocarditis in injection drug users: prospective randomized comparison with parenteral therapy. *Am J Med* 1996; 101:68.
141. Pachón-Ibáñez ME, Ribes S, Domínguez MA, Fernández R, Tubau F, Ariza J, Gudiol F, Cabellos C. Efficacy of fosfomycin and its combination with linezolid, vancomycin and imipenem in an experimental peritonitis model caused by a *Staphylococcus aureus* strain with reduced susceptibility to vancomycin. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2011; 30:89-95.
142. Zimmerli W, Widmer AF, Blatter M, Frei R, Ochsner PE. Role of rifampin for treatment of orthopedic implant-related staphylococcal infections: a randomized controlled trial. Foreign-Body Infection (FBI) Study Group. *JAMA* 1998; 279:1537.
143. Zimmerli W, Trampuz A, Ochsner PE. Prosthetic-Joint Infections. *N Engl J Med* 2004; 351:1645-54.
144. Holmes N, Turnidge J, Munckhof W, Robinson J, Korman T, O'Sullivan M, 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; 204:340–47.
145. Biedenbach DJ, Moet GJ, Jones RN. Occurrence and antimicrobial resistance pattern comparisons among bloodstream infection isolates from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (1997–2002). *Diagn Microbiol Infect Dis* 2004; 50:59–69.
146. Shorr AF, Tabak YP, Killian AD, Gupta V, Liu LZ, Kollef MH. Healthcare-associated bloodstream infection: a distinct entity? Insights from a large U.S. database. *Crit Care Med* 2006; 34:2588–95.

147. Wenzel RP, Edmond MB. The impact of hospital-acquired bloodstream infections. *Emerg Infect Dis* 2001;7:174e177.
148. Centers for Disease Control and Prevention. National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) system report, data summary from January 1992 to June 2002, issued August 2002. *Am J Infect Control* 2002; 30:458e475.
149. Friedman ND, Kaye KS, Stout JE, McGarry SA, Trivette SL, Briggs JP, et al. Health-care associated bloodstream infections in adults: a reason to change the accepted definition of community-acquired infections. *Ann Intern Med* 2002; 137:791-797.
150. Lesens O, Hansmann Y, Brannigan E, Hopkins S, Meyer P, O'Connell B, et al. Healthcare-associated *Staphylococcus aureus* bacteriemia and the risk for methicillin resistance: is the Centers for Diseases Control and Prevention Definition for community acquired bacteriemia still appropriate?. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2005;26:204-209
151. Siegman-Igra Y, Fourer B, Orni-Wasserlauf R, Golan Y, Schwartz D, Giladi M. Reappraisal of community-acquired bacteriemia: a proposal of a new classification for the spectrum of acquisition of bacteriemia. *Clin Infect Dis* 2002; 34:1431-9.
152. Calbo E, Vallés J, Anoro E, Fontalans D, Espejo E, et al. Health care related blood stream infections: the growing importance of this group in a country with a public care system. Abstract 1942. En: Programa y Abstracts del 45th Interscience Conference of Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC). Washington. 2005.
153. Klevens RM, Morrison MA, Nadle J, Petit S, Gershman K, Ray S, et al. Invasive methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in the United States. *JAMA* 2007; 298:1763–71.
154. Rodríguez-Baño J, López-Prieto MD, Portillo MM, Retamar P, Natera C, Nuño E, et al. Epidemiology and clinical features of community-acquired, healthcare associated and nosocomial bloodstream infections in tertiary and community hospitals. *Clin Microbiol Infect* 2010; 16:1408-13.
155. Millán AB, Domínguez MA, Borraz C, González MP, Almirante B, Cercenado E, Padilla B, Pujol M, Rodríguez-Baño J; GEIH/GEMARA/REIPI. Bacteriemias de presentación comunitaria y nosocomial por *Staphylococcus aureus* resistente a metilina en hospitales españoles. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2010; 28:336–341.

156. Tuazon CU, Sheagren JN. Increased rate of carriage of *Staphylococcus aureus* among narcotic addicts. *J Infect Dis* 1974; 129:725-30.
157. Quagliarello B, Cespedes C, Miller M, et al. Strains of *Staphylococcus aureus* obtained from drug-use networks are closely linked. *Clin Infect Dis* 2002; 35:671.
158. Wertheim HF, Vos MC, Ott A, et al. Risk and outcome of nosocomial *Staphylococcus aureus* bacteraemia in nasal carriers versus non-carriers. *Lancet* 2004; 364:703.
159. Maradona JA, Cartón JA, López-Alonso J, et al. Comparative study of community versus hospital-acquired *Staphylococcus aureus* bacteraemia. *Eur J Med* 1992; 1:113.
160. Jensen AG, Wachmann CH, Poulsen KB, et al. Risk factors for hospital-acquired *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Arch Intern Med* 1999; 159:1437.
161. Tacconelli E, Venkataraman L, De Girolami PC, D'Agata EM. Methicillin resistant *Staphylococcus aureus* bacteraemia diagnosed at hospital admission: distinguishing between community-acquired versus healthcare-associated strains. *J Antimicrob Chemother* 2004; 53:474–9.
162. Carnicer-Pont D, Bailey KA, Mason BW, Walker AM, Evans MR, Salmon RL. Risk factors for hospital-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteraemia: a case-control study. *Epidemiol Infect* 2006; 134:1167–73.
163. Mitchell DH, Howden BP. Diagnosis and management of *Staphylococcus aureus* bacteraemia. *Intern Med J* 2005; 35:S17–24.
164. Tagalakis V, Kahn SR, Libman M, Blostein M. The epidemiology of peripheral vein infusion thrombophlebitis: a critical review. *Am J Med* 2002; 113:146e151.
165. Lautenschlager S, Herzog C, Zimmerli W. Course and outcome of bacteremia due to *Staphylococcus aureus*: evaluation of different clinical case definitions. *Clin Infect Dis* 1993; 16:567.
166. Van Hal SJ, Mathur G, Kelly J, Aronis C, Cranney GB, Jones PD. The role of transthoracic echocardiography in excluding left sided infective endocarditis in *Staphylococcus aureus* bacteraemia. *J Infect* 2005; 51: 218–21.
167. Bayer AS, Lam K, Ginzton L, Norman DC, Chiu CY, Ward JI. *Staphylococcus aureus* bacteremia. Clinical, serologic, and

- echocardiographic findings in patients with and without endocarditis. Arch Intern Med 1987; 147: 457–62.
168. Pigrau C, Rodríguez D, Planes AM, Almirante B, Larrosa N, Ribera E, et al. Management of catheter related *Staphylococcus aureus* bacteremia: when may sonographic study be unnecessary? Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2003; 22: 713–19.
169. Willcox PA, Rayner BL, Whitelaw DA. Community-acquired *Staphylococcus aureus* bacteraemia in patients who do not abuse intravenous drugs. QJM 1998; 91:41.
170. Gunnarsson G, Friedman LS, Wanke C. Liver abscesses due to *Staphylococcus aureus* in a patient with AIDS who underwent small bowel biopsy: case report and review. Clin Infect Dis 1994; 18:802.
171. Decker CF, Tuazon CU. *Staphylococcus aureus* pericarditis in HIV-infected patients. Chest 1994; 105:615.
172. Lodise TP, McKinnon PS, Swiderski L, Rybak MJ. Outcomes analysis of delayed antibiotic treatment for hospital-acquired *Staphylococcus aureus* bacteremia. Clin Infect Dis 2003; 36:1418–23.
173. Martin JH, Norris R, Barras M, Roberts J, Morris R, Doogue 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. Clin Biochem Rev 2010; 31:21-24.
174. Chang FY, Peacock JE Jr, 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; 82:333–9.
175. Fätkenheuer G, Preuss M, Salzberger B, Schmeisser N, Cornely OA, Wisplinghoff H, et al. Long-term outcome and quality of care of patients with *Staphylococcus aureus* bacteremia. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2004; 23:157-62.
176. Mitchell DH, Howden BP. Diagnosis and management of *Staphylococcus aureus* bacteraemia. Intern Med J 2005; 35:17-24.
177. 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; 40:695–703.
178. Jernigan JA, Farr BM. Short-course therapy of catheter-related *Staphylococcus aureus* bacteremia: a meta-analysis. Ann Intern Med 1993; 119:304.
179. Zeylemaker MM, Jaspers CA, van Kraaij MG, Visser MR, Hoepelman IM. Long-term infectious complications and their relation to treatment duration in catheter-related *Staphylococcus aureus* bacteremia. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2001; 20: 380–84.
180. Fowler VG Jr, Olsen MK, Corey GR, Woods CW, Cabell CH, Reller LB, et al. Clinical identifiers of complicated *Staphylococcus aureus* bacteremia. Arch Intern Med 2003; 163:2066.
181. Mermel LA, Allon M, Bouza E, Craven DE, Flynn P, O'Grady NP, et al. Clinical practice guidelines for the diagnosis and management of intravascular catheter-related infection: 2009 Update by the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis 2009; 49:1-45.
182. Rosen AB, Fowler VG Jr, Corey GR, Downs SM, Biddle AK, Li J, et al. Cost-effectiveness of transesophageal echocardiography to determine the duration of therapy for intravascular catheter-associated *Staphylococcus aureus* bacteremia. Ann Intern Med 1999; 130:810-20.
183. Fowler VG Jr, Li J, Corey GR, et al. Role of echocardiography in evaluation of patients with *Staphylococcus aureus* bacteremia: experience in 103 patients. J Am Coll Cardiol 1997; 30:1072–8.
184. Pigrau C, Rodríguez D, Planes AM, Almirante B, Larrosa N, Ribera E, et al. Management of catheter-related *Staphylococcus aureus* bacteremia: when may sonographic study be unnecessary? Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2003; 22:713-9.
185. Blyth CC, Darragh H, Whelan A, O'Shea JP, Beaman MH, McCarthy JS. Evaluation of clinical guidelines for the management of *Staphylococcus aureus* bacteraemia. Intern Med J 2002; 32:224-32.
186. Jenkins TC, Price CS, Sabel AL, Mehler PS, Burman WJ. Impact of routine infectious diseases service consultation on the evaluation, management, and outcomes of *Staphylococcus aureus* bacteremia. Clin Infect Dis 2008; 46:1000-8.

187. Lahey T, Shah R, Gittzus J, Schwartzman J, Kirkland K. Infectious Diseases consultation lowers mortality from *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Medicine (Baltimore)* 2009; 88:263-7.
188. Rieg S, Peyerl-Hoffmann G, de With K, Theilacker C, Wagner D, Hübner J, et al. Mortality of *Staphylococcus aureus* bacteremia and infectious diseases specialist consultation: a study of 521 patients in Germany. *J Infect* 2009; 59:232-9.
189. Fowler VG Jr, Sanders L, Sexton D, Kong L, Marr K, Gopal A, et al. Outcome of *Staphylococcus aureus* bacteremia according to compliance with recommendations of infectious diseases specialists: experience with 244 patients. *Clinical Infectious Diseases* 1998; 27:478–86.
190. Honda H, Krauss M, Jones J, Olsen M, Warren D. The value of infectious diseases consultation in *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Am J Med.* 2010;123: 631-637.
191. Robinson JO, Pozzi-Langhi S, Phillips M, Pearson JC, Christiansen KJ, Coombs GW, et al. Formal infectious diseases consultation is associated with decreased mortality in *Staphylococcus aureus* bacteraemia. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2012. En prensa.
192. Fortún J, Navas E, Martínez-Beltrán J, Pérez-Molina J, Martín-Dávila P, Guerrero A, et al. Short-course therapy for right-side endocarditis due to *Staphylococcus aureus* in drug abusers: cloxacillin versus glycopeptides in combination with gentamicin. *Clin Infect Dis* 2001; 33: 120–25.
193. Khatib R, Johnson LB, Sharma M, Fakhri MG, Ganga R, Riederer K. Persistent *Staphylococcus aureus* bacteremia: incidence and outcome trends over time. *Scand J Infect Dis* 2009; 41: 4–9.
194. Habib G, Hoen B, Tornos P, Thuny F, Prendergast B, Vilacosta I, et al. Guidelines on the prevention, diagnosis, and treatment of infective endocarditis (new version 2009): the Task Force on the Prevention, Diagnosis, and Treatment of Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2009; 30: 2369–413.
195. Gemmell CG, Edwards DI, Fraiese AP, Gould FK, Ridgway GL, Warren RE. Guidelines for the prophylaxis and treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) infections in the UK. *J Antimicrob Chemother* 2006; 57: 589–608.

196. Blyth CC, Darragh H, Whelan A, O'Shea JP, Beaman MH, McCarthy JS. Evaluation of clinical guidelines for the management of *Staphylococcus aureus* bacteraemia. *Intern Med J* 2002; 32: 224–32.
197. Ghanem GA, Boktour M, Warneke C, et al. Catheter-related *Staphylococcus aureus* bacteremia in cancer patients: high rate of complications with therapeutic implications. *Medicine (Baltimore)* 2007; 86:54.
198. Jacobson MA, Gellermann H, Chambers H. *Staphylococcus aureus* bacteremia and recurrent staphylococcal infection in patients with acquired immunodeficiency syndrome and AIDS-related complex. *Am J Med* 1988; 85:172.
199. Gopal AK, Fowler VG Jr, Shah M, Gesty-Palmer D, Marr KA, McClelland RS, et al. Prospective analysis of *Staphylococcus aureus* bacteremia in nonneutropenic adults with malignancy. *J Clin Oncol* 2000; 18:1110.
200. Marty L, Flahault A, Suarez B, Caillon J, Hill C, Andremont A. Resistance to methicillin and virulence of *Staphylococcus aureus* strains in bacteriemic cancer patients. *Intensive Care Med* 1993; 19:285-9.
201. El-Ahdab F, Benjamín DK, Wang A, Cabell CH, Chu VH, Stryjewski ME, et al. Risk of endocarditis among patients with prosthetic valves and *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Am J Med* 2005; 118, 225–229.
202. Chu VH, Crosslin DR, Friedman JY, Reed SD, Cabell CH, Griffiths RI, et al. *Staphylococcus aureus* bacteremia in patients with prosthetic devices: costs and outcomes. *Am J Med* 2005; 118:1416.
203. Fowler VG Jr, Justice A, Moore C, Benjamin DK Jr, Woods CW, Campbell S, et al. Risk factors for hematogenous complications of intravascular catheter-associated *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Clin Infect Dis* 2005; 40:695-703.
204. McClelland RS, Fowler VG Jr, Sanders LL, Gottlieb G, Kong LK, Sexton DJ, et al. *Staphylococcus aureus* bacteremia among elderly vs younger adult patients: comparison of clinical features and mortality. *Arch Intern Med* 1999; 159:1244-7.
205. Khatib R, Riederer K, Saeed S, Johnson LB, Fakhri MG, Sharma M, et al. Time to positivity in *Staphylococcus aureus* bacteremia: possible correlation with the source and outcome of infection. *Clin Infect Dis*. 2005; 41:594.
206. Soriano A, Marco F, Martínez JA, 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; 46:193–200.
207. Neuner EA, Casabar E, Reichley R, McKinnon PS. Clinical, microbiologic, and genetic determinants of persistent methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia. Diagn Microbiol Infect Dis 2010; 67:228-33.
208. Nadji G, Rémati JP, Coviaux F, Mirode AA, Brahim A, Enriquez-Sarano M, et al. Comparison of clinical and morphological characteristics of *Staphylococcus aureus* endocarditis with endocarditis caused by other pathogens. Heart 2005; 91:932.
209. Ringberg H, Thoren A, Lilja B. Metastatic complications of *Staphylococcus aureus* septicemia: to seek is to find. Infection 2000; 28:132–6.
210. Chang FY, MacDonald BB, Peacock JE Jr, Musher DM, Triplett P, Mylotte JM, et al. A prospective multicenter study of *Staphylococcus aureus* bacteremia: incidence of endocarditis, risk factors for mortality, and clinical impact of methicillin resistance. Medicine 2003; 82:322-32.
211. Miró JM, Anguera I, Cabell CH, Chen AY, Stafford JA, Corey GR, et al. *Staphylococcus aureus* native valve infective endocarditis: report of 566 episodes from the International Collaboration on Endocarditis Merged Database. Clin Infect Dis 2005; 41:507–14.
212. Benito N, Miró JM, de Lazzari E, Cabell CH, del Río A, Altclas J, et al. Health care-associated native valve endocarditis: importance of non-nosocomial acquisition. Ann Intern Med 2009; 150:586-94.
213. López-Cortés LE, de Cueto M, Gálvez J, del Toro MD, Muniain MA, Domínguez A, et al. Quality of care assessment for bloodstream infections due to *Staphylococcus aureus* after routinely provided recommendations. 49th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC). San Francisco, EEUU, 2009. Abstract K-246.
214. Hartstein AI, Mulligan ME, Morthland VH, Kwok RY. Recurrent *Staphylococcus aureus* bacteremia. J Clin Microbiol 1992; 30:670.
215. Clinical Laboratory Standard Institute. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing. Twentieth informational supplement June 2010. Update M100-S20-U. Clinical and Laboratory Standard Institute, Wayne, PA 2010.

216. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chron Dis* 1987; 40:373-383.
217. McCabe WR, Jackson GG. Gram-negative bacteremia. *Arch Intern Med* 1962; 110:83e91.
218. Chang FY, MacDonald BB, Peacock JE Jr, Musher DM, Triplett P, Mylotte JM, et al. A prospective multicenter study of *Staphylococcus aureus* bacteremia: incidence of endocarditis, risk factors for mortality, and clinical impact of methicillin resistance. *Medicine (Baltimore)* 2003; 82:322-32.
219. Knaus WA, Wagner DP, Draper EA, Zimmerman JE, Bergner M, Bastos PG, Sirio CA, Murphy DJ, Lotring T, Damiano A, Harrell FE, Jr. APACHE II prognostic system: Risk prediction of hospital mortality for critically ill hospitalized adults. *Chest* 1991; 100:1619–1636.
220. Chow JW, Yu VL. Combination antibiotic therapy versus monotherapy for gram-negative bacteremia: A commentary. *Int J Antimicrob Agents* 1999; 11:7–12.
221. Li JS, Sexton DJ, Mick N, Nettles R, Fowler VG Jr, Ryan T, et al. Proposed modifications to the Duke criteria for the diagnosis of infective endocarditis. *Clin Infect Dis* 2000; 30:633-638.
222. Chang CF, Kuo BI, Chen TL, Yang WC, Lee SD, Lin CC. Infective endocarditis in maintenance hemodialysis patients: fifteen years' experience in one medical center. *J Nephrol* 2004; 17:228-35.
223. Reed SD, Friedman JY, Engemann JJ, Griffiths RI, Anstrom KJ, Kaye KS, et al. Costs and outcomes among hemodialysis-dependent patients with methicillin-resistant or methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2005; 26:175-83.
224. Dugdale DC, Ramsey PG. *Staphylococcus aureus* bacteremia in patients with Hickman catheters. *Am J Med* 1990; 89:137.
225. Garner JS, Jarvis WR, Emori TG, Horan TC, Hughes JM. 1988. CDC definitions for nosocomial infections. *Am J Infect Control*. 16: 128-40.
226. Murchan S, Kaufmann ME, Deplano A, de Ryck R, Struelens M, Zinn CE, et al. Harmonization of pulsed-field gel electrophoresis protocols for epidemiological typing of strains of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: a single approach developed by consensus in 10 European

- laboratories and its application for tracing the spread of related strains. *J Clin Microbiol* 2003; 41:1574-85.
227. Fréney HM, Bunschoten AE, Schouls LM, van Leeuwen WJ, Vandembroucke-Grauls CM, Verhoef J, et al. Molecular typing of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* on the basis of protein A gene polymorphism. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1996; 15:60-4.
228. Oliveira DC, de Lencastre H. Multiplex PCR strategy for rapid identification of structural types and variants of the *mec* element in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother* 2002; 46:2155-61.
229. Okuma K, Iwakawa K, Turnidge JD, Grubb WB, Bell JM, O'Brien FG, et al. Dissemination of new methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* clones in the community. *J Clin Microbiol* 2002; 40:4289-94.
230. Zhang K, McClure JA, Elsayed S, Louie T, Conly JM. Novel multiplex PCR assay for characterization and concomitant subtyping of staphylococcal cassette chromosome *mec* types I to V in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *J Clin Microbiol*. 2005; 43:5026-33.
231. Milheiro C, Oliveira DC, de Lencastre H. 2007. Update to the multiplex PCR strategy for assignment of *mec* element types in *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother* 2007; 51:3374- 3377.
232. Kondo Y, Ito T, Ma XX, Watanabe S, Kreiswirth BN, Etienne J, Hiramatsu K. Combination of multiplex PCRs for staphylococcal cassette chromosome *mec* type assignment: rapid identification system for *mec*, *ccr*, and major differences in junkyard regions. *Antimicrob Agents Chemother* 2007;51:264-74.
233. Lina G, Piémont Y, Godail-Gamot F, Bes M, Peter MO, Gauduchon V, et al. Involvement of Panton-Valentine leukocidin-producing *Staphylococcus aureus* in primary skin infections and pneumonia. *Clin Infect Dis* 1999; 29:1128-32.
234. Sakoulas G, Eliopoulos GM, Moellering RC Jr, Wennersten C, Venkataraman L, Novick RP, et al. Accessory gene regulator (*agr*) locus in geographically diverse *Staphylococcus aureus* isolates with reduced susceptibility to vancomycin. *Antimicrob Agents Chemother* 2002; 46:1492-502.

235. Cockfield JD, Pathak S, Edgeworth JD, Lindsay JA. Rapid determination of hospital-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* lineages. *J Med Microbiol* 2007; 56: 614–619.
236. Asensio A, Cantón R, Vaqué J, Roselló J, Arribas JL. Etiología de las infecciones hospitalarias en España (EPINE, 1990-1999). *Med Clin* 2002; 118:725-30.
237. Riu M, Terradas R, Sala M, Comas M, Knobel H, Grau S, Cots F. Costs associated with nosocomial bacteraemias in a University Hospital. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2012; 30:137-42.
238. Edgeworth JD, Treacher DF, Eykyn SJ. A 25- year study of nosocomial bacteremia in an adult intensive care unit. *Crit Care Med* 1999; 27:1421-8.
239. European Centre for Disease Prevention and Control. EARSS Annual Reports. Available at <http://ecdc.europa.eu/en/Pages/home.aspx>.
240. Hanberger H, Walther S, Leone M, Barie PS, Rello J, Lipman J, et al. Increased mortality associated with methicillin resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) infection in the Intensive Care Unit: results from the EPIC II study. *International Journal of Antimicrobial Agents* 2011; 38: 331– 335.
241. Soriano A, Martínez JA, Mensa J, Marco F, Almela M, Moreno-Martínez A, et al. Pathogenic significance of methicillin resistance for patients with *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Clin Infect Dis* 2000; 30:368-373.
242. Pujol M, Peña C, Pallares R, Ariza J, Ayats J, Dominguez MA, et al. Nosocomial *Staphylococcus aureus* bacteremia among nasal carriers of methicillin-resistant and methicillin-susceptible strains. *Am J Med* 1996; 100:509-16.
243. García-García JA, Santos-Morano J, Castro C, Bayoll-Serradilla E, Martín-Ponce ML, Vergara-López S, et al. Prevalence and risk factors of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* colonization among residents living in long-term care facilities in southern Spain. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2011; 29:405-10.
244. Manzur A, De Gopegui ER, Domínguez M, Mariscal D, Gavalda L, Perez JL, et al. Clinical significance of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* colonization in residents in community long-term-care facilities in Spain. *Epidemiol Infect* 2012; 140:400-6.
245. Gavalda L, Ruiz de Gopegui E, Mariscal D, Domínguez MA, Pérez 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* 2008; 14:867-72.
246. Abraham J, Mansour C, Veledar E, Khan B, Lerakis S. *Staphylococcus aureus* bacteremia and endocarditis: the Grady Memorial Hospital experience with methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus* and methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Am Heart J* 2004; 147:379-380.
247. Whitby M, McLaws ML, Berry G. Risk of death from methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteraemia: a meta-analysis. *Med J Aust* 2001; 175:264-7.
248. 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; 58:131-7.
249. 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; 65:2658-65.
250. 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; 52:285-92.
251. Raad II, Sabbagh MF. Optimal duration of therapy for catheter-related *Staphylococcus aureus* bacteremia: a study of 55 cases and review. *Clin Infect Dis* 1992; 14:75-82.
252. Kim SH, Park WB, Lee KD, Kang CI, Kim HB, Oh MD, et al. Outcome of *Staphylococcus aureus* bacteremia in patients with eradicable foci versus noneradicable foci. *Clin Infect Dis* 2003; 37:794-9.
253. Hill PC, Birch M, Chambers S, Drinkovic D, Ellis-Pegler RB, Everts R, et al. Prospective study of 424 cases of *Staphylococcus aureus* bacteraemia: determination of factors affecting incidence and mortality. *Intern Med J* 2001; 31:97-103.
254. Pea F, Viale P. Is the minimum inhibitory concentration of vancomycin an infallible predictor of the clinical outcome of *Staphylococcus aureus* bacteremia treated with vancomycin? *Clin Infect Dis* 2009; 49:642-3.

255. Lalueza A, Chaves F, San Juan R, Daskalaki M, Otero JR, Aguado JM. Is high vancomycin minimum inhibitory concentration a good marker to predict the outcome of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia? *J Infect Dis* 2010; 201:311-2.
256. Aguado JM, San-Juan R, Lalueza A, Sanz F, Rodríguez-Otero J, Gómez-Gonzalez C, et al. High vancomycin MIC and complicated methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Emerg Infect Dis* 2011; 17:1099-01.
257. 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; 54:755-71.
258. Price J, Atkinson S, Llewelyn M, Paul J. Paradoxical Relationship between the clinical outcome of *Staphylococcus aureus* bacteremia and the minimum inhibitory concentration of vancomycin. *Clin Infect Dis* 2009; 48:997-8.
259. Bae IG, Federspiel JJ, Miró JM, Woods CW, Park L, Rybak MJ, et al. Heterogeneous vancomycin intermediate susceptibility phenotype in bloodstream methicillin resistant *Staphylococcus aureus* isolates from an international cohort of patients with infective endocarditis: prevalence, genotype, and clinical significance. *J Infect Dis* 2009; 200:1355-66.
260. Vindel A, Cuevas O, Cercenado E, Marcos C, Bautista V, Castellares C, et al. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in Spain: molecular epidemiology and utility of different typing methods. *J Clin Microbiol* 2009; 47:1620-7.
261. Wright JS 3rd, Jin R, Novick RP. Transient interference with staphylococcal quorum sensing blocks abscess formation. *Proc Natl Acad Sci* 2005; 102:1691-6.
262. Moise PA, Forrest A, Bayer AS, Xiong YQ, Yeaman MR, Sakoulas G. Factors influencing time to vancomycin-induced clearance of nonendocarditis methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia: role of platelet microbicidal protein killing and agr genotypes. *J Infect Dis* 2010; 201:233-40.
263. Schweizer ML, Furuno JP, Sakoulas G, Johnson JK, Harris AD, Shardell MD, et al. Increased mortality with accessory gene regulator (agr) dysfunction in *Staphylococcus aureus* among bacteremic patients. *Antimicrob Agents Chemother* 2011; 55:1082-7.

264. de Sanctis JT, Swami A, Sawarynski K, Gerasymchuk L, Powell K, Robinson-Dunn B, et al. Is there a clinical association of vancomycin MIC creep, agr group II locus, and treatment failure in MRSA bacteremia?. *Diagn Mol Pathol* 2011; 20:184-8.
265. Schweizer ML, Furuno JP, Sakoulas G, et al. Increased mortality with accessory gene regulator (agr) dysfunction in *Staphylococcus aureus* among bacteremic patients. *Antimicrob Agents Chemother* 2011; 55:1082–7.
266. Lautenschlager S, Herzog C, Zimmerli W. Course and outcome of bacteremia due to *Staphylococcus aureus*: evaluation of different clinical case definitions 1993; 16:567-73.
267. Nolan C, Beaty H. *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Am J Med* 1976; 60:495-500.
268. Fowler VG Jr, Kong LK, Corey GR, Gottlieb GS, McClelland RS, Sexton DJ, et al. Recurrent *Staphylococcus aureus* bacteremia: pulsed-field gel electrophoresis findings in 29 patients. *J Infect Dis* 1999; 179:1157-61.
269. Conterno LO, Wey SB, Castelo A. Risk factors for mortality in *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 1998; 19:32-7.
270. Hartstein AI, Mulligan ME, Morthland VH, Kwok RY. Recurrent *Staphylococcus aureus* bacteremia. *J Clin Microbiol* 1992; 30:670-4.
271. Fowler VG Jr, Sanders LL, Kong LK, McClelland RS, Gottlieb GS, Li J, et al. Infective endocarditis due to 59 prospectively identified cases with follow-up. *Clin Infect Dis* 1999; 28:106-14.
272. Lodise TP Jr, McKinnon PS, Levine DP, Rybak MJ. Impact of empirical-therapy selection on outcomes of intravenous drug users with infective endocarditis caused by methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother* 2007; 51:3731-3.
273. Kaasch AJ, Fowler VG Jr, Rieg S, Peyerl-Hoffmann G, Birkholz H, Hellmich M, et al. Use of a simple criteria set for guiding echocardiography in nosocomial *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Clin Infect Dis* 2011; 53:1-9.
274. Gudiol F, Aguado JM, Pascual A, 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; 27:105–115.

275. Gould FK, Brindle R, Chadwick PR, Fraise AP, Hill S, Nathwani D, et al. Guidelines (2008) for the prophylaxis and treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) infections in the United Kingdom. *J Antimicrob Chemother* 2009; 63:849-61.
276. Nagao M, Iinuma Y, Saito T, Matsumura Y, Shirano M, Matsushima A, et al. Close cooperation between infectious disease physicians and attending physicians can result in better management and outcome for patients with *Staphylococcus aureus* bacteraemia. *Clin Microbiol Infect* 2010; 16:1783-8.
277. Harris AD, Bradham DD, Baumgarten M, Zuckerman IH, Fink JC, Perencevich EN. The use and interpretation of quasiexperimental studies in infectious diseases. *Clin Infect Dis* 2004; 38: 1586-1591.
278. Dryden M, Andrasevic AT, Bassetti M, Bouza E, Chastre J, Cornaglia G, et al. A European survey of antibiotic management of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection: current clinical opinion and practice. *Clin Microbiol Infect*. 2010; 16:3-30.
279. Shardell M, Harris AD, El-Kamary SS, Furuno JP, Miller RR, Perencevich EN. Statistical analysis and application of quasi experiments to antimicrobial resistance intervention studies. *Clin Infect Dis* 2007; 45: 901-907.

XIV. PRODUCCIÓN CIENTÍFICA RELACIONADA

14.1 Publicaciones (orden cronológico)

1. **López Cortés LE**, Pascual A, Rodríguez Baño J. Daptomycin or vancomycin for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bloodstream infection with minimum inhibitory concentrations > 1 mcg/mL. Letter to the Editor. Clin Infect Dis. 2012; 54:1375-6.
2. Velasco C, **López-Cortés LE**, Caballero FJ, Lepe JA, de Cueto M, Molina J, Rodríguez F, Aller A, García-Tapia AM, Pachón J, Pascual A, Rodríguez-Baño J, Grupo SARM SAEI/SAMPAC. Clinical and molecular epidemiology of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* causing bacteraemia in Southern Spain. J Hosp Infec 2012. Aceptado para publicación.

14.2 Comunicaciones a congresos

14.2.1 Comunicaciones a congresos internacionales

1. **López-Cortés LE**, de Cueto M, Gálvez J, del Toro MD, Muniain MA, Domínguez A, Ríos MJ, Velasco C, Caballero F, Pascual A, Rodríguez-Baño J. Quality of care assessment for bloodstream infections due to *Staphylococcus aureus* after routinely provided recommendations. 49th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. Abstract K-246. San Francisco, EEUU. 2009.
2. **López-Cortés LE**, C Velasco, M. De cueto, FJ Caballero, JM Gil-Bermejo, C Natera, J Corzo, A Martín-Aspas, JM Lomas, J Fernández-Rivera, E Nuño, S Pérez-Cortés, S Vergara, J Pachón, J Rodríguez-Baño, Á Pascual. Clinical and molecular features of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* causing bacteraemia in Andalucía, Spain. XXI European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases. Abstract R-2385. Milán. 2011.

3. **López-Cortés LE**, Gálvez-Acebal J, Del Toro MD, Velasco C, De Cueto M, Domínguez- Castellano A, Muniain MA, Pascual A, Rodríguez-Baño J. Impact on the clinical management of *Staphylococcus aureus* bacteremia on an active intervention program performed by infectologists. 51th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. Abstract K-887. Chicago, EEUU. 2011.

14.2.2 Comunicaciones a congresos nacionales

1. **López-Cortés LE**, Velasco C, J Gálvez, MD del Toro, A Domínguez, MJ Ríos, M de Cueto, F Caballero, MA Muniain, Pascual A, J Rodríguez Baño. Bacteriemia por *Staphylococcus aureus*: factores pronósticos globales. XIV Congreso de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. Abstract 182-P. Barcelona. 2010.
2. **López-Cortés LE**, C Velasco, FJ Caballero, M de Cueto, J Gálvez, MD del Toro, MA Muniain, A Pascual, J Rodríguez Baño. Características de las bacteriemias por *Staphylococcus aureus* asociadas a mayor mortalidad en función de su origen. XXXI Congreso de la Sociedad Española de Medicina Interna. Abstract A-126. Oviedo. 2010.
3. **López-Cortés LE**, Del Toro MD, Gálvez-Acebal J, De Cueto M, Velasco C, Domínguez- Castellano A, Muniain MA, Pascual A, Rodríguez-Baño J. Análisis de la efectividad de una intervención clínica en bacteriemias por *Staphylococcus aureus*. XVI Congreso Nacional de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC). Abstract 88. Bilbao. 2012.

14.2.3 Comunicaciones a congresos autonómicos

1. **López-Cortés LE**, Gálvez-Acebal J, Del Toro MD, De Cueto M, Velasco C, Domínguez-Castellano A, Muniain MA, Pascual A, Rodríguez-Baño J. ¿Es posible mejorar el manejo de la bacteriemia por *Staphylococcus aureus* mediante un programa de intervención activa? XII Congreso de la Sociedad Andaluza de Enfermedades Infecciosas. Málaga. 2010.
2. **López-Cortés LE**, Gálvez J, del Toro MD, Domínguez A, Ríos MJ, de Cueto M, Muniain MA, Rodríguez Baño J. ¿Se cumplen los protocolos de manejo clínico de la bacteriemia por *Staphylococcus aureus*?. X Congreso de la Sociedad Andaluza de Enfermedades Infecciosas. Abstract 81. Granada. 2008.
3. **López-Cortés LE**, Gálvez J, del Toro MD, Domínguez A, Ríos MJ, de Cueto M, Muniain MA, Rodríguez Baño J. Mejora en el manejo de la bacteriemia por *Staphylococcus aureus*, una tarea pendiente. XXV Congreso de la Sociedad Andaluza de Medicina Interna. Abstract A-04. Córdoba. 2008.
4. **López-Cortés LE**, Velasco C, Gálvez J, del Toro MD, Domínguez A, Ríos MJ, de Cueto M, Muniain MA, Pascual A, Rodríguez-Baño J. Pronóstico de la bacteriemia por *Staphylococcus aureus*: seguimiento de 90 días tras el alta. XI Congreso de la Sociedad Andaluza de Enfermedades Infecciosas. Abstract CP-46. Córdoba. 2009.
5. I García Luque, C Velasco Ramírez, **López-Cortés LE**, FJ Caballero Moyano, C Conejo Gonzalo, J Rodríguez-Baño, Á Pascual. Correlación entre producción de *slime*, tipo de *agr* y características clínico-epidemiológicas en bacteriemias por *Staphylococcus aureus* sensibles y resistentes a meticilina. XV Congreso de la Sociedad

Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica.
Abstract 120. Málaga. 2010.

6. **López-Cortés LE**, JM Gil-Bermejo, C Velasco, FJ Caballero, C Martín-Gandul, M De Cueto, JE Corzo, C Natera, A Martín Aspas, JM Lomas, E Nuño, J Fernández Rivera, S Vergara, J Pachón, Á Pascual, J Rodríguez-Baño. La persistencia de signos y síntomas de infección a las 48-72 horas tiene importancia pronóstica en la bacteriemia por *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina. XV Congreso de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. Abstract 124. Málaga. 2010.

7. C Velasco, I García, **López-Cortés LE**, FJ Caballero, MC Conejo, J Rodríguez-Baño, A Pascual. Evaluación de la producción de biocapas en bacteriemias por *Staphylococcus aureus* sensibles y resistentes a meticilina del Hospital Universitario Virgen Macarena. XXIV Reunión de la Sociedad Andaluza de Microbiología y Parasitología Clínica. Abstract P28. Sevilla. 2011.

15. ANEXO 1

EPIDEMIOLOGÍA, CLÍNICA Y PRONÓSTICO DE LA BACTERIEMIA POR *STAPHYLOCOCCUS AUREUS*

NOMBRE Y APELLIDOS (iniciales): **SERVICIO:**.....

NºHª: **CAMA:** **TELÉFONO:** **SEXO:** H M

EDAD:

Fecha ingreso:/...../..... Fecha de alta:/...../..... (Ingreso último mes:)

ADQUISICIÓN:

- Nosocomial
- Nosocomial importada
 - Estrictamente Comunitaria
- Comunitaria
 - Relacionada con cuidados sanitarios

€ Atención domiciliaria especializada 30 días previos / Residencia
€ Intervención quirúrgica / procedimiento invasivo 30 días previos
€ Hemodiálisis / Hospital día / Quimioterapia 30 días previos
€ Hospitalización en Unidad Agudos ≥ 48 horas en 90 días previos
€ Residencia

VARIABLES INTRINSECAS:

Índice Charlson:

McCabe: No fatal Ultimam. fatal Rapidam.

fatal

Pitt Store (día 0 bacteriemia):.....

Alergia a Penicilina

ENFERMEDADES DE BASE:

- Diabetes EPOC Insuf. cardíaca Neoplasia Insuf. renal crónica Hemodiálisis
- ADVP Enfermedad ó tratamiento inmunosupresor:
- Hepatopatía crónica Neutropenia (menos de 100 menos de 500 menos de 1000)
- Marcapasos Fibrilación auricular crónica Demencia Trasplante:
.....
- Endocarditis infecciosa previa:/..... (Mes/Año)
- Enf valvular predisponente: mitral aórtica tricúspide pulmonar
 reumática degenerativa/esclerótica mixoide CIA - CIV
- Prótesis: vascular valvular (biológica metálica) Articular

VARIABLES EXTRINSECAS: (7 días previos)

Catéter venoso: Periférico CiP (Drum) Central: (Permanente)

Signos externos de infección del catéter

- Sonda urinaria: transitoria permanente
- Ventilación mecánica: Invasiva No invasiva
- Cirugía (1 mes previo): Cabeza y cuello Tórax Abdomen Urogenital Miembros
- Proced. Endoscópico (48 h antes) : Gastroscopia CPRE Colonoscopia Broncoscopia
- Procedimiento intravascular (1 mes previo):.....
- Ingreso en el último mes en UCI
- Nutrición parenteral
- Antibioterapia previa (1 mes previo):

ORIGEN DE BACTERIEMIA:

- Colonización previa conocida: Tratada No tratada
- Catéter (Periférico Central) Respiratorio Piel y partes blandas
- Osteoarticular Urinario Intraabdominal Desconocido Otras:
-
- Origen quirúrgico: Si No

HEMOCULTIVOS:

- Fecha hemocultivo:/...../..... Nº parejas tomadas: Nº parejas positivas:
- Monomicrobiano Polimicrobiano Otro microorganismo.....
- Fecha hemocultivo:/...../..... Nº parejas tomadas: Nº parejas positivas:
- Monomicrobiano Polimicrobiano Otro microorganismo.....
- Fecha hemocultivo:/...../..... Nº parejas tomadas: Nº parejas positivas:
- Monomicrobiano Polimicrobiano Otro microorganismo.....

SENSIBILIDAD: (Sistema utilizado:)

Antimicrobiano	S/R 1	CMI 1	E-test	S/R 2	CMI 2	E-test	S/R 3	CMI 3	E-test
Penicilina									
Amoxic-clavul.									
Cloxacilina									
Amikacina									
Gentamicina									
Tobramicina									
Levofloxacino									
Eritromicina									
Clindamicina									
Linezolid									
Rifampicina									
Tmp-Smx									
Teicoplanina									
Vancomicina									
Daptomicina									

- Material protésico articular o valvular / dispositivo intracavitario
- Cardiopatía predisponente para endocarditis
- Hemocultivo + a las 72 horas
- Endocarditis
- Foco secundario "tardío" o émbolos pulmonares
- No retirada catéter siendo foco / No drenaje de foco tras 5 días
- Persistencia de fiebre tras 4 días de tratamiento correcto
- Existencia de lesiones cutáneomucosas

(1) Bacteriemia complicada

Complicaciones 2^{arias} a tratamiento: Nefrotoxicidad Neutropenia Hepatotoxicidad

-Día: Rabdomiolisis Trombocitopenia Otros:

-Fármaco:

Infección metastásica: Osteoarticular Tejs. Profundos Embolia séptica pulmonar

-Día: TVP séptica SNC Otros:

TRATAMIENTO ANTIMICROBIANO:

	Antimicrobiano	Día inicio	Dosis - vía	Día final	Apropiado
Empírico					
Dirigido					

Nº horas (o días) desde la aparición de la fiebre hasta el inicio del tratamiento empírico:

Nº días desde notificación del hemocultivo como positivo hasta que se inició tratamiento dirigido:.....

- Fracaso terapéutico:** Persistencia de hemocultivos positivos tras 5 días de tratamiento
- Aparición de un foco secundario tras 5 días de tratamiento antimicrobiano
 - Muerte relacionada con la infección durante el tratamiento
 - Recidiva en los 90 días tras el tratamiento

Curación:

- Al final del tratamiento: Sí No
- A los 90 días: Sí No

16. ANEXO 2

PROCOLO DE RECOGIDA DE DATOS PROYECTO DE INTERVENCIÓN PARA LA MEJORA DEL MANEJO CLÍNICO DE LAS BACTERIEMIAS POR *STAPHYLOCOCCUS AUREUS*

Código paciente (NNN/HH): ___ ___ / ___ ___ Servicio de ingreso:.....

Edad:..... Teléfono: Sexo: H M Raza:

Fecha ingreso:/...../..... Fecha de alta-éxitus:/...../..... (Ingreso último mes:)

Fecha Bacteriemia (FB) (dd/mm/aa):...../...../..... Número de aislamiento (nºA):

ADQUISICIÓN DE LA BACTERIEMIA: Nosocomial. Días de ingreso previo:.....

Estrictamente Comunitaria

Comunitaria relacionada con cuidados sanitarios → señalar:

- | |
|---|
| <ul style="list-style-type: none">€ Atención domiciliaria especializada 30 días previos / Residencia€ Intervención quirúrgica / procedimiento invasivo 30 días previos€ Hemodiálisis / Hospital día / Quimioterapia 30 días previos€ Hospitalización en Unidad Agudos ≥ 48 horas en 90 días previos€ Residencia |
|---|

VARIABLES INTRINSECAS:

Índice Charlson (anexo): McCabe: No fatal Ultimam. fatal Rápidamente fatal

Pitt Score el día de la toma de hemocultivos iniciales:.....

ENFERMEDADES DE BASE:

- Diabetes EPOC Insuf. cardíaca Neoplasia Insuf. renal crónica Hemodiálisis
- ADVP Enfermedad ó tratamiento inmunosupresor:
- Hepatopatía crónica Neutropenia (menos de 100 menos de 500 menos de 1000)
- Demencia Trasplante:
- Endocarditis infecciosa previa Marcapasos
- Enf valvular predisponente: mitral aórtica tricúspide pulmonar
- reumática degenerativa/esclerótica mixoide CIA - CIV
- Prótesis: vascular valvular (biológica metálica) Articular
- Alergia a Penicilina

VARIABLES EXTRINSECAS: (7 días previos salvo donde se especifica)

Catéter venoso: Periférico CIP (Drum) Central: Permanente

Signos externos de infección del catéter

Lugar de colocación: Yugular Subclavia Femoral Pliegue antecubital Antebrazo Mano

Otras

- Sonda urinaria
- Ventilación mecánica invasiva
- Cirugía (1 mes previo): Cabeza y cuello Tórax Abdomen Urogenital Miembros
- Proced. Endoscópico (48 h antes): Gastroscopia Colonoscopia Broncoscopia
- Procedimiento intravascular (1 mes previo):.....

ORIGEN DE BACTERIEMIA:

- Colonización previa conocida por *S. aureus*: Tratada No tratada
- Catéter (Periférico Central) Respiratorio Piel y partes blandas Osteoarticular
- Urinario Intraabdominal Desconocido Otras:

Sea cual sea el origen, es una infección de localización quirúrgica: Si No

HEMOCULTIVOS positivos:

- Fecha hemocultivo:/...../..... Monomicrobiano Polimicrobiano (.....)
- Fecha hemocultivo:/...../..... Monomicrobiano Polimicrobiano (.....)
- Fecha hemocultivo:/...../..... Monomicrobiano Polimicrobiano (.....)

SENSIBILIDAD: (si no se realiza CMI, indicar en las casillas correspondientes "NR")

Antimicrobiano	S/I/R aislado 1	CMI Aislado1	S/I/R Aislado 2	CMI Aislado2	S/I/R Aislado 3	CMI Aislado3
Penicilina						
Amoxic-clavul.						
Cloxacilina						
Amikacina						
Gentamicina						
Tobramicina						
Levofloxacino						
Eritromicina						
Clindamicina						
Linezolid						
Rifampicina						
Tmp-Smx						
Teicoplanina						
Vancomicina*		*		*		*
Daptomicina						

*Especificar si la CMI se mide por microdilución (MD) ó E-test (ET)

Bacteriemia complicada
(Debe cumplir al menos 1)

- Material protésico articular o valvular / dispositivo intracavitario
- Existencia de lesiones cutáneomucosas
- Hemocultivo + a las 72 horas de iniciado tratamiento activo
- Endocarditis (probable o segura)
- Foco secundario o émbolos pulmonares
- Persistencia de fiebre tras 4 días de tratamiento correcto

RECOMENDACIONES REALIZADAS Y SEGUIDAS

En todos los casos, señalar todo lo que proceda. En cuanto a las recomendaciones, en el periodo preintervención señalarlas si existe reflejo escrito en la historia de que se han realizado o el paciente estaba a cargo de E. Infecciosas); en el periodo postintervención, señalarlas si se ha dejado la hoja de intervención en la historia.

Hemocultivo de control:

- Paciente vivo el día 4 tras haberse iniciado el tratamiento antimicrobiano
- Recomendación de realizar hemocultivos de control realizada por escrito \leq día 4 de iniciado el tratamiento antimicrobiano
- Paciente a cargo de E. Infecciosas
- Hemocultivo realizado entre los días 2 y 4 de iniciado el tratamiento antimicrobiano

Si existe alguna circunstancia que justifique o explique no se haya realizado, indíquelo:

.....
.....

Cambio/retirada de catéter

- Bacteriemia con origen probable/seguro en catéter venoso
- Recomendación por escrito de cambio/retirada de catéter venoso realizada por escrito \leq 3 días del diagnóstico de bacteriemia por *S. aureus* relacionada con catéter venoso
- Paciente a cargo de E. Infecciosas
- Catéter cambiado ó retirado en \leq 3 días del diagnóstico de bacteriemia por *S. aureus* relacionada con catéter venoso

Si existe alguna circunstancia que justifique o explique no se haya retirado el catéter, indíquelo:

.....
.....

Ecocardiografía:

- Supervivencia \geq 14 días
- Bacteriemia con algún criterio de complicada
- No se ha evaluado si la bacteriemia tiene criterios de complicada
- Paciente a cargo de E. Infecciosas
- Recomendación por escrito de realizar ecocardiografía durante el tratamiento
- Ecocardiografía realizada durante el tratamiento
Tipo de ecocardiografía: Trastorácica Transesofágica

Si existe alguna circunstancia que justifique o explique no se haya realizado, indíquelo:

.....
.....

Uso de cloxacilina IV (ó pauta oral alternativa):

- No existe alergia a penicilina
- S. aureus* sensible a meticilina
- Recomendación por escrito de cambiar vancomicina ó teicoplanina por cloxacilina IV (ó en su caso, por pautas orales alternativas, como quinolona+rifampicina, cotrimoxazol ó linezolid), ó de usar alguno de estos fármacos, en las 48 horas siguientes a conocerse la sensibilidad.
- Uso de cloxacilina IV ó una de las pautas orales anteriores en ≤ 2 días tras conocerse la sensibilidad

Si existe alguna circunstancia que justifique o explique no se haya realizado, indíquelo:
.....
.....

Determinación de niveles valle de vancomicina

- Se ha usado vancomicina durante al menos 3 días
- Recomendación por escrito de medir niveles valle de vancomicina al menos al tercer día de uso de este antimicrobiano
- Se han medido el nivel valle de vancomicina al menos al tercer día de uso de este antimicrobiano

Si existe alguna circunstancia que justifique o explique no se haya realizado, indíquelo:
.....
.....

Duración adecuada del tratamiento:

- Bacteriemia no complicada
- Bacteriemia complicada
- Recomendación por escrito sobre duración del tratamiento de al menos 10 días
- Recomendación por escrito sobre duración del tratamiento de al menos 28 días
- La duración del tratamiento ha sido de al menos 10 días (ó el paciente ha fallecido en menos de 10 días, y seguía con tratamiento); incluye tratamiento secuencial activo.
- La duración del tratamiento ha sido de al menos 28 días (ó el paciente ha fallecido en menos de 28 días, y seguía con tratamiento); incluye tratamiento secuencial activo.

Si existe alguna circunstancia que justifique o explique no se haya realizado, indíquelo:
.....
.....

	0	1	2	3	4	5	6	7	10	14	21	30	40
Temperatura													
Leucocitos													
Creatinina													
Proteína C reactiva													
Nivel valle vancomicina													
Lesiones cutaneo-mucosas													
Sepsis													
Sepsis grave													
Shock séptico													
Endocarditis posible/probada													
Aminas													
Cambio/retirada catéter													
Drenaje quirúrgico foco													
Ingreso en UCI													
Hemocultivo realizado													
Hemocultivo positivo													

Infección metastásica: Osteoarticular

Tejs. Profundos

Embolia séptica pulmonar

-Día tras primer hemocultivo:.....

TVP séptica

SNC

Otros:

TRATAMIENTO ANTIMICROBIANO:

	Antimicrobiano	Fecha inicio	Vía/Dosis	Fecha finalización	Apropiado
Empírico					
Dirigido					

Efectos adversos de la antibioterapia

Fármaco	Evento adverso	Gravedad

- Fracaso terapéutico:** Persistencia de hemocultivos positivos tras 5 días de tratamiento antimicrobiano
 Aparición de un foco secundario tras 5 días de tratamiento antimicrobiano
 Muerte relacionada con la infección durante el tratamiento
 Recidiva en los 90 días tras el tratamiento

Alta hospitalaria (solo supervivientes durante el ingreso). Días desde el primer hemocultivo:.....

Muerte durante el seguimiento (90 días)

- No Si . Días tras el primer hemocultivo:..... La muerte ocurrió durante el ingreso

Curación:

- Al final del tratamiento: Sí No
- A los 30 días: Sí No
- A los 90 días: Sí No

Comentario clínico:

17. Anexo 3.

**PROYECTO DE MEJORA DE LA ATENCIÓN DE LA BACTERIEMIA POR
STAPHYLOCOCCUS AUREUS**

Apellidos, Nombre: N. HIST: CAMA: SERVICIO: F. Ingreso:

La bacteriemia por *S. aureus* se asocia a una elevada frecuencia de complicaciones y a una considerable mortalidad. Varios estudios confirman que el pronóstico de las mismas puede mejorarse mediante la realización de una serie de medidas asociadas al manejo clínico. Por ello, desde la Unidad de Enfermedades Infecciosas y el Servicio de Microbiología hemos iniciado un proyecto de intervención con el que pretendemos cuantificar y valorar la eficacia de dichas medidas. Para ello, realizamos las recomendaciones que se exponen a continuación (marcadas con una X), realizadas por los facultativos de la Unidad de Enfermedades Infecciosas, quedando a criterio del médico responsable del paciente llevarlas a cabo o no. El proyecto ha sido aprobado por la Comisión de Ética de nuestro hospital. Para más información acerca del proyecto puede contactar con la Unidad de Enfermedades Infecciosas (Tfnos: 736512 ó 749280).

ORIGEN DE LA BACTERIEMIA:

Sensible a meticilina Sí No Alergia a betalactámicos: Sí No

Fecha:	Fecha:	Fecha:	Fecha:
() Realizar hemocultivos de control el día (aunque el paciente permanezca afebril)	() Realizar hemocultivos de control el día (aunque el paciente permanezca afebril)	() Realizar hemocultivos de control el día (aunque el paciente permanezca afebril)	() Realizar hemocultivos de control el día (aunque el paciente permanezca afebril)
() Retirada/cambio del catéter vascular	() Retirada/cambio del catéter vascular	() Retirada/cambio del catéter vascular	() Retirada/cambio del catéter vascular
() Tto. antimicrobiano:	() Tto. antimicrobiano:	() Tto. antimicrobiano:	() Tto. antimicrobiano:
() Ecocardiografía TT/TE	() Ecocardiografía TT/TE	() Ecocardiografía TT/TE	() Ecocardiografía TT/TE
() Realización de niveles de vancomicina 1ª muestra antes de infusión 2ª: 1 hora después de finalizarla	() Realización de niveles de vancomicina 1ª muestra antes de infusión 2ª: 1 hora después de finalizarla	() Realización de niveles de vancomicina 1ª muestra antes de infusión 2ª: 1 hora después de finalizarla	() Realización de niveles de vancomicina 1ª muestra: antes de infusión 2ª: 1 hora después de finalizarla
() Duración total del tto.:días	() Duración total del tto.: días	() Duración total del tto.:días	() Duración total del tto.:días
Firma:	Firma:	Firma:	Firma:

Observaciones:

