



**Universidad Nacional de Rosario**  
**Facultad de Ciencias Médicas**  
**Carrera de Especialización**  
**Clínica Médica**



# **Bacteriemias a Staphylococcus aureus meticilino resistente**

**Autora:** De Araujo Otero Stephanie.

**Tutoras:** Mariana Lagrutta y Liliana Negro.

**Hospital Provincial del Centenario**

**Año 2019**

## **Indice:**

1. Carátula.....	1
2. Índice.....	2
3. Introducción.....	3-4
4. Objetivos.....	5
5. Material y métodos .....	6-12
6. Resultados .....	13-26
7. Discusión.....	27-32
8. Conclusiones.....	33
9. Referencias bibliográficas.....	34-39
10. Anexos .....	40-42

## **Abreviaturas:**

**S.aureus:** staphylococcus aureus.

**SAMR:** staphylococcus aureus meticilino resistente.

**SAMR comunitario :** staphylococcus aureus meticilino resistente adquirido en la comunidad.

**SAMR –IH :** staphylococcus aureus meticilino resistente adquirido en el hospital.

**SAMR-AC:** staphylococcus aureus meticilino resistente adquirido en la comunidad según sensibilidad microbiológica.

**SAMR-AH:** staphylococcus aureus meticilino resistente adquirido en el hospital según sensibilidad microbiológica.

**BSA:** bacteriemia a Staphylococcus aureus.

**BSA-AC:** bacteriemia a Staphylococcus aureus adquirido en la comunidad.

**BSA-ACS:** bacteriemia a Staphylococcus aureus asociada a cuidados de la salud.

**BSA-IH:** bacteriemia a Staphylococcus aureus adquirida en el hospital.

**Grupo AC:** grupo adquirido en la comunidad.

**Grupo ACS:** grupo asociado a cuidados de la salud.

**Grupo IH:** grupo adquirido en el hospital.

**ATB:** antibiótico.

**ADVI/ADVE:** adicto a drogas por vía inhalatoria /endovenosa.

**IPPB:** infección de piel y partes blandas.

**UTI:** unidad de terapia intensiva.

## **Introducción**

Después de más de 120 años desde su descubrimiento, *Staphylococcus aureus* (*S.aureus*) continua evadiendo a los médicos clínicos, originando más preguntas que nunca <sup>(1)</sup>. Considerado por la Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas (IDSA) como uno de los 6 microorganismos de mayor importancia en la práctica médica diaria, es causa frecuente de infecciones en la comunidad y relacionadas con los cuidados médicos <sup>(2)</sup>. Su importancia clínica radica en el hecho de que diversos estudios han demostrado que el *S. aureus* está asociado con un mayor riesgo de mortalidad en comparación con otros microorganismos y, adicionalmente, ha sido reportado como la principal causa de bacteriemias en numerosas áreas geográficas <sup>(3-4)</sup>.

La epidemiología de las bacteriemias por *Staphylococcus aureus* meticilino resistente (SAMR) se encuentra en constante cambio y representan un problema de salud pública por cuanto pueden tener tasas de mortalidad tan altas como del 20 al 40% <sup>(1,3)</sup>. Según el Centro de Control y Prevención de Enfermedades (CDC) en el año 2011, SAMR causó 80.461 infecciones invasivas y 11.285 muertes en los Estados Unidos (EEUU) <sup>(5)</sup>. En las últimas dos décadas hubo un dramático aumento en la incidencia de la bacteriemia a *S. aureus* y de las tasas de resistencia antibiótica. Esto ha dificultado el enfoque inicial de los pacientes con bacteriemia y, como consecuencia, ha llevado a un aumento en las tasas de morbimortalidad y en los costos del sistema de salud, debido, principalmente, al mayor uso de recursos y a hospitalizaciones más prolongadas <sup>(3)</sup>. En Latinoamérica, Arias et al <sup>(5)</sup> hallaron que la proporción de SAMR sigue siendo alta en la región, pero muestra importantes variaciones regionales. De hecho, se encontraron tasas de SAMR por encima del 40% en la mayoría de los países <sup>(5-6)</sup>. En el estudio de Egea et al <sup>(7)</sup>, realizado en Argentina durante el 2009, SAMR representó el 55% de los aislamientos de *S.aureus*. En la región, el primer reporte de una infección por SAMR adquirido en la comunidad (SAMR-AC) fue hecho en Brasil en el año 2005.

La clave del éxito del *S. aureus* como patógeno humano es su versatilidad. Como parte de su adaptación en la era antibiótica, ha podido evolucionar, adquiriendo resistencia a casi todos los antibióticos utilizados para tratarlo <sup>(8)</sup>. En la década del 40, donde se reportan tasas de mortalidad por bacteriemia causadas por este germen del 82% en EEUU <sup>(9)</sup>, se introduce la penicilina en el tratamiento de estas infecciones con gran éxito. A mediados de los años 50 se reportan altos niveles de resistencia a la penicilina secundario a la aparición de betalactamasas. En 1959 se introduce la metilina para el tratamiento de infecciones causadas por *S. aureus* resistentes a la penicilina, pero ya en 1961 se reporta el primer aislamiento de SAMR en Inglaterra <sup>(2)</sup>. A diferencia de otros antibióticos, a SAMR le tomó casi 40 años desarrollar incluso una resistencia parcial a los glicopéptidos como la vancomicina <sup>(8)</sup>. En 1997 se describe en Japón la primera cepa de *S. aureus* con resistencia intermedia a la vancomicina (VISA o GISA), y en el año 2002 aparece en EEUU la primera cepa resistente a la vancomicina (VRSA) <sup>(2)</sup>. La evolución exitosa de SAMR es quizás una premonición de la epidemia mundial a la que nos enfrentamos así como de los desafíos futuros <sup>(1)</sup>.

Las bases de la meticilino resistencia están dadas por el gen mec A que codifica la proteína ligadora de penicilina (PBP) 2-a, la cual confiere resistencia a todos los betalactámicos <sup>(8,9)</sup>. Los mecanismos patogénicos de esta bacteria, se deben, en parte, al amplio repertorio de factores de virulencia, a la tendencia a invadir tejidos y el endotelio vascular, y a su maleabilidad para integrar factores genéticos que confieren tanto virulencia como resistencia antimicrobiana, a la vez evadiendo la respuesta inmune del hospedero <sup>(1,2,9)</sup>.

Las infecciones por SAMR fueron en su inicio de origen intrahospitalario (SAMR-IH), sin embargo, a finales de los años 90, ha existido una emergencia de SAMR que provoca infecciones en la comunidad (SAMR-AC). Estas cepas poseen atributos específicos de virulencia: una exotoxina -la leucocidina de Pantón-Valentine (PVL)- asociada con procesos inflamatorios severos en piel y partes blandas, así como a neumonía necrotizante; mayor rapidez de duplicación celular y una alta capacidad de diseminación y, por último, los genes de resistencia a meticilina se encuentran en una región de reciente identificación (SCCmec IV o V) distinta a la que poseen los SAMR-AH clásicos, que no contienen los genes de resistencia a antibióticos adicionales <sup>(2,10)</sup>. El número de infecciones de SAMR-AC parece estar aumentando, y las cepas responsables de estas infecciones ahora ingresaron al entorno hospitalario, borrando la línea entre cepas de "comunidad" y "hospital"<sup>(10)</sup>.

Los factores de riesgo más estudiados para desarrollar bacteriemia a *Staphylococcus aureus* (BSA) son: presencia de dispositivos protésicos (válvulas cardíacas y prótesis articulares), dispositivos intravasculares, hemodiálisis, infección por virus de la inmunodeficiencia humana (HIV), drogadicción, etilismo, diabetes, edades extremas y antecedente de infección por SAMR <sup>(3,11)</sup>.

El *S. aureus* tiene un gran espectro de afección clínica siendo los más frecuentes las infecciones de piel y partes blandas, neumonía, bacteriemia, endocarditis, osteomielitis y artritis séptica. La BSA es propensa a producir metástasis a cualquier tejido. El curso clínico de ésta depende del tipo de tejido afectado, la susceptibilidad del germen y la ruta de adquisición <sup>(3)</sup>.

La vancomicina y la daptomicina son los únicos agentes actualmente aprobados para el tratamiento de la bacteriemia a SAMR. Sin embargo, presentan sus limitaciones. La vancomicina posee una actividad bactericida lenta y baja penetración en los tejidos. Se ha observado resistencia antibiótica y fallas en el tratamiento con ambas drogas <sup>(12)</sup>. A pesar de una relativa ambivalencia en las guías, la vancomicina continúa siendo el pilar del tratamiento debido a sus bajos costos y resultados clínicos predominantemente no inferiores en comparación con otros agentes antibacterianos <sup>(12,13)</sup>.

Muchas preguntas claves para el diagnóstico y manejo clínico de las infecciones por SAMR continúan sin respuesta y subrayan la necesidad de nuevos estudios que aporten los datos suficientes para decidir cuál es el tratamiento óptimo en casos de infecciones invasoras, el establecimiento de estrategias de prevención y vigilancia epidemiológica exitosas, así como estimular el desarrollo de nuevos antimicrobianos y vacunas <sup>(1)</sup>.

### **Objetivos del estudio:**

#### **Objetivos primarios:**

- Describir las características epidemiológicas, clínicas, bacteriológicas, de tratamiento y evolución de las bacteriemias a *Staphylococcus aureus* meticilino resistente (SAMR).

#### **Objetivos secundarios:**

- Analizar si el origen de la bacteriemia a SAMR está asociada a la epidemiología, clínica, microbiología, tratamiento y evolución.
- Determinar si el linaje de SAMR (SAMR-AC y SAMR-AH) está asociado con variables epidemiológicas.
- Analizar que variables son predictoras de evolución en pacientes internados por bacteriemia a SAMR.
- Analizar que variables son predictoras de recaída y mortalidad en pacientes internados por bacteriemia a SAMR.

## **Material y métodos:**

**Diseño del estudio:** Estudio descriptivo y analítico, observacional, retrospectivo; realizado entre el 01/01/2014 y el 31/10/2018; en la sala del servicio de Clínica Médica del Hospital Provincial del Centenario, en la ciudad de Rosario, Santa Fe, Argentina; que incluyó pacientes ingresados consecutivamente por cuadro de bacteriemia a SAMR.

**Criterios de inclusión:** Pacientes de ambos sexos, mayores de 15 años, internados la sala general en el servicio de Clínica Médica del Hospital Provincial del Centenario, que presente al menos 1 hemocultivo positivo para SAMR, tomados al ingreso al hospital o durante la internación.

**Criterios de exclusión:** Historias clínicas incompletas que no permitan recolectar los datos necesarios.

Para tal fin se utilizó la base de datos del servicio de Clínica Médica y del servicio de Microbiología del Hospital Provincial del Centenario para la búsqueda inicial de casos, y se revisaron las historias clínicas completas de todos los pacientes incluidos.

## **Variable incluidas y definiciones:**

Edad

Sexo: femenino/ masculino.

Antecedentes personales: según registro en la historia clínica: diabetes (DBT), insuficiencia renal crónica (IRC) con requerimiento o no de hemodiálisis, hepatopatía crónica, neoplasia, HIV, etilismo, enfermedades autoinmunes sistémicas (EAS), obesidad, inmunosupresión (trasplantados de órganos sólidos, tratamiento inmunosupresor: quimioterapia, corticoides a dosis de 1 mg/kg, azatioprina, drogas biológicas), dermatosis previa<sup>(1,14)</sup>.

Índice de Comorbilidad: El Índice de Comorbilidad de Charlson Modificado es un score utilizado para predecir la mortalidad de los pacientes en función de sus diferentes comorbilidades. Obtenido a partir del Score original, consta de 8 comorbilidades a las cuales se les atribuye una puntuación de 1 a diabetes, enfermedad vascular cerebral, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, insuficiencia cardíaca/cardiopatía isquémica, demencia, enfermedad arterial periférica y 2 puntos para las comorbilidades insuficiencia renal crónica y cáncer. Utilizamos el mismo por ser de mayor practicidad y tener utilidad pronóstica similar a corto plazo. Se obtiene el resultado de la suma de todos ellos. Se considera ausencia de comorbilidad entre 0 y 1 puntos, baja cuando el índice es de 2 y alta comorbilidad cuando es  $\geq 3$ <sup>(15,16)</sup> (Anexo 1).

Motivo consulta/internación: según lo registrado por el médico tratante.

Bacteriemia a *Staphylococcus aureus* (BSA): se definió como la presencia de 1 hemocultivo positivo para SA en pacientes con signos y síntomas consistentes atribuibles a una infección <sup>(3)</sup>, según conste en las historias clínicas del paciente.

Bacteriemia intrahospitalaria (BSA-IH): hemocultivos positivos después de 48 horas de internación <sup>(3,17)</sup>.

Bacteriemia asociada a cuidados de salud (BSA-ACS): cuando la infección se diagnostica dentro de las 48 horas de admisión al hospital, en un paciente con un contacto extenso con los cuidados médicos, definido como: terapia endovenosa, curación de heridas o cuidados de enfermería especializados en el domicilio; residente de un asilo; hospitalización por 2 o más días en los 90 días previos; receptor de diálisis o receptor de terapia inmunosupresora <sup>(3,17)</sup>.

Bacteriemia adquirida en la comunidad (BSA-AC): hemocultivos positivos dentro de las 48 horas de ingreso al hospital, y no encuadra en la definición de bacteriemia asociada a cuidados de salud <sup>(3,17)</sup>.

Bacteriemia primaria o de origen desconocido: uno o más hemocultivos positivos cuyo origen no pudo establecerse después de un cuidadoso examen clínico, microbiológico e imagenológico <sup>(17,18)</sup>.

Bacteriemia polimicrobiana: aislamiento simultáneo de *S. aureus* y otros microorganismos en los hemocultivos. Sin embargo, *Corynebacterium spp* , *Bacillus spp*, y los estafilococos coagulasa negativos se consideraron contaminantes a menos que estuvieran relacionados con la infección del dispositivo o hayan crecido en dos o más hemocultivos <sup>(19)</sup> o según criterio clínico del médico tratante.

Bacteriemia no complicada: debe reunir los siguientes criterios: (1) exclusión de endocarditis infecciosa por ecocardiografía;(2) sin presencia de prótesis implantadas ni dispositivos intracardíacos, (3) resultados negativos de hemocultivos de control entre los 2 y 4 días después de la toma inicial,(4) cese de la fiebre dentro de las 72 horas posteriores al inicio de la terapia antibiótica efectiva, y (5) sin evidencia de infección metastásica <sup>(20,21)</sup> .

Bacteriemia complicada: cualquier otro paciente debe considerarse que tiene un BSA complicada <sup>(20)</sup>.

Bacteriemia persistente: hemocultivos positivos de 3 hasta 7 días desde el inicio de terapia antibiótica apropiada <sup>(14)</sup>.

SAMR-AC: debido a que no disponemos en nuestro medio de pruebas genéticas, por la complejidad y los costos que implica realizarlas, se consideró que una cepa de *S. aureus* fue con gran probabilidad un SAMR-AC cuando en el antibiograma presentó resistencia a los betalactámicos y sensibilidad a múltiples clases de antibióticos (clindamicina, trimetoprima-sulfametoxazol, eritromicina, gentamicina, tetraciclina, rifampicina y ciprofloxacina) <sup>(22)</sup>.

SAMR-AH: cepas de *S. aureus* resistentes a la metilina que son resistentes a 3 o más antibióticos no betalactámicos <sup>(22)</sup>.

Factor de riesgo: un factor de riesgo es cualquier rasgo, característica o exposición de un individuo que aumente su probabilidad de sufrir una enfermedad o lesión <sup>(23)</sup>.

Factores de riesgo para BSA: hemodiálisis, HIV, etilismo, trasplante de órgano sólido, abuso de drogas intravenosas, dispositivos intravasculares, dispositivos protésicos (válvulas cardíacas y articulares), edades extremas, enfermedad cardíaca, cáncer, diabetes mellitus, accidente cerebrovascular, residencia en hogar de ancianos, exposición previa a antibióticos, hepatitis C y enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) <sup>(3)</sup>.

Factores de riesgo para SAMR-AC: pacientes privados de su libertad, residentes en geriátricos, trabajadores de la salud, realizar deportes de contacto, uso de antibióticos (ATB) hasta un mes previo de la internación, antecedentes de infecciones por SAMR, internación previa hasta 3 meses del ingreso hospitalario, hospitalización entre 3 a 12 meses, homosexuales, adictos a drogas vía endovenosa/inhalatoria (ADVE-ADVI) <sup>(22)</sup>.

Tipo de ATB previo: se clasificaron en penicilinas, cefalosporinas, fluoroquinolonas, sulfonamidas, clindamicina, combinación de 2 o más antibióticos, otro <sup>(22)</sup>.

Motivo de ATB previo: según lo registrado en la historia clínica del paciente.

Factores de riesgo para SAMR-AH: cirugía, hospitalización, residencia en geriátrico, centro de atención o diálisis en los últimos 12 meses, presencia de catéter percutáneo permanente <sup>(22)</sup>.

Síntomas/signos clínicos al ingreso: según lo registrado en la historia clínica del paciente.

Sepsis: disfunción orgánica potencialmente mortal causada por una respuesta desregulada del huésped a la infección <sup>(24)</sup>.

Disfunción orgánica: se puede representar por el aumento de dos puntos o más en la puntuación SOFA (Sequential Organ Failure Assessment). La puntuación SOFA incluye una serie de criterios clínicos y de laboratorio que asume que la puntuación SOFA basal es 0, en pacientes sin disfunción orgánica pre-existente, mientras que, para definir los criterios clínicos que identifican los pacientes infectados con sepsis se requiere una puntuación SOFA inicial de  $\geq 2$  <sup>(24)</sup>. (Anexo 2).

Shock séptico: subgrupo de sepsis en el que profundas alteraciones circulatorias, celulares y metabólicas se asocian con mayor riesgo de mortalidad. Los pacientes con shock séptico necesitan vasopresores para mantener una presión arterial media de 65 mm Hg o más y cifras de lactato mayores de 2 mmol/l en ausencia de hipovolemia <sup>(24)</sup>.

Signos de sepsis al ingreso: si /no



Signos de sepsis durante la internación: si/no

Leucocitosis/leucopenia al ingreso: valor normal glóbulos blancos entre 4000-9000/mm<sup>3</sup>. Si/no.

Aumento de reactantes de fase aguda: valores normales: velocidad de eritrosedimentación (VES): 1-15 mm/1hr; proteína C reactiva (PCR): 0,6-5 mg/l ; procalcitonina : 0,005-0,1 ng/ml. Si/no.

Fiebre persistente: persistencia de fiebre luego de 72 horas de instaurado el tratamiento antibiótico efectivo <sup>(20)</sup>. Si/no

Lesiones cutáneas compatibles con enfermedad metastásica: presencia de petequias, vasculitis, infartos, equimosis o pústulas <sup>(25)</sup>. Si/no

Foco infeccioso: se definió como el sitio de infección más probable a partir del cual se desarrolló la bacteriemia, en base a los hallazgos clínicos y microbiológicos <sup>(26)</sup>.

Sepsis a catéter: se consideró como el foco de bacteriemia si el catéter hubiera estado en lugar durante al menos 72 horas sin otro foco infeccioso atribuible y si reunió alguno de los siguientes criterios:(1) aislamiento en el cultivo de drenaje purulento del sitio de inserción de *S. aureus* con el mismo patrón de resistencia que el hemocultivo;(2) aislamiento en el cultivo de la punta del catéter retirado de *S. aureus* (técnica del rodillo de la placa);(3) tiempo de positividad diferencial positivo (hemocultivo obtenido a través del catéter intravascular -retrohemocultivo- se volvió positivo al menos 2 horas antes que un hemocultivo simultáneo positivo) <sup>(19,27)</sup>.

Neumonía: se consideró como el foco infeccioso si: (1) existieron síntomas clínicos y signos de infección del tracto respiratorio inferior y/o (2) aislamiento de *S. aureus* en cultivo esputo o aspirado endotraqueal y/o (3) evidencia radiológica de infiltrados pulmonares no atribuible a otras causas <sup>(19)</sup>.

Infecciones de piel y partes blandas: aislamiento de *S. aureus* en cultivo de partes blandas y/o presencia de signos de infección <sup>(19)</sup>.

Infección de herida quirúrgica (IHQ): superficial: ocurre dentro de los 30 días después de la cirugía con compromiso de piel y tejidos blandos subcutáneos a la incisión; con (1) drenaje purulento, con o sin confirmación microbiológica por la incisión y/o (2) aislamiento del microorganismo en un fluido o tejido y/o (3) dolor, inflamación, eritema, calor o que el cirujano haya abierto deliberadamente la herida quirúrgica, excepto si el cultivo es negativo, y (4) diagnóstico de IHQ por el cirujano. Profunda: infección que ocurre en los 30 días después de la cirugía si no existe un implante; hasta un año después si hay implante relacionado con la cirugía; con compromiso de tejidos blandos profundos (fascia y músculo)<sup>(19,28)</sup>.

Endocarditis: se definió utilizando los criterios de Duke modificados <sup>(19,29)</sup>. (Anexo 3).

Osteoarticular:

Artritis séptica: positividad de la tinción de Gram, el cultivo del líquido sinovial o de la membrana sinovial asociado hemocultivos positivos para SAMR y presencia de un cuadro clínico compatible (dolor, inflamación, calor y limitación de movimientos)<sup>(30)</sup>.

Osteomielitis: aislamiento de SAMR en hemocultivos y cultivo óseo y /o biopsia ósea asociado a cuadro clínico compatible (dolor o inflamación localizado en el hueso, fiebre o a aumento de reactantes de fase aguda) <sup>(30)</sup>.

Otros focos: infección del tracto urinario (ITU), sistema nervioso central (SNC) y/o de implante intravascular <sup>(19)</sup>.

Hemocultivos: tipificación del germen y antibiograma.

Hemocultivos de control: si/no. En caso de estar presentes especificar si fueron positivos (tipificación del germen y antibiograma) o negativos.

Otros cultivos: especificar. Tipificación del germen y antibiograma.

Concentración inhibitoria mínima (CIM) vancomicina : valor de corte  $\leq 2$ : sensible <sup>(21)</sup>.Método vitek2c de biomérieux y tiras de Etest. Si/no.

Vancocinemia: valor normal en valle 5-10 ug/ml ; pico 25-40 ug /ml .Si/no.

Ecocardiograma: si/no. En caso de ser positivo especificar si fue transtorácico (ETT) y/o transesofágico (ETE) y describir presencia de vegetaciones.

Factores de riesgo para complicaciones: criterio de valoración compuesto que incluye:(1) bacteriemia persistente;(2) adquisición de infección en la comunidad;(3) lesiones en piel sugestivas de metástasis infecciosa y (4) fiebre persistente <sup>(24)</sup>.

Otras complicaciones: especificar.

Foco no drenado: si/no. En caso de ser positivo especificar si se realizó drenaje o desbridamiento quirúrgico.

Terapia empírica adecuada: cuando al menos un agente antimicrobiano activo es administrado a las dosis recomendadas de acuerdo con los datos de susceptibilidad dentro de las primeras 48 horas después de que se realizaron los hemocultivos <sup>(17)</sup>.

Terapia con antibióticos dirigida adecuada: cuando se administra al menos un agente antimicrobiano activo, de acuerdo con los datos de susceptibilidad, a una dosis recomendada después de 96 horas después de la recolección de cultivos de sangre <sup>(17,31)</sup>.

Requerimiento de modificación inicial del tratamiento antibiótico: se definió como la necesidad de un cambio en el tratamiento antibiótico inicial debido a falta de respuesta, reacción adversa,

interacción con otros fármacos, basándose en los resultados de pruebas microbiológicas o cambios en la terapia antibiótica <sup>(32)</sup>.

Efectos adversos al tratamiento: si/no. según lo registrado en la historia clínica del paciente

Tiempo para la terapia antimicrobiana apropiada: demora en días para el inicio del tratamiento adecuado con alguno de los siguientes: vancomicina, teicoplanina, daptomicina, o linezolid intravenoso u oral en una dosificación recomendada <sup>(32)</sup>.

Monoterapia o terapia combinada: según la cantidad de medicamentos activos incluidos <sup>(17)</sup>.

Duración total del tratamiento antibiótico: a partir de la fecha en que un tratamiento antibiótico apropiado comenzó a administrarse después de la recolección de los hemocultivos <sup>(31)</sup>.

Racionalización: cambio a antibióticos de espectro más estrecho sobre la mejoría del paciente o la confirmación microbiológica <sup>(17,32)</sup>.

Cura clínica: resolución de signos y/o síntomas de infección, incluido el conteo de glóbulos blancos menor a 9.000/mm<sup>3</sup>, frecuencia cardíaca menor a 90 latidos por minuto, frecuencia respiratoria menor 20 respiraciones por minuto y temperatura máxima de 38°C después que la terapia fue discontinuada <sup>(33)</sup>.

Fracaso de tratamiento: suma de falla clínica y falla microbiológica <sup>(34)</sup>.

Falla clínica sistémica: se definió como un criterio de valoración compuesto que incluyó:(1) muerte; (2) bacteriemia persistente; (3) recaída de bacteriemia; (4) sepsis y /o shock séptico y/o insuficiencia respiratoria aguda durante la internación (no se consideró este criterio en pacientes que ingresaron directamente a Unidad de Terapia Intensiva )<sup>(32,34)</sup>.

Falla clínica severa: variable compuesta que incluye:(1) muerte y (2) sepsis, shock séptico y/o insuficiencia respiratoria aguda durante la internación.

Falla microbiológica: variable compuesta por: recaída microbiológica: un hemocultivo positivo a SARM obtenido 48 horas después de un hemocultivo negativo; y bacteriemia persistente: definida como > 72 horas de hemocultivos positivos para SAMR desde el inicio de terapia antibiótica apropiada <sup>(34)</sup>.

Días total de internación.

Internación en UTI al ingreso: si/no.

Internación en UTI durante la internación: si /no .

Recurrencia: nuevo episodio de bacteriemia a SARM dentro de los 30 días posteriores a la interrupción del tratamiento <sup>(33)</sup>

Recaída: nuevo episodio de bacteriemia a SAMR después de 30 días de completado el tratamiento <sup>(33)</sup>.

Mortalidad durante la internación: si/no.

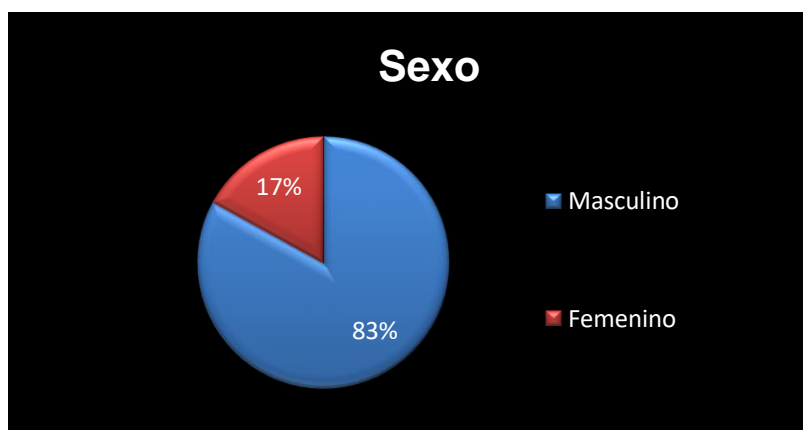
### **Análisis estadístico:**

Para el análisis estadístico de las variables estudiadas se utilizó el programa IBM SPSS Statics versión 19. La significancia de las diferencias correspondientes a las variables cuantitativas se estimó mediante la prueba de la t de Student. Las diferencias correspondientes a las variables cualitativas se estimó mediante la prueba de Chi cuadrado o la prueba de significancia exacta de Fisher cuando la primera no resultase aplicable. Se consideró diferencia estadísticamente significativa cuando el valor de "p" era inferior a 0,05. Los datos se expresan como porcentajes, o como media  $\pm$  desvío estándar según corresponda.

## Resultados:

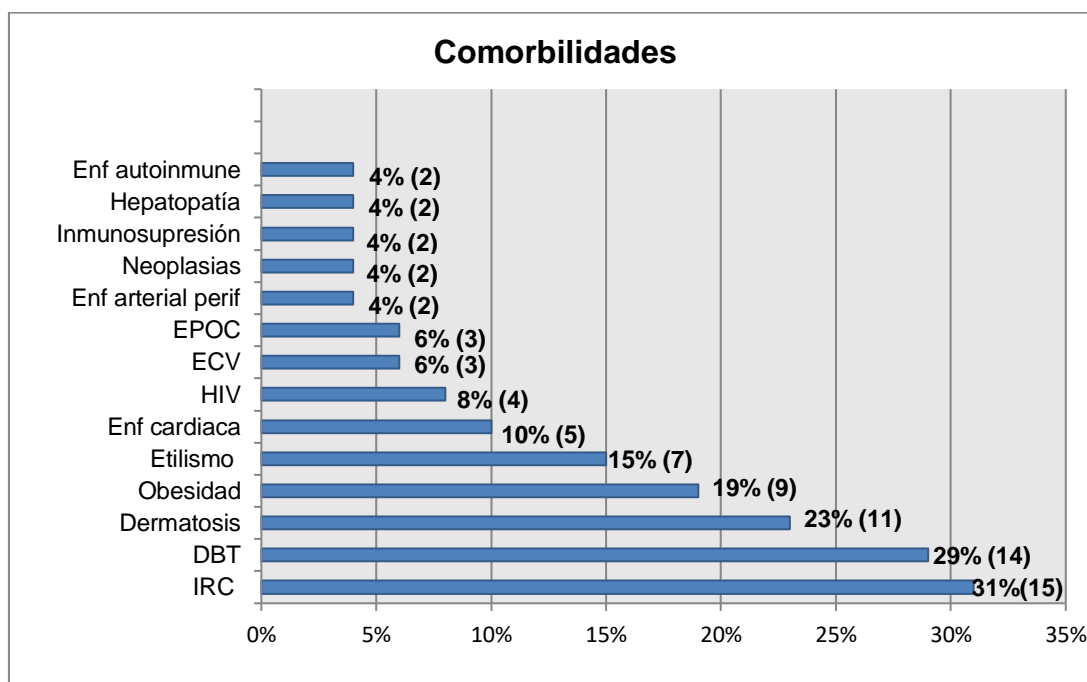
Se incluyeron 48 pacientes, que presentaron 56 episodios de bacteriemia a SAMR (8 de ellos requirieron reingreso hospitalario). La edad media fue de 43 años ( $\pm 15$ ) y el 83% (40/48) eran de sexo masculino.

Gráfico 1: Distribución por sexo



El 77% (37/48) presentaban comorbilidades. Cabe destacar que de los pacientes con IRC el 40% (6/15) requerían hemodiálisis. El promedio del Score de Charlson fue de 1,2 ( $\pm 1,5$ ). El 20% (11) de los casos presentó un valor elevado ( $>3$ ). En el gráfico 2 se pueden observar por orden de frecuencia.

Gráfico 2: Comorbilidades



HIV: infección por virus de la inmunodeficiencia humana; ECV: enfermedad cerebrovascular ; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

Los factores de riesgo clásicamente descriptos para adquisición de BSA se hallaron presentes en un 80% (45/56) de los casos. Destacándose como los más importantes el uso previo de ATB, la presencia de diabetes, etilismo y adicción a drogas por vía inhalatoria/endovenosa (ADVI/ADVE). En el cuadro 3 se pueden observar por frecuencia.

<b>Cuadro 3: Factores de riesgo BSA</b>	
Uso de ATB previo	16 (28%)
DBT	14 (25%)
ADVI/ADVE	7 (12%)
Etilismo	7 (12%)
Hemodiálisis	6 (11%)
Enfermedad cardíaca	6 (11%)
HIV	4 (7%)
ECV	3 (5%)
EPOC	3 (5%)
Neoplasias	2 (4%)
VHC	2 (4%)
Geriátrico	1 (2%)
DIV	1 (2%)
Prótesis	1 (2%)
Trasplante de órgano sólido	0
Edad extrema	0

VHC: virus de la hepatitis C ; DIV: dispositivo intravascular.

Los factores de riesgo específicos para adquisición de SAMR-AC se encontraron en un 56% (13/23) de los casos con origen de la bacteriemia en la comunidad, siendo el principal el uso previo de ATB. Los betalactámicos fueron los más indicados en 6/8 pacientes seguidos por ciprofloxacina y cotrimoxazol en 1/8 respectivamente. El motivo de la indicación de ATB fueron las infecciones de piel y partes blandas (IPPB) en 5/8 casos, neumonía en 2/8 y sífilis 1/8. Se detallan los resultados en cuadro 4.

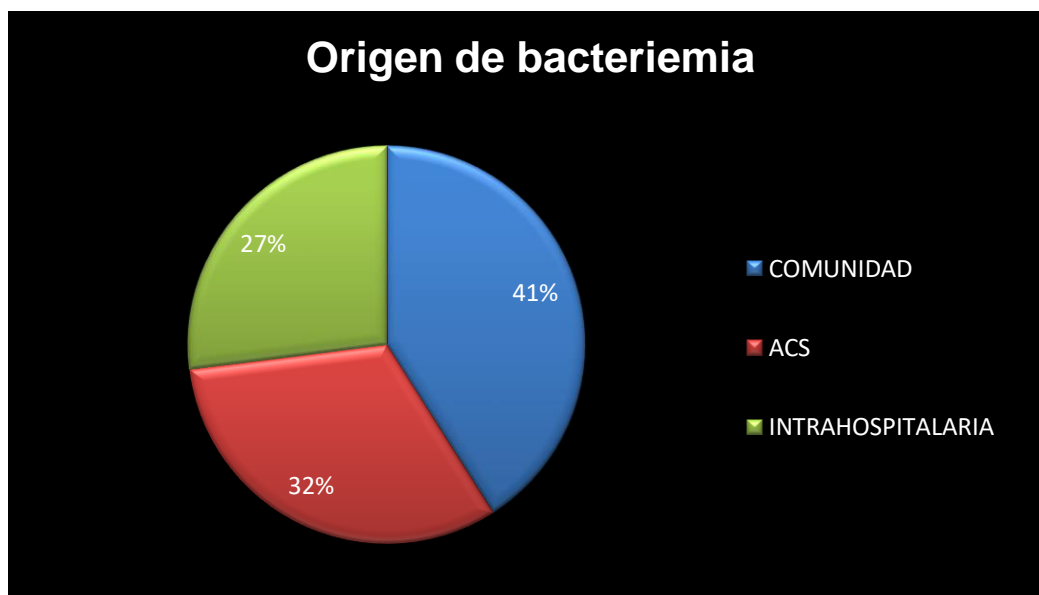
<b>Cuadro 4: Factores de riesgo SAMR-AC</b>	
Uso previo de ATB (1 mes)	8(8/13)
ADVI/ADVE	3(3/13)
Antecedente de infección SAMR	1(1/13)
Presidarios	1(1/13)
Deporte de contacto	1(1/13)
Homosexuales	1(1/13)
Trabajador de la salud	0
Internación previa (últimos 3 meses)	0
Internación previa de 3 a 12 meses	0
Residente de geriátrico	0

Los factores de riesgo para SAMR-AH se hallaron en el 64% (21/33) de los casos con bacteriemia asociada a los cuidados de la salud y nosocomial. La hospitalización fue el principal factor predisponente. Cuadro 5.

<b>Cuadro 5: Factores de riesgo SAMR-AH</b>	
Hospitalización	14(14/21)
Hemodiálisis	11(11/21)
Catéter permanente	3( 3/21)
Cirugía	2(2/21)
Centro de residencia	1(1/21)

En cuanto al origen de la adquisición de la bacteriemia, fue de origen comunitario en 41% (23) de los casos, asociada a cuidados de la salud en 32% (18) e intrahospitalaria en 27% (15). Ver Gráfico 6.

Gráfico 6: Origen de la bacteriemia



Se observó una edad media de presentación de 37,9 años ( $\pm 14,6$ ) en la infección adquirida en la comunidad versus 46,7 años ( $\pm 13,9$ ) en las otras (ACS-IH) con una diferencia estadísticamente significativa ( $p 0,027$ ). El promedio del Score de Charlson fue de 0,22 ( $\pm 0,42$ ) en los pacientes con infección de la comunidad versus 2,09 ( $\pm 1,5$ ) en los otros (ACS-IH) con una  $p < 0,001$ . Tabla 7.

Tabla 7: edad – Score de Charlson y origen de la bacteriemia

	AC	ACS-IH	Valor p
<b>Edad</b>	37,9 ( $\pm 14,6$ )	46,7 ( $\pm 13,9$ )	0,027
<b>Score de Charlson</b>	0,22 ( $\pm 0,42$ )	2,09( $\pm 1,5$ )	< 0,001

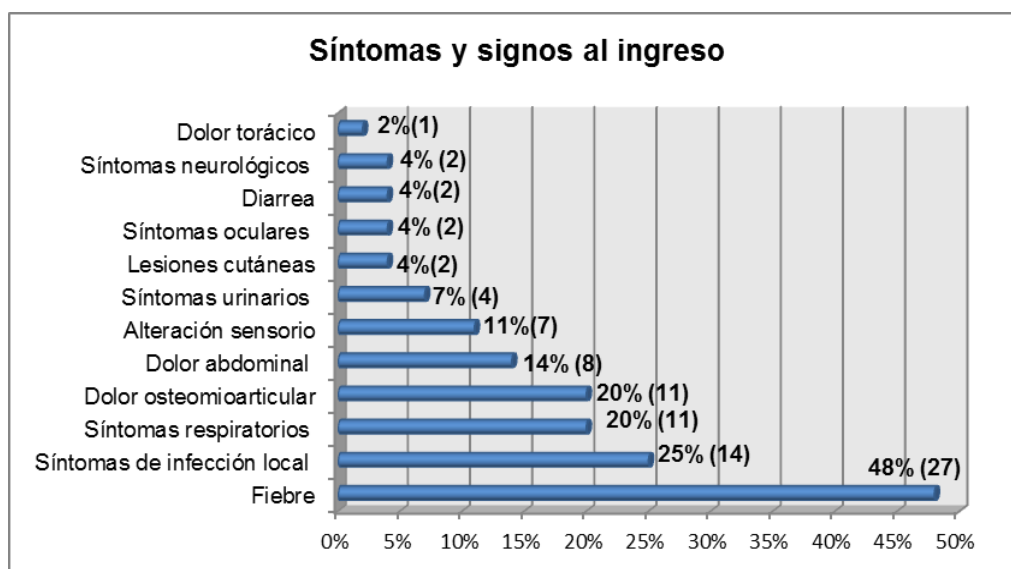
Los motivos de consulta/internación fueron variados. Las causas más frecuentes fueron de etiología infecciosa, llevando el primer lugar las infecciones de piel y partes blandas (IPPB). En el cuadro 8 se pueden observar en detalle.

<b>Cuadro 8: Motivos de internación</b>	
<b>Infecciosas</b>	<b>41 (73%)</b>
IPPB	8 (14%)
Síndrome febril sin foco	6 (11%)
Infección urinaria	6 (11%)
Neumonía	4 (7%)
Osteomielitis	3 (5%)

Sepsis a catéter	2 (3%)
Espondilodiscitis	2 (3%)
Endoftalmitis	2 (3%)
Bacteriemia SAMR	2 (3%)
Artritis séptica	2 (3%)
Infección herida quirúrgica	1(2%)
Neutropenia febril	1(2%)
Absceso renal	1(2%)
Diarrea	1(2%)
<b>Descompensación enfermedad de base</b>	<b>9(16%)</b>
IRC reagudizada: Síndrome urémico y/o Diálisis urgencia	4(7%)
Cetoacidosis Diabética	2(3%)
Síndrome ascítico edematoso	1(2%)
Eritrodermia psoriásica	1(2%)
Crisis miasténica	1(2%)
<b>Traumáticas</b>	<b>2 (4%)</b>
Politraumatismo	1(2%)
Hemoperitoneo	1(2%)
<b>Cardiovasculares</b>	<b>1(2%)</b>
Síndrome coronario agudo (SCA)	1(2%)
<b>Neurológicas</b>	<b>2(4%)</b>
Alteración de la marcha	1 (2%)
Paraparesia miembros inferiores	1(2%)
<b>Misceláneas</b>	<b>3(5%)</b>
Lumbalgia crónica	2(3%)
Trombosis venosa profunda (TVP)	1(2%)

Los síntomas y signos al ingreso pueden observarse por orden de frecuencia en el gráfico 9.

Gráfico 9: Síntomas y signos al ingreso

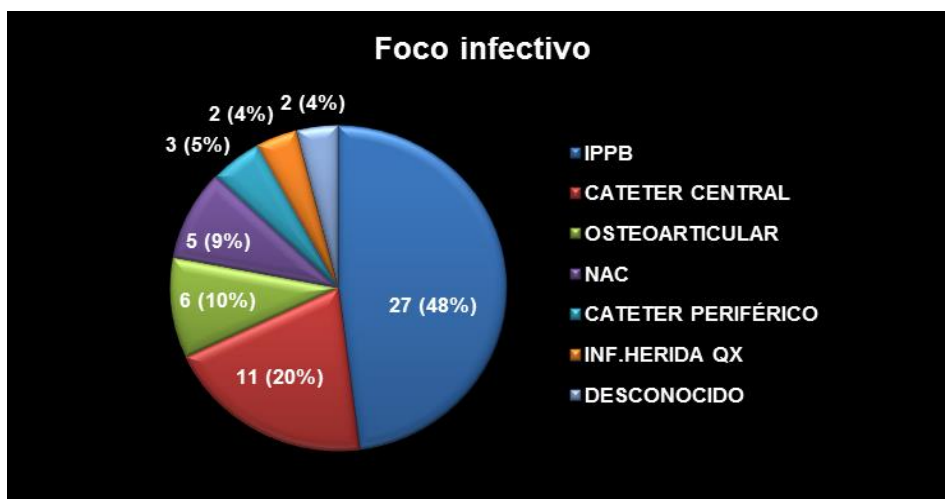


Síntomas de infección local: flogosis, eritema, edema, dolor y/o supuración local; síntomas respiratorios: disnea, tos y / o expectoración mucopurulenta; síntomas urinarios: disuria, tenesmo, hematuria y/o lumbalgia; síntomas oculares: ojo rojo doloroso, alteración de la agudeza visual ; síntomas neurológicos: alteración marcha, paraparesia.



El principal foco infeccioso fueron los tejidos de piel y partes blandas en 48% (27) de los episodios. De estos el 63% (17/27) fueron lesiones abscedadas y 37% (10/27) restante lesiones no abscedadas: celulitis (4/27), forúnculos (3/27), hematoma sobreinfectado (2/27) y úlcera en pie diabético (1/27). Los resultados se plasman en gráfico 10.

Gráfico 10: Foco infeccioso



En la tabla 11 se puede observar la frecuencia del foco infeccioso según el origen de la bacteriemia. Se observa un 83%(19/23) de IPPB en el grupo AC versus 24%(8/33) en los otros (ACS-IH) con una  $p < 0,001$ . Ver tabla 12.

Tabla 11: Foco infeccioso según origen de la bacteriemia

	Catéter central	Catéter periférico	NAC	IPPB	IHQ	Osteoarticular	Desconocido
AC	0	0	3 (13%)	<b>19(83%)</b>	0	0	1(4%)
ACS	<b>4(22%)</b>	1(6%)	2 (11%)	5(28%)	2(11%)	<b>3(17%)</b>	1(6%)
IH	<b>7(47%)</b>	2(13%)	0	3(20%)	0	<b>3(20%)</b>	0

Tabla 12: IPPB y origen de la bacteriemia

	AC	ACS-IH	Valor p
IPPB	19 (83%)	8 (24%)	<0,001

El 80% (45) de los pacientes presentó leucocitosis al ingreso, un 5%(3) leucopenia y 14% (8) valores de glóbulos blancos normales. El 91% (51) presentó aumento de reactantes de fase aguda al ingreso, 2% (1) presentó valores normales y a 7% (4) no se les solicitó.

Del total de los casos de bacteriemia se aisló SAMR-AC en 88% (49) y SAMR-AH en 12% (7). El SAMR-AC fue el causal del 96%(22/23) de las BSA-AC, 78%(14/18) de las BSA-ACS y 87% (13/15) de las BSA-IH. El SAMR-AH produjo el 4%(1/23) de las BSA-AC, el 22%(4/18) de las BSA-ACS y el 13% de las BSA-IH. La edad media en pacientes con SAMR-AC fue de 41,41 ( $\pm 14,71$ ) versus 55,29 ( $\pm 8,79$ ) en pacientes con SAMR-AH con una p de 0,004. El promedio del Score de Charlson fue de 1,14 ( $\pm 1,44$ ) en los pacientes con SAMR-AC versus 2,57 ( $\pm 1,71$ ) en SAMR-AH con una p de 0,020. Tabla 13.

Tabla 13: prevalencia SAMR según edad y Score de Charlson

	<b>SAMR-AC</b>	<b>SAMR-AH</b>	<b>Valor p</b>
<b>Edad</b>	41,41 ( $\pm 14,71$ )	55,29 ( $\pm 8,79$ )	0,004
<b>Score de Charlson</b>	1,14 ( $\pm 1,44$ )	2,57 ( $\pm 1,71$ )	0,020

La resistencia antibiótica total fue de 25%(14) a clindamicina y eritromicina y de 14%(8) a ciprofloxacina, destacando que en el grupo AC no hubo resistencia a esta última y la resistencia fue de un solo caso para clindamicina y eritromicina (4%). Cuando se comparó la resistencia antibiótica del SAMR según el origen de la bacteriemia se obtuvo una diferencia estadísticamente significativa. Ver tabla 14.

La concentración inhibitoria mínima (CIM) de la vancomicina fue realizada en 78% de los casos (44) con un promedio fue de 1. Cabe destacar que 3 pacientes presentaron CIM de 2. La vancocinemia se solicitó en 23% (13) de los casos, de los cuales 9 presentaron falla clínica y 4 bacteriemia complicada.

Tabla14: Resistencia SAMR en hemocultivos según origen de bacteriemia

	<b>AC</b>	<b>ACS</b>	<b>IH</b>	<b>Valor p</b>
<b>Ciprofloxacina</b>	0	<b>6 (32%)</b>	<b>2 (14%)</b>	<b>0,004</b>
<b>TMS</b>	0	0	0	
<b>Clindamicina</b>	<b>1 (4%)</b>	<b>11 (58%)</b>	<b>3 (21%)</b>	<b>0,001</b>
<b>Rifampicina</b>	<b>1 (4%)</b>	0	0	
<b>Linezolid</b>	0	0	0	
<b>Minociclina</b>	0	0	0	
<b>Tigeciclina</b>	0	0	0	
<b>Eritromicina</b>	<b>1 (4%)</b>	<b>11 (58%)</b>	<b>3 (21%)</b>	<b>0,001</b>
<b>Gentamicina</b>	<b>1 (4%)</b>	0	0	
<b>Vancomicina</b>	0	0	0	

Se solicitaron cultivos de otras muestras asociados al cuadro clínico. Se plasma los resultados en cuadro 15.

Cuadro 15 : Aislamiento en otras muestras

Muestra	Nº muestras	Sin aislamiento	SAMR -AC	Otros gémenes
Espuito	3	1	2 (2/3) 67%	
Aspirado traqueal	1	1		
BAL	1	1		
Líquido pleural	5	5		
CPPB	21	3	18 (18/21) 86%	
RHC/punta catéter	13	5	8 (8/13) 62%	
Líquido articular	4	0	4 (4/4) 100%	
Óseo	4	1 (con ATB)	3 (3/4) 75%	
Urocultivo	15	11	2 (2/15)	2 (KES/KPC)
LCR	2	2		
Ocular	1	1		

BAL: lavado bronquialveolar ; CPPB: cultivo de piel y partes blandas; RHC: retrohemocultivo ; LCR: líquido cefalorraquídeo; Grupo KES: Klebsiella, Enterobacter ,Serratia; KPC: Klebsiella productora de carbapenemasa.

El tratamiento empírico adecuado se instauró en el 62% (35) de los casos. En los pacientes en que el tratamiento empírico inicial fue inadecuado el Score de Charlson fue de 0,5 ( $\pm 1,12$ ) versus 1,7 ( $\pm 1,5$ ) en los que fue adecuado, p 0,004. Además, se observó que en el primer grupo hubo mayor casos de fiebre persistente 61,5% (8/13) versus 38,5%(5/13) con una p de 0,041.Hubo una tendencia a presentar mayor días de internación en el primer grupo 33,2 días ( $\pm 16,9$ ) versus 26,7 días ( $\pm 16,2$ ), p 0,15.

El tratamiento dirigido adecuado se realizó en el 91% (51). La demora en días hasta el inicio de éste fue un promedio de 2,3 días ( $\pm 2,2$ ) en el grupo AC; 1,1 días ( $\pm 1,46$ ) en el grupo ACS y de 0,7 días ( $\pm 2$ ) en IH. Se comparó la demora en el grupo de adquisición comunitaria versus los otros (ACS-IH) obteniendo una media de 2,3 días ( $\pm 2,2$ ) vs 0,9 días ( $\pm 1,7$ ) con una diferencia estadísticamente significativa (p 0,014). El 45% (25) de los pacientes requirieron cambio del tratamiento inicial. En el grupo AC fue de un 65%(15) versus 30% (10) en los otros (ACS – IH) con una diferencia estadísticamente significativa (p 0,14). El motivo del cambio fue por ajuste al antibiograma en 76% (19/25) de los casos y por falta de respuesta en un 24% (6/25).Tabla 16.

Tabla 16 : Demora en inicio de ATB adecuado y origen de bacteriemia

	AC	ACS-IH	Valor p
<b>Demora inicio ATB adecuado</b>	2,3 días ( $\pm 2,2$ )	0,9 días ( $\pm 1,7$ )	0,014
<b>Requerimiento cambio ATB</b>	15 (65%)	10 (30%)	0,014

El tratamiento elegido fue monoterapia con vancomicina en un 41% (23) y un esquema combinado en el 59% (33) de los cuales un 45%(15/33) asociaba un betalactámico: piperacilina tazobactam 18% (6/33), meropenem 18% (6/33), cefepime 3% (1/33), ceftazidima 6%(2/33); y un 55% (18/33) otras drogas: clindamicina 55% (18/33), linezolid 12% (4/33), trimetropim sulfametoxazol 3%(1/33), ciprofloxacina 3%(1/33), colistin 3% (1/33) y gentamicina 3%(1/33). En el siguiente cuadro se observa el tratamiento antibiótico según el origen de la bacteriemia. No observamos una diferencia estadísticamente significativa (p 0,35).

Cuadro 17. Tratamiento antibiótico elegido según origen de bacteriemia

	<b>Monoterapia</b>	<b>Tratamiento combinado</b>
<b>AC</b>	7 (30%)	16 (70%)
<b>ACS</b>	8 (44%)	10 (56%)
<b>IH</b>	8 (53%)	7 (47%)

El 9% (5) de los pacientes presentaron efectos adversos al tratamiento: exantema cutáneo (1/5), hepatotoxicidad (1/5), neutropenia (1/5) y falla renal (2/5).

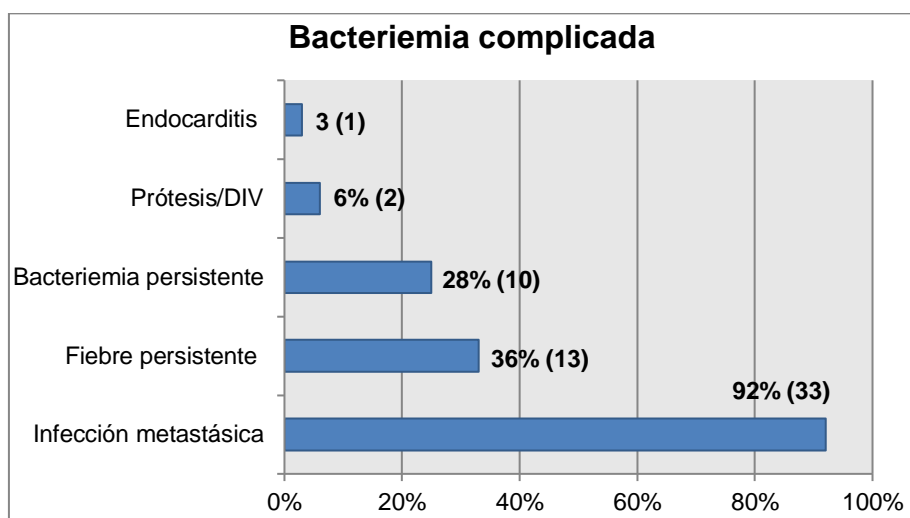
La duración total del tratamiento antibiótico por vía endovenosa fue de un promedio de 20,6 días ( $\pm 13$ ). No hubo diferencias estadísticamente significativa entre el grupo AC con 21 días ( $\pm 8,9$ ) y los otros (ACS-IH) con 20,3 días ( $\pm 15,2$ ), con una p 0,8. Al 55% (30) de los pacientes se les realizó racionalización antibiótica. El antibiótico más utilizado fue trimetropim sulfametozaxol en un 50% (15/30).

Los pacientes presentaron factores de riesgo para desarrollar complicaciones en el 41% (23). Entre ellos estaban la adquisición de infección en la comunidad en 41% (23), fiebre persistente en 23%(13) y bacteriemia persistente en 18% (10).

En el 93% (52) de los casos se tomaron hemocultivos de control. Al 84% (47) de los pacientes se le realizó un ecocardiograma transtorácico (ETT). De estos el 68%(32/47) presentaba bacteriemia complicada y un 32% (15/47) bacteriemia no complicada. A un 23%(13) se les realizó además un ecocardiograma transesofágico (ETE). De estos el 77%(10/13) presentaba bacteriemia complicada y un 23%(3/13) bacteriemia no complicada. Se evidenció endocarditis infecciosa en 2% (1) de los casos.

La bacteriemia fue complicada en 64% (36) de los casos. No se encontró asociación entre esta y el origen de la bacteriemia (p 0,2) ni con el tratamiento empírico adecuado (p 0,15). En el gráfico 18 se observan los detalles.

Gráfico 18: Bacteriemia complicada



Dentro de las infecciones metastásicas las más frecuentes fueron a nivel osteomioarticular en 58% (19/33), embolias pulmonares en 45% (15/33), genitourinario 13% (4/33), sistema nervioso central 9% (3/33), ocular en 6% (2/33) y mediastino 3% (1/33) pudiendo coincidir varias a la vez.

La principal complicación fue la presencia de un foco no drenado en 54% (30) de los episodios de bacteriemia. Al 93% (28/30) se le realizó desbridamiento quirúrgico. A los dos pacientes a los que no se erradicó el foco el motivo fue, por presentar alto riesgo quirúrgico en uno y en el otro por presentar buena evolución. Los procedimientos fueron: drenaje de abscesos superficiales (10), drenaje percutáneo de órgano sólido (3), artrocentesis (3), drenaje de empiema con colocación de tubo de tórax (4), cirugía mayor (8): nefrectomía (1), mediastinostomía (1), fasciotomía (1), laminectomía (2), laparotomía exploradora (1) y toilette (2). Esta y otras complicaciones se detallan el cuadro 19.

Cuadro 19: Complicaciones

<b>Foco no drenado</b>	<b>30 (54%)</b>
Abscesos profundos	11 (20%)
Abscesos superficiales	10 (18%)
Empiema	4 (7%)
Artritis séptica	3 (5%)
<b>Infecciosas</b>	<b>20 (36%)</b>
Shock séptico	7 (12%)
Sepsis a catéter	4 (7%)
Neumonía intrahospitalaria	4 (7%)
Tromboflebitis	1 (2%)
Meningitis post neuroquirúrgica	1 (2%)
Infección urinaria	1 (2%)
Infección fúngica	1 (2%)
Otitis media aguda	1 (2%)
<b>Falla renal aguda</b>	<b>5 (9%)</b>
<b>Insuficiencia respiratoria aguda</b>	<b>6 (11%)</b>
<b>Descompensación/reactivación enfermedad base</b>	<b>5 (9%)</b>
IRC reagudizada	5 (9%)

<b>Neurológicas</b>	<b>3 (5%)</b>
Compresión medular	2 (4%)
Convulsiones	1 (2%)
<b>Hemorrágicas</b>	<b>1 (2%)</b>
Shock hipovolémico por hemorragia digestiva	1 (2%)
<b>Cardiovasculares</b>	<b>6 (11%)</b>
Shock cardiogénico	1 (2%)
ECV	1 (2%)
Trombosis	4 (7%)
<b>Iatrogénicas</b>	<b>1 (2%)</b>
Hemoneumotórax	1 (2%)

Abscesos profundos: órganos sólidos, músculos profundos, cavidades.

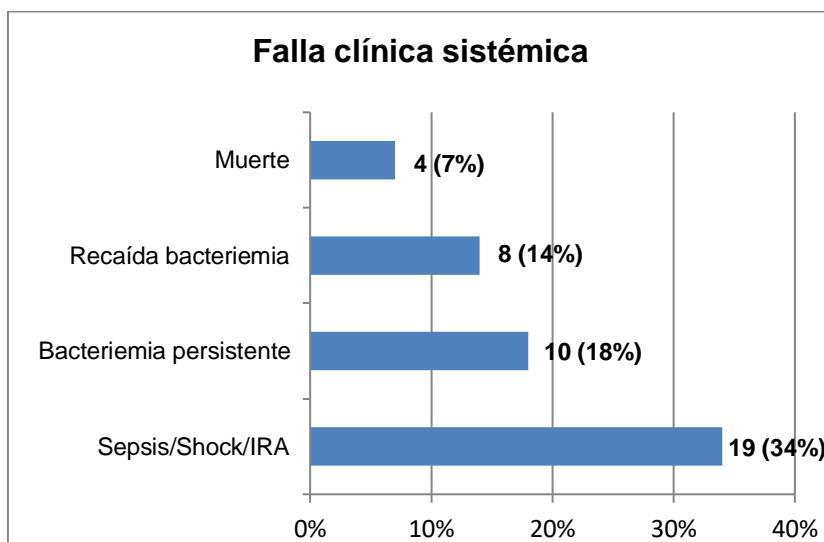
El promedio de internación fue de 29 días ( $\pm$  16). No se encontraron diferencias con significancia estadística entre el grupo AC con 29,2 días ( $\pm$  15,2) y los otros (ACS-IH) con 20 días ( $\pm$  17,7), p 0,9.

El 29%(16) de los pacientes cursó internación un UTI, 4% (2/56) ingresaron directamente a este sector y el 25% (14/56) lo hicieron en algún momento de su estadía hospitalaria. No se demostró asociación entre la estadía en UTI y el origen de la bacteriemia. Grupo AC 36% (5/23) internación en UTI versus grupo ACS-IH 64 % (9/33), p 0,6.

En cuanto a la evolución el 34%(19) de los pacientes presentaron signos de sepsis: 13% (7/56) al ingreso y 21% (12/56) durante algún momento de la internación.

El 55%(31) de los pacientes presentó falla clínica sistémica: muerte 7% (4), bacteriemia persistente 18% (10), recaída de la bacteriemia 14% (8), sepsis, shock séptico y/o insuficiencia respiratoria aguda 34% (19) durante la internación. Presentaron cura clínica el 45% (25) restantes de los pacientes. Gráfico 20.

Gráfico 20: Falla clínica sistémica



IRA: insuficiencia respiratoria aguda

La edad fue predictora de falla clínica sistémica. La edad media en pacientes con falla clínica fue de 46,7 años ( $\pm 15$ ) versus 38,7 años ( $\pm 13,3$ ) en pacientes sin falla clínica, con una diferencia estadísticamente significativa ( $p = 0,04$ ). En pacientes con falla clínica severa la edad media fue de 54,4 años ( $\pm 9,9$ ) versus 39 años ( $\pm 14$ ) en pacientes sin falla clínica severa, con una  $p$  de 0,01. Ver siguiente tabla.

Tabla 21 :edad y falla clínica sistémica

	<b>Falla clínica</b>	<b>Sin falla clínica</b>	<b>Valor p</b>	<b>Falla clínica severa</b>	<b>Sin falla clínica</b>	<b>Valor p</b>
<b>Edad</b>	46,7 ( $\pm 15$ )	38,7 ( $\pm 13,3$ )	0,04	54,4 ( $\pm 9,9$ )	39 ( $\pm 14$ )	0,01

Se observó una tendencia no estadísticamente significativa a peor evolución en el sexo masculino. La presencia de falla clínica fue de 60% (29/40) en el sexo masculino versus 25% (2/8) en el sexo femenino con un valor de  $p$  de 0,06. La falla clínica grave se observó en 27% (13/40) en el sexo masculino versus 25% (2/8) en el sexo femenino con una  $p$  de 0,9.

En nuestro trabajo no se demostró relación entre el Score de Charlson y falla clínica sistémica. En pacientes con falla clínica (31) la media fue de 1,5 ( $\pm 1,5$ ) versus 1,08 ( $\pm 1,5$ ) en los pacientes con buena evolución con una  $p$  de 0,2. En falla clínica severa (15) la media fue de 1,6 ( $\pm 1,5$ ) versus 1,22 ( $\pm 1,5$ ) con una  $p$  de 0,4.

El origen de la bacteriemia tampoco demostró asociarse con la evolución. Se observó falla clínica en 47,8% (11) en el grupo AC, 58% (11) en ACS y 64% (9) en IH con una  $p$  de 0,5. En cuanto a la falla clínica severa estuvo presente en 26% (6) en grupo AC, 26% (5) en ACS y 29% (4) en IH con una  $p$  de 0,9.

En cuanto al foco inicial de la infección, encontramos que el foco primario neumónico fue predictor de mala evolución, ya que éstos en el 80% (4/5) presentaron falla clínica severa versus 21,6% (11/51) en otros focos, con una  $p$  de 0,015. También observamos que todos los pacientes con foco inicial neumónico 100% (5/5) presentaron falla clínica versus 51% (26/51) en otros focos, con una  $p$  en el límite de significancia estadística, de 0,058.

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas al evaluar asociación con otros focos ( $p = 0,5$ ). Ver tabla 22.

Tabla 22: Foco neumónico y falla clínica sistémica

	<b>NAC</b>	<b>Otro focos</b>	<b>Valor p</b>
<b>Falla clínica</b>	5 (100%)	26 (51%)	0,058
<b>Falla clínica severa</b>	4 (80%)	11 (21,6%)	0,015

No observamos en nuestro trabajo impacto en la evolución respecto a la instauración del tratamiento empírico. De los pacientes con tratamiento empírico adecuado el 54%(19/35) presentó falla clínica versus el 57%(12/21) en los que no se les realizó un tratamiento adecuado, con una p de 0,8 .En el primer grupo un 29% (10/35) presentó falla clínica severa versus 24%(5/21) en el segundo con una p de 0,6. Tampoco se encontró significancia estadística al ajustar por edad, sexo, score de Charlson u origen de la bacteriemia.

El tratamiento dirigido tampoco impactó en la evolución. En los que se instauró un tratamiento dirigido se observó falla clínica en 57% (29/51) versus 40%(2/5) en los que no, con una p de 0,4. En el primer grupo existió un 27% (14/51) de falla clínica grave versus 20%(1/5) en el otro, con una p de 0,7.

De los pacientes que requirieron cambio de antibióticos un 60%(15/25) presentó falla clínica versus 52%(16/31) en los que no lo requirieron, con una p de 0,5.La falla clínica severa estuvo presente en un 36% (9/25) en el primer grupo versus 19% (6/31) con una p de 0,1 sin ser finalmente predictor de esta.

El tiempo en días hasta el inicio del tratamiento antibiótico apropiado fue de 1,48 días ( $\pm$  2,14) en pacientes sin falla clínica, de 1,5 días ( $\pm$  1,9) en pacientes con falla clínica y de 1,5 días ( $\pm$  1,8) en falla clínica severa con una p de 0,9 en ambos casos. Por ende, esta variable no se asoció a mala evolución.

En este trabajo se observó que el tratamiento combinado estuvo asociado a peor evolución. En el grupo tratado con vancomicina sola hubo 40%(9/23) de falla clínica versus 60%(22/33) en el grupo con tratamiento combinado con una p de 0,008.La falla clínica severa estuvo presente en el 13%(3/23) del grupo tratado con vancomicina versus 36%(12/33) con tratamiento combinado con una p de 0,05. También, observamos que los pacientes con tratamiento combinado presentaron más bacteriemia complicada. Grupo tratado con vancomicina 43%(10/23) versus 79%(26/33) con una p de 0,07. Se destaca una mayor recaída de la bacteriemia en pacientes tratados con vancomicina como monoterapia con 75% (6/8) versus 25%(2/8) en pacientes con tratamiento combinado. Analizando el subgrupo tratado con vancomicina más un betalactámico versus vancomicina sola observamos una peor evolución en el primer grupo. Falla clínica 80%(12/15) en grupo de vancomicina más betaláctamico versus 44%(10/23) en el de vancomicina con una p de 0,01. En falla clínica severa fue de 60%(9/15) en el primer grupo versus 13%(3/23) en el segundo con una p de 0,002. Tablas 23 y 24.

Tabla 23: tratamiento y falla clínica sistémica

	<b>Vancomicina</b>	<b>Combinado</b>	<b>Valor p</b>
<b>Falla clínica</b>	9 (40%)	22 (60%)	0,008
<b>Falla clínica severa</b>	3 (13%)	12 (36%)	0,05



Tabla 24: tratamiento combinado con betalactámico y falla clínica sistémica

	<b>Vancomicina</b>	<b>Vancomicina + betalactámico</b>	<b>Valor p</b>
<b>Falla clínica</b>	10 (44%)	12 (80%)	0,01
<b>Falla clínica severa</b>	3 (13%)	9 (60%)	0,002

No encontramos asociación entre la CIM de vancomicina y falla clínica. CIM sensible 58,5% (24/41) de falla clínica versus CIM resistente 33%(1/3) con una p 0,57. Falla clínica severa con CIM sensible 27% (11/41) versus CIM resistente 0%(0/3) con una p 0,56.

La falla microbiológica estuvo presente en el 20% (11) de los episodios, con bacteriemia persistente en 91% (10/11) y recaída microbiológica en 27% (3/11) asociándose en algunas ocasiones ambas. Comparamos la presencia de falla microbiológica en el grupo tratado con vancomicina versus tratamiento combinado obteniendo un 9%(1/11) en el primer grupo versus 91% (10/11) con una p de 0,01. Tabla 25.

Tabla 25: tratamiento y falla microbiológica

	Vancomicina	Combinado	Valor p
Falla microbiológica	1 (9%)	10 (91%)	0,01

La CIM de vancomicina no se asoció a falla microbiológica. CIM sensible 24%(10/41) de falla versus CIM resistente 0% (0/3) con una p de 1.

No se halló relación entre los casos de bacteriemia complicada y falla clínica (p de 0,08) ni falla clínica severa (p de 0,3).

La mortalidad en nuestra investigación fue del 7% (4/56): 75% (3/4) de los pacientes fallecieron por shock séptico y un paciente (1/4) por shock hipovolémico secundario a hemorragia digestiva baja.

La media de edad en pacientes fallecidos fue de 59,7 años ( $\pm$  5,7) versus 41,8 ( $\pm$  14,5) en sobrevivientes, con una p de 0,002. Hubo una tendencia a mayor Score de Charlson en pacientes con muerte 2,75 ( $\pm$  0,9) versus sobrevivientes 1,21 ( $\pm$  1,5), p 0,053. El 100% (4/4) de los pacientes fallecidos tenían una BSA ACS, si bien no alcanza significancia estadística (p 0,136). SAMR-AC no alcanzó asociación estadística con mortalidad, fallecieron en 4%(2/49) y SAMR-AH en 29%(2/7), p 0,72. El foco inicial neumónico fue predictor de mortalidad. El 40% (2/5) de los pacientes con foco neumónico fallecieron versus 4% (2/51) con otros focos, p 0,036. Destacamos que el foco infeccioso inicial de IPPB no presentó ninguna muerte 0%(0/27) versus los otros grupos 14%(4/29), p de 0,112.

No demostramos asociación entre sexo (p 0,3), tratamiento empírico adecuado (p 0,18), tratamiento dirigido adecuado (p 0,5), demora hasta el inicio del tratamiento antibiótico adecuado (p 0,8) , CIM de vancomicina (p 0,45) y mortalidad.

Tabla 26 : predictores de mortalidad

	Fallecidos	Sobrevivientes	Valor p
<b>Edad</b>	59,7 (± 5,7)	41,8 (± 14,5)	0,002
<b>Score de Charlson</b>	2,75 (± 0,9)	1,21 (± 1,5),	0,053
<b>Foco NAC</b>	2 (40%)	3 (60%)	0,036

Se observó una tendencia no estadísticamente significativa a peor evolución en los pacientes con más días de internación. El promedio fue de 25 días (± 11) en pacientes con buena evolución versus 32,4 días (± 19) en falla clínica sistémica con una p de 0,08. En el grupo de falla clínica severa la media fue de 30 días (± 21,6) versus 28 días (± 14) en los pacientes con evolución favorable, con una p de 0,7.

En el 14% (8) de los casos hubo recaída. Observamos asociación entre ésta y el origen de la bacteriemia. Origen AC 0%(0/23) versus en el grupo ACS-IH 24% (8/33) con una p de 0,01. El foco infeccioso de catéter central estuvo asociado a mayor tasa de recaída con 45% (5/11) versus los otros focos con un 7% (3/45) p 0,001. Y como mencionamos previamente el tratamiento con vancomicina se asoció a mayor recaída con un 26 % (6/23) versus el tratamiento combinado 6% (2/33) con una p de 0,03. No hallamos asociación entre duración del tratamiento antibiótico, con una media de 21 días (±13,6) en pacientes sin recaída versus 18 días (±8,3) en pacientes con recaída (p 0,5). Tablas 27,28 y 29.

Existió un 4% (2) de recurrencia en los episodios de bacteriemia. Esta no se asoció al origen de la bacteriemia (p 0,4), foco infeccioso (p 0,6) ni con el tipo de tratamiento instaurado (p 0,2).

Tabla 27: origen de la bacteriemia y recaída

	AC	ACS-IH	Valor p
<b>Recaída</b>	0 (0%)	8 (24%)	0,01

Tabla 28: foco infeccioso y recaída

	Catéter central	Otros focos	Valor p
<b>Recaída</b>	5 (45%)	3 (7%)	0,001

Tabla 29: tratamiento y recaída

	Vancomicina	Combinado	Valor p
<b>Recaída</b>	6 (26%)	2 (6%)	0,03

## **Discusión**

En nuestro trabajo se evidenció un claro predominio de las infecciones por SAMR en el sexo masculino coincidiendo con los hallazgos en la bibliografía (7, 11, 14, 17, 26,35), si bien la causa de esta diferencia es desconocida. La edad promedio de presentación fue de 43 años. Este dato se asemeja con el trabajo de Egea et al (7), donde la edad media fue de 30 años. Sin embargo, discrepa con la epidemiología mundial donde predominan estas infecciones en las edades extremas de la vida (11, 17, 26,35). Un dato a destacar es que la población más joven en nuestro estudio podría estar relacionada con las características de pacientes internados en el hospital, siendo bajo el porcentaje de pacientes añosos, los que cuentan en general con atención en efectores de salud propios de la seguridad social.

Un alto porcentaje de pacientes presentaron alguna comorbilidad, siendo las principales la insuficiencia renal crónica y diabetes al igual que en los trabajos citados (17,24, 26,36). Sin embargo el promedio del Score de Charlson fue bajo, en particular en los pacientes de origen comunitario.

Un gran porcentaje de los pacientes presentaron factores de riesgo para adquisición de BSA siendo los principales el uso de antibióticos previos, diabetes, etilismo y ser ADVI/ADVE, coincidiendo con lo hallado en algunos trabajos (3, 11, 17,26). No obstante, en estos, se remarca la fuerte asociación de la bacteriemia con la infección por HIV (11) y con el requerimiento de hemodiálisis (3,11) que no condice con nuestra población, donde observamos una frecuencia de 7% y 10 % respectivamente. En cuanto a los factores de riesgo de adquisición de SAMR-AC, si bien hallamos que más de la mitad de los casos los presentaban (siendo el uso previo de antibióticos y de drogas los más frecuentes) se debe remarcar el hecho de que casi la mitad no presentaba ningún factor de riesgo. Estos datos coinciden con lo hallado en la bibliografía (7, 17, 22,37), donde además, se hace mención a la fuerte relación del SAMR-AC con el nivel socio económico y educativo. Si bien no disponemos de estos datos en la historias clínicas, siendo esto una limitante, en nuestro medio hospitalario la mayoría de los pacientes no cuentan con cobertura social, lo cual es un factor indirecto de bajo nivel socioeconómico. Los factores de riesgo para adquirir SAMR-AH se observaron en un gran porcentaje de los casos, siendo la hospitalización el principal, concordando con los trabajos citados (7, 17, 22,38).

La adquisición de la bacteriemia en la comunidad fue la más frecuente, seguida en orden por la asociada a cuidados de la salud y la intrahospitalaria. Esto concuerda con el trabajo de Egea et al (7) donde se observa una prevalencia del 61%, 52% y 49 % respectivamente. En cambio, observamos valores totalmente inversos en otros trabajos (17, 24, 38,39), resaltando sus orígenes europeo y estadounidense, con un claro predominio de las infecciones intrahospitalarias y asociada a cuidados de la salud. Concordando con trabajos previos (3,7), se observó una prevalencia de las infecciones comunitarias en personas jóvenes y sin comorbilidades en comparación de las adquiridas en el entorno hospitalario .

El principal foco infeccioso fueron las infecciones de piel y partes blandas (IPPB), y remarcamos que en más de la tercera parte sin lesión abscedada.

Se observó un claro predominio de las IPPB en las infecciones comunitarias y de infecciones relacionadas a catéteres y osteoarticulares en el grupo ACS-IH, en semejanza con los trabajos citados <sup>(7,11,22,26)</sup>.

Los resultados obtenidos mostraron que la mayoría de los aislamientos de SAMR se clasificaron como SAMR-AC teniendo en cuenta la sensibilidad del germen. Este fue el causal de casi el total de las infecciones comunitarias y como dato a destacar, de un muy alto porcentaje de las infecciones asociadas a cuidados a salud y nosocomiales. Estos resultados coinciden con los encontrados en el trabajo de Egea et al <sup>(7)</sup>, donde sugiere fuertemente que en nuestro país, los típicos linajes de SAMR-AC parecen estar reemplazando a los clones de SAMR-AH clásicos como causas de infecciones nosocomiales junto con un reservorio creciente en la comunidad, que respalda la naturaleza virulenta de los genotipos predominantes de SAMR-AC en Argentina.

En nuestro trabajo las cepas de SAMR aisladas en hemocultivos fueron 100% sensibles a trimetropim sulfametoxazol, minociclina, tigeciclina, linezolid y vancomicina. Hubo resistencia a clindamicina y eritromicina en un 25%(15) y a ciprofloxacina en un 14%(8). Al comparar la resistencia de SAMR con el origen de la bacteriemia observamos que las de origen comunitario se asociaron con tasas mucho más bajas de resistencia a clindamicina y eritromicina en comparación con ACS e IH, destacando que no presentaron resistencia a ciprofloxacina. Estos resultados son similares a los descripto en los trabajos de Egea et al <sup>(7)</sup> y Arias et al <sup>(5)</sup>. En este último, llevado a cabo en Latinoamérica, se obtuvieron tasas más altas de resistencia (del 80% aproximadamente) a clindamicina, eritromicina y ciprofloxacina.

En cuanto a la obtención de cultivos de otras muestras observamos un alto rédito en los aislamientos de cultivos de piel y partes blandas, osteoarticulares y retrohemocultivos/punta de catéter con valores semejantes a los de la bibliografía <sup>(27, 30,32)</sup>. Resaltamos el bajo rédito de los urocultivos en este trabajo.

El tratamiento empírico adecuado se realizó en más de la mitad de los pacientes. Esto es en parte coincidente con otros trabajos <sup>(17, 38, 39, 40,64)</sup> donde se obtuvieron cifras dispares (desde 33% a 88%) que variaban según la epidemiología del centro y país. En nuestro trabajo observamos que los pacientes con tratamiento empírico inadecuado presentaban un Score de Charlson bajo. Este hallazgo discrepa con el trabajo de Kim et al <sup>(64)</sup> donde estos pacientes presentaban enfermedades subyacentes graves. También observamos que estos pacientes presentaron más fiebre persistente y tendencia a una internación más prolongada coincidiendo con el trabajo del autor previamente citado <sup>(64)</sup>.

El tratamiento antibiótico dirigido se realizó en un muy alto porcentaje coincidiendo con cifras del trabajo de Basetti et al <sup>(17)</sup>. La demora en días hasta el inicio del tratamiento antibiótico adecuado fue mayor en el grupo de infecciones comunitarias en comparación con los otros grupos (ACS-IH). Esto se podría explicar debido a que en la mayoría de los casos de origen comunitario no se sospechan infecciones invasivas por SAMR por las características de los pacientes. Casi la mitad de los pacientes requirieron cambio en el tratamiento antibiótico inicial,

predominantemente en el grupo de la comunidad coincidiendo, con el trabajo de Klevens et al <sup>(38)</sup>. El principal motivo fue el ajuste a la susceptibilidad del germen.

El tratamiento de elección en la mayoría de los casos fue el combinado, siempre con vancomicina asociada a otra droga. En un porcentaje menor se utilizó vancomicina como monoterapia. Estas cifras coinciden con el trabajo de Klevens et al <sup>(38)</sup>, pero no con el de Basetti et <sup>(17)</sup> al donde hay un porcentaje mayor de monoterapia. La duración total del tratamiento fue de 20,3 días sin diferencias en infecciones AC,ACS o IH ,concordando con la bibliografía <sup>(17,39)</sup>.En la mitad de los pacientes se les realizó racionalización antibiótica, cifra más alta comparada con otros trabajos <sup>(17)</sup>.

En casi la mitad de los casos existieron factores de riesgo para desarrollar complicaciones, siendo el más frecuente la adquisición comunitaria de la infección. En nuestra investigación un alto porcentaje de los pacientes desarrollaron bacteriemia complicada, cifra notablemente mayor comparada con el trabajo de Fowler et al <sup>(25)</sup>.Destacamos, por un lado, la alta frecuencia de metástasis infecciosas (principalmente osteoarticulares y pulmonares) en comparación con otros trabajos <sup>(41, 42,43)</sup> y por otro, la baja prevalencia de endocarditis infecciosa comparada con el 10 -15% hallado en la bibliografía <sup>(17, 20, 24, 38,42)</sup>. Es meritorio mencionar que nuestro hospital es un efector de tercer nivel de complejidad, siendo centro de derivación, lo que podría explicar en parte la mayor frecuencia de casos complicados. Además, es centro de derivación de hemodiálisis. Es bien conocida la mayor frecuencia de bacteriemia en esta población por su inmunosupresión (por las enfermedades de base y la diálisis per se) y por el uso frecuente de catéteres venosos <sup>(11)</sup>; y el mayor riesgo de recaídas por la dificultad de mantener una dosis adecuada de antimicrobiano en sangre, reflejándose esto en un mayor riesgo de bacteriemia persistente , principal predictora de complicaciones <sup>(3,11)</sup>.

A casi todos los pacientes se los controló con hemocultivos de control con una cifra modestamente superior comparado con el trabajo de Fowler et al <sup>(25)</sup>.Destacamos que a la mayoría de los pacientes se les realizó un ETT.A un porcentaje menor se los controló con ETE, si bien gran parte de estos presentaban una indicación precisa. La bibliografía consultada sugiere como una estrategia de manejo que puede mejorar los resultados en pacientes con BSA la realización de ETT en todos los casos y en un grupo selecto con ciertos factores de riesgo identificables (dispositivos cardíacos electrónicos, prótesis cardíaca, bacteriemia persistente, BSA-AC, hemodiálisis, siembra metastásica) un ETE <sup>(44,45)</sup>.

Más de la mitad de los pacientes presentaron un foco no drenado, siendo esta la principal complicación, coincidiendo con el trabajo de Fowler et al <sup>(25)</sup>. Destacamos que en casi la totalidad de los casos se erradicó el foco mediante drenaje o desbridamiento quirúrgico con un porcentaje mucho mayor comparado con otros trabajos <sup>(17)</sup>. El shock séptico y las infecciones intrahospitalarias ocuparon un alto porcentaje dentro de las complicaciones más habituales.

El promedio de días de internación fue de 29 días sin diferencias según el origen de la bacteriemia. Las internaciones prolongadas se podrían justificar por el alto porcentaje de pacientes con bacteriemia complicada.

Un porcentaje modesto de pacientes cursó internación en UTI, principalmente por mala evolución en la internación.

En nuestro trabajo más de la mitad de los pacientes presentó falla clínica sistémica.

La edad fue predictora de falla clínica. En múltiples trabajos esta es una conocida predictora de mortalidad tanto precoz como tardía (11, 14, 17, 26,39).

El sexo masculino mostró una tendencia a peor evolución. Si bien como hemos comentado previamente la incidencia de BSA es más alta en los hombres que en las mujeres, algunos estudios han mostrado un aumento de la tasa de mortalidad femenina (14,46). Sin embargo, en la mayoría de los estudios, no se ha detectado diferencia en los resultados con respecto al género (36,47).

En nuestra investigación no pudimos demostrar asociación entre el Score de Charlson y falla clínica sistémica. Esto difiere con el trabajo de Lesens et al (48), donde se valida la utilidad de este índice como predictor de mortalidad en pacientes con BSA. Varios otros estudios de cohorte desde entonces han demostrado lo mismo (49, 50,51). No obstante, existen varios estudios similares donde no se han detectado ninguna diferencia en los resultados para pacientes con una o más comorbilidades (52, 53,54). Esta discrepancia probablemente refleja el pequeño tamaño muestral de pacientes seleccionados en estos estudios. Sin embargo destacamos que si bien en muchos trabajos, en general, la presencia de comorbilidades augura una peor evolución en los pacientes con BSA (14,17,26,39), hay que tener presente que existe una proporción no despreciable de pacientes jóvenes sin antecedentes patológicos, de origen en la comunidad, con BSA severas, como los observados en nuestro trabajo .

No hallamos que el origen de la bacteriemia este asociado a una peor evolución. Esto concuerda con varios estudios de cohorte (55, 56,57).

Si bien en la bibliografía se resalta que el foco infeccioso en el momento de la bacteriemia inicial es un determinante clave del pronóstico y que repercute en la mortalidad (14, 26,39), no pudimos demostrar esto en nuestro trabajo. Pero si observamos que los pacientes con un foco neumónico inicial tuvieron peor evolución, concordando esto con varios estudios (14, 17, 26,39, 58, 59,60). En estos también se resalta la asociación de la endocarditis infecciosa y el foco primario desconocido con peor evolución. No pudimos corroborar estos datos, seguramente, por el pequeño número de pacientes (3) con esas afecciones en nuestro trabajo.

No pudimos demostrar asociación entre la instauración del tratamiento empírico adecuado y falla clínica sistémica, si bien, los efectos nocivos de la terapia empírica apropiada retrasada han sido bien documentados para pacientes con bacteriemia (61) y múltiples estudios han confirmado estas observaciones para el tratamiento de BSA (14,17,41,61,62,63). Sin embargo, no todos los pacientes van beneficiarse de la terapia empírica adecuada, no pudiendo detectarse una diferencia de mortalidad en varios estudios, independientemente del diseño (46,51,52,64,65). Teóricamente, el mayor beneficio es probable que ocurra cuando los antibióticos todavía pueden afectar la progresión de la infección (64) y por lo tanto impactan la mortalidad relacionada con esta (66). Esto sugiere, por lo tanto, que los pacientes enfermos pero menos graves son los que probablemente más se beneficien (67).

La demora en días hasta el inicio del tratamiento antibiótico adecuado no repercutió en la evolución de los pacientes. En el trabajo de Kim et al <sup>(64)</sup> se observó que el retraso en el inicio del tratamiento tiene un impacto marginal en los resultados y no se asocia con la mortalidad. Este hallazgo lo justifica, en parte, con que la mayoría de los patógenos gram positivos no suelen ser rápidamente letales, a diferencia de los organismos gram negativos. Como estrategia para el manejo sugiere que si se sospecha infección por *S. aureus* y la tasa de resistencia a meticilina es alta (como en nuestro medio), la vancomicina debe ser prescrita hasta que los resultados microbiológicos estén disponibles. Sin embargo, el uso empírico de glucopéptidos podría retrasarse si un paciente está estable y presenta un foco erradicable de infección, restringiéndose inicialmente a pacientes con factores de riesgo para la infección por SAMR <sup>(64)</sup>.

La CIM de vancomicina en nuestro trabajo fue baja. No observamos asociación entre esta y falla clínica ni falla clínica severa. Está bien descrito en la bibliografía que son los factores epidemiológicos y clínicos los que determinan los resultados clínicos adversos en BSA <sup>(68)</sup>, teniendo la CIM un valor limitado para las decisiones del tratamiento.

El tratamiento combinado fue el más elegido para tratar la bacteriemia. Este (ya sea con betalactámicos u otras drogas) se asoció a peor evolución comparado con la monoterapia con vancomicina. En el trabajo de Basetti et al <sup>(17)</sup> no se halló impacto negativo en la mortalidad con el tratamiento combinado; Casapao et al <sup>(34)</sup> concluyeron que el tratamiento combinado con betalactámico no disminuyó la tasa de fracaso clínico, pero se asoció con un clearance más acelerado de la bacteriemia; y por último Truong <sup>(69)</sup> observó que el tratamiento combinado con betalactámico condujo a menos fracasos en el tratamiento que la monoterapia con vancomicina. Observamos resultados ambiguos en los diferentes estudios. Por ende, debemos tener cautela con este resultado y además debemos tener en cuenta que en la mayoría de los casos el tratamiento combinado se utilizó para ampliar el espectro antibacteriano o para aumentar la actividad bactericida sinérgica del tratamiento en las infecciones consideradas clínicamente más graves, lo que representa un factor de confusión muy importante y difícil de apreciar.

La mortalidad en nuestro trabajo fue baja, del 7% (4/56), comparada con otros donde ronda entre 20-30%<sup>(17,26,36,38)</sup>. Esto puede deberse al pequeño tamaño muestral de nuestra investigación y a la características de nuestros pacientes que eran en su mayoría adultos sanos. Si bien esta variable ya fue analizada dentro de falla clínica sistémica al analizarla de manera individual podemos observar algunos detalles distintivos. Encontramos que la edad fue predictora de mortalidad, coincidiendo con la bibliografía, como ya lo hemos mencionado anteriormente <sup>(11,14,17,26,39)</sup>. En cuanto a la asociación entre el Score de Charlson y mortalidad, encontramos una clara tendencia sin alcanzar significancia estadística, probablemente relacionado con el bajo número de pacientes incluidos, tal como está descrito en varios estudios<sup>(48,49,50,51)</sup>. Como dato interesante observamos que todos los pacientes fallecidos tenían una BSA-ACS, coincidiendo con el trabajo de Klevens et al <sup>(38)</sup>. Remarcamos al foco neumónico como importante predictor de mortalidad <sup>(14,17,26,39,58,59,60)</sup>. Las IPPB están asociadas a baja

mortalidad, dato bien reconocido en la literatura <sup>(36)</sup>. Por último, encontramos que el SAMR – AH presentó tasas más altas de mortalidad en comparación con el SAMR-AC, coincidiendo con el trabajo de Egea et al <sup>(7)</sup>. Esto puede deberse a que en nuestro trabajo, tal cual como lo demuestra la literatura <sup>(7)</sup>, los pacientes con infecciones por SAMR-AH eran más añosos y presentaban más comorbilidades.

Cuando analizamos tipo de tratamiento con falla microbiológica, observamos que ésta fue mayor en los pacientes tratados con terapia combinada. Truong <sup>(69)</sup>, si bien sostiene que la terapia combinada tiene mejores resultados clínicos, también encontró mayor tasa de falla microbiológica con este tratamiento. Justifica su hallazgo con que el grupo de tratamiento combinado presentaba más factores de riesgo (foco no drenado, foco infeccioso de alto riesgo) para presentar bacteriemia persistente lo que se puede comparar en nuestro trabajo con la mayor presencia de bacteriemia complicada en estos casos.

No encontramos asociación entre la CIM de vancomicina y falla microbiológica, coincidiendo con la literatura <sup>(70,71,72)</sup>.

Observamos una tendencia sin significancia estadística a presentar falla clínica sistémica en los pacientes con más días de internación.

Finalmente, observamos que el porcentaje de pacientes con recaída de la bacteriemia fue similar a lo encontrado en la bibliografía que ronda entre 10-20%<sup>(24, 43,73)</sup>. En nuestro trabajo la recaída estuvo asociada al origen ACS-IH y al foco infeccioso primario por catéter central. Esto no coincide con el trabajo de Welsh et al <sup>(73)</sup> donde no se observó relación entre el origen de la bacteriemia ni el foco infeccioso con tasas de recaída, si bien destacan la asociación con endocarditis. En cuanto al tratamiento con vancomicina se relacionó con mayores tasa de recaída en nuestro trabajo, concordando con la literatura <sup>(73,74)</sup>. No demostramos asociación entre recaída y duración total del tratamiento antibiótico, coincidiendo esto con el trabajo de Welsh et al <sup>(73)</sup>.



## Limitaciones

Este trabajo presenta varias limitaciones.

El tamaño muestral es pequeño.

Está limitado a un solo efector.

Está limitado un solo sector del hospital (Servicio de Clínica Médica) por lo que puede haber un subregistro de casos principalmente de los pacientes que estuvieron en la Unidad de Terapia Intensiva.

Es un estudio retrospectivo, y como tal los registros originales no están sistematizados y la recolección de la información está expuesta a sesgos del observador.

## Conclusiones

Observamos en este trabajo que el origen comunitario fue el más frecuente, casi en la mitad de los casos no presentaban factores de riesgo clásicos para SAMR-AC, predominando en varones jóvenes sin comorbilidades, con IPPB.

Presentamos una alta prevalencia de SAMR-AC tanto infecciones comunitarias como intrahospitalarias. Estas infecciones suelen ser invasivas asociándose a elevada proporción de complicaciones y larga estadía hospitalaria. En nuestro trabajo evidenciamos que la mitad de los pacientes presentó falla clínica sistémica, siendo la edad, el foco infectivo neumónico y el tratamiento combinado predictores de mala evolución.

La mortalidad en nuestra investigación fue baja comparada con otras series. La edad y el foco infectivo neumónico fueron predictores de esta, y el Score de Charlson mostró una tendencia en límite de significancia estadística.

En nuestro medio no se detectó resistencia a la vancomicina por lo que podemos continuar utilizándola como droga de primera línea, aunque en los casos con evolución tórpida se debe considerar el uso de otros antimicrobianos.

Finalmente, se sugiere mantener la sospecha de bacteriemia por SAMR ante infecciones originadas en la comunidad, aunque los factores de riesgo clásicos para resistencia se encuentren ausentes.

## Bibliografía:

1. Ardura M. Staphylococcus aureus: Vieja bacteria con nuevos trucos. Rev Chil Infect 2009; 26 (5): 401-405.
2. Álvarez I, Ponce Bittar J; Staphylococcus aureus, evolución de un viejo patógeno. Rev Cubana de Pediatría. 2012; 84(2): 383-391.
3. Arroyave Rivera S, Atehortúa Barragán D, Jaimes Barragán F; Actualización en Bacteriemia por Staphylococcus Aureus. MEDICINA U.P.B. 33(1) 48-55. 2014.
4. Naber C, Baddour L ,Giamarellos-Bourboulis E, Gould M, Herrmann M, Hoen B, et al. Clinical Consensus Conference: Survey on Gram- Positive Bloodstream Infections with a Focus on Staphylococcus aureus. CID 2009;48 (Suppl 4).
5. Arias C, Reyes J, Carvajal L, Rincon S, Diaz L, Panesso D, et al. Molecular Epidemiology and Phylogenomics of Staphylococcus aureus Bacteremia in Latin-America: A Prospective Cohort Multicenter Study in Nine Countries Antimicrob. Agents Chemother.2017.
6. Ribeiro A, Dias C, Silva-Carvalho M, Berquo L, Antunes Ferreira F, Neves Soares R, et al. First Report of Infection with Community-Acquired Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus in South America .J.Clin.Microbiol.2005, p. 1985–1988.
7. Egea A, Gagettib P, Lamberghinic R, Faccone D, Lucero C, Vindeld A, et al. New patterns of methicillin-resistant Staphylococcus aureus (MRSA) clones, community-associated MRSA genotypes behave like healthcare-associated MRSA genotypes within hospitals, Argentina.International Journal of Medical Microbiology.2014.
8. Stryjewski M, Ralph Corey G; Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus: An Evolving Pathogen. CID 2014;58 (Suppl 1).
9. Sanabria G. Evolución de la resistencia en el Staphylococcus aureus. Rev. Inst. Med. Trop. Vol 3(2) 27-39.
10. Gordon R ,LowyF; Pathogenesis of Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus Infection. Clin Infect Dis. 2008 June 1; 46 (Suppl 5): S350–S359.
11. Tong S, Davis J, Eichenberger E, Holland T, Fowler V; Staphylococcus aureus Infections: Epidemiology, Pathophysiology, Clinical Manifestations, and Management. Clinical Microbiology Reviews. July 2015 Volume 28 Number 3.
12. Ortwine J , Bhavan K. Morbidity, mortality, and management of methicillin-resistant S. aureus bacteremia in the US: update on antibacterial choices and understanding, Hospital Practice.2018. DOI: 10.1080/21548331.2018.1435128
13. Gudiol C, Cuervo G, Shaw E, Pujol M, Carratalà J;(2017): Pharmacotherapeutic options for treating Staphylococcus aureus bacteremia, Expert Opinion on Pharmacotherapy, doi:10.1080/14656566.2017.1403585.
14. Van Hal S, Jensen S, Vaska V, Espedido B, Paterson D, Gosbella. Predictors of Mortality in Staphylococcus aureus Bacteremia. Clin. Microbiol. Rev. 2012, 25(2):362.DOI:10.1128/CMR.05022-11.

15. Robles MJ, et al. *Rev Esp Geriatria y Gerontología* 1998, 33. Suplm 1-154.
16. Farriols C, et al. *Rev Esp Geriatria Gerontología* 2004, 39, Supl 2, 43.
17. Bassetti M, Peghin M, Treçarichi EM, Carnelutti A, Righi E, Del Giacomo P, et al. (2017). Characteristics of *Staphylococcus aureus* Bacteremia and Predictors of Early and Late Mortality. *PLoS ONE* 12(2): e0170236. DOI:10.1371/journal.pone.0170236.
18. Saginur R, Suh K; *Staphylococcus aureus* bacteremia of unknown primary source: Where do we stand? *International Journal of Antimicrobial Agents* 32S (2008) S21–S25.
19. Park S, Park K, Mi Bang K, Chong Y, Kim S, Lee S; Clinical significance and outcome of polymicrobial *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Journal of Infection* (2012) 65, 119e127 .doi:10.1016/j.jinf.2012.02.015.
20. N. Jung, S. Rieg ; Essentials in the management of *S. aureus* bloodstream infection. *Springer Infection Review*.2018.DOI.org/10.1007/s15010-018-1130-8.
21. 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:e18–55.(epub 2011/01/07).
22. Loewen K, Schreiber Y, Kirlew M, Bocking N,L Kelly. Community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection. Literature review and clinical update. *Canadian Family Physician*. Vol 63: JULY • JUILLET 2017.
23. Organización Mundial de la Salud. [www.who.int](http://www.who.int).
24. Seymour C ,Liu V, Iwashyna T,Brunkhorst B, Rea T, A Scherag, et al Assessment of Clinical Criteria for Sepsis For the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA* February 23, 2016 Volume 315, Number 8.
25. Fowler V ,Olsen M, Corey M,Woods C ,Cabell C,Reller L,et al ; Clinical identifiers of complicated bacteriemia. *Arch Intern Med* 2003;163:2066-2072.
26. Kaasch A, Barlow G, Edgeworth J, Fowler V, Hellmich M, Hopkins S, et al. *Staphylococcus aureus* bloodstream infection: A pooled analysis of five prospective, observational studies. *Journal of Infection* (2014) 68, 242-251. doi.org/10.1016/j.jinf.2013.10.015.
27. Mermel,B Farr,R Sherertz,I Raad,N Grady, J Harris,et al. Guidelines for the Management of Intravascular Catheter–Related Infections. *Clinical Infectious Diseases* 2001; 32:1249–72.
28. Santalla A,López-Criado S,Ruiz M,Fernández-Parra J,Gallo J ,Montoya F. Infección de la herida quirúrgica. Prevención y tratamiento. *Clin Invest Gin Obst*. 2007;34(5):189-96.
29. Li J, Sexton M, et al. Proposed modifications to the Duke criteria for the diagnosis of infective endocarditis. *Clin Infect Dis*. 2000;30(4):633-8.
30. Esteban J, Marín M, Meseguer M, Somolinos M. Diagnóstico microbiológico de las infecciones osteoarticulares. SEIMC ISBN-978-84-613-5005-6.
31. Nagao L,Yamamoto M,Matsumura Y,Yokota I,Takakura S,Teramukai S,et al. Complete adherence to evidence-based quality-of-care indicators for *Staphylococcus aureus*

- bacteremia resulted in better prognosis. *Springer Infection*.2016.doi:10.1007/s15010-016-0946-3.
32. Garau J,Ostermann H,Medina J,Avila M, McBride K, Blasi F. Current management of patients hospitalized with complicated skin and soft tissue infections across Europe (2010–2011): assessment of clinical practice patterns and real-life effectiveness of antibiotics from the REACH study .*Clin Microbiol Infect* 2013; 19: E377–E385.
  33. Usery J, Nagan H, Finch C, Cleveland K, Gelfand M, Self T. Evaluation of the Treatment of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Bacteremia. *The American Journal of the Medical Sciences* Volume 349, Number 1, January 2015.
  34. Casapao, D Jacobs, D Bowers, N Beyda, T Dilworth. Early administration of adjuvant b-lactamic therapy in combination with vancomycin among patients with methicillin resistant *Staphylococcus aureus* bloodstream infections: a retrospective, multicenter analysis. Article Type Original Research Article.doi:10.1002/phar.2034.
  35. Jokinen E,Laine J,Huttunen R,Lyytikäinen O,Vuento R, Vuopio J , et al. Trends in incidence and resistance patterns of *Staphylococcus aureus* bacteremia, *Infectious Diseases*. 2018.50:1,52-58. Article doi:10.1080/23744235.2017.140527.
  36. Kang C-I, et al. 2010. Clinical impact of methicillin resistance on outcome of patients with *Staphylococcus aureus* infection: a stratified analysis according to underlying diseases and sites of infection in a large prospective cohort. *J. Infect.* 61:299 –306.
  37. Tibavizco D, Rodríguez J, Silva E, Isabel Cuervo E, Cortés J .Enfoque terapéutico de la bacteriemia por *Staphylococcus aureus*. *Biomédica* 2007;27:29-307.
  38. Klevens R ,Morrison M,Nadle J, Petit S,Gershman K,Ray S .Invasive Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Infections in the United States. *JAMA*, October 17, 2007—Vol 298, No. 15.
  39. Khatib R ,Saeed S,Sharma M,Riederer K,Fakih MG, Johnson L. Impact of initial antibiotic choice and delayed appropriate treatment on the outcome of *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* (2006) 25: 181–185.doi: 10.1007/s10096-006-0096-0.
  40. 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: 2658–2665 .doi:10.1093/jac/dkq373.
  41. Del Rio A, Cervera C, Moreno A,Moreillon P,Miró J; Patients at Risk of Complications of *Staphylococcus aureus* Bloodstream Infection, *Clinical Infectious Diseases*, Volume 48, Issue Supplement\_4, 15 May 2009, Pages S246–S253, <https://doi.org/10.1086/598187>.
  42. Fowler V .Complications of *Staphylococcus aureus* bacteremia. Up to Date.2013.
  43. Khatib R, et al. 2006. Persistence in *Staphylococcus aureus* bacteremia: incidence, characteristics of patients and outcome. *Scand. J. Infect. Dis.* 38:7–14.
  44. Holland T,Arnold C,Fowler V; Clinical Management of *Staphylococcus aureus* Bacteremia. A review. *JAMA*.2014;312(13):1330-1341. doi:10.1001/jama.2014.9743.

45. Raj Palraj B, Baddour L, Hess E, Steckelberg J, Wilson H, Lahr B, et al. Predicting Risk of Endocarditis Using a Clinical Tool (PREDICT): Scoring System to Guide Use of Echocardiography in the Management of Staphylococcus aureus Bacteremia. *Clinical Infectious Diseases Advance Access* published March 25, 2015.
46. Allard C, et al. 2008. Secular changes in incidence and mortality associated with Staphylococcus aureus bacteraemia in Quebec, Canada, 1991–2005. *Clin. Microbiol. Infect.* 14:421–428.
47. Kang CI, Song JH, Ko KS, Chung DR, Peck KR. 2011. Clinical features and outcome of Staphylococcus aureus infection in elderly versus younger adult patients. *Int. J. Infect. Dis.* 15:e58–e62.
48. Lesens O, et al. 2003. Role of comorbidity in mortality related to Staphylococcus aureus bacteremia: a prospective study using the Charlson weighted index of comorbidity. *Infect. Control Hosp. Epidemiol.* 24: 890–896.
49. Big C, Malani PN. 2010. Staphylococcus aureus bloodstream infections in older adults: clinical outcomes and risk factors for in-hospital mortality. *J. Am. Geriatr. Soc.* 58:300–305.
50. Chen SY, et al. 2010. Impact of traditional hospital strain of methicillin-resistant Staphylococcus aureus (MRSA) and community strain of MRSA on mortality in patients with community-onset S aureus bacteremia. *Medicine (Baltimore)* 89:285–294.
51. Ammerlaan H, et al. 2009. Adequacy of antimicrobial treatment and outcome of Staphylococcus aureus bacteremia in 9 Western European countries. *Clin. Infect. Dis.* 49:997–1005.
52. Fang CT, et al. 2006. Early empirical glycopeptide therapy for patients with methicillin-resistant Staphylococcus aureus bacteraemia: impact on the outcome. *J. Antimicrob. Chemother.* 57:511–519.
53. Guilarde AO, Turchi MD, Martelli CM, Primo MG. 2006. Staphylococcus aureus bacteraemia: incidence, risk factors and predictors for death in a Brazilian teaching hospital. *J. Hosp. Infect.* 63:330–336.
54. Wang J-T, et al. 2010. Risk factors for mortality of nosocomial methicillin-resistant Staphylococcus aureus (MRSA) bloodstream infection with investigation of the potential role of community-associated MRSA strains. *J. Infect.* 61:449–457.
55. Park SY, Son JS, Oh IH, Choi JM, Lee MS. 2011. Clinical impact of methicillin-resistant Staphylococcus aureus bacteremia based on propensity scores. *Infection* 39:141–147.
56. Perencevich EN. 2000. Excess shock and mortality in Staphylococcus aureus related to methicillin resistance. *Clin. Infect. Dis.* 31:1311–1313.
57. Turnidge JD, et al. 2009. Staphylococcus aureus bacteraemia: a major cause of mortality in Australia and New Zealand. *Med. J. Aust.* 191:368–373.
58. Cosgrove SE, et al. 2005. The impact of methicillin resistance in Staphylococcus aureus bacteremia on patient outcomes: mortality, length of stay, and hospital charges. *Infect. Control Hosp. Epidemiol.* 26:166–174.

59. Hewagama S, Einsiedel L, Spelman T. 10 February 2011, posting date. *Staphylococcus aureus* bacteraemia at Alice Springs Hospital, Central Australia, 2003–2006. *Intern. Med. J.* [Epub ahead of print.] doi:10.1111/j.1445-5994.2011.02449.
60. Van Hal SJ, Jones M, Gosbell IB, Paterson DL. 2011. Vancomycin heteroresistance is associated with reduced mortality in ST239 methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* blood stream infections. *PLoS One* 6:e21217.
61. Leibovici L, et al. 1998. The benefit of appropriate empirical antibiotic treatment in patients with bloodstream infection. *J. Intern. Med.* 244: 379–386.
62. Lodise TP, McKinnon PS, Swiderski L, Rybak MJ. 2003. Outcome analysis of delayed antibiotic treatment for hospital-acquired *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Clin. Infect. Dis.* 36:1418 –1423.
63. Schramm GE, Johnson JA, Doherty JA, Micek ST, Kollef MH. 2006. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* sterile-site infection: the importance of appropriate initial antimicrobial treatment. *Crit. Care Med.* 34:2069 –2074.
64. Kim SH, et al. 2006. Outcome of inappropriate empirical antibiotic therapy in patients with *Staphylococcus aureus* bacteraemia: analytical strategy using propensity scores. *Clin. Microbiol. Infect.* 12:13–21.
65. Libert M, et al. 2008. Risk factors for methicillin resistance and outcome of *Staphylococcus aureus* bloodstream infection in a Belgian university hospital. *J. Hosp. Infect.* 68:17–24.
66. Schweizer ML, et al. 2010. Empiric antibiotic therapy for *Staphylococcus aureus* bacteremia may not reduce in-hospital mortality: a retrospective cohort study. *PLoS One* 5:e11432.
67. Libert M, et al. 2008. Risk factors for methicillin resistance and outcome of *Staphylococcus aureus* bloodstream infection in a Belgian university hospital. *J. Hosp. Infect.* 68:17–24.
68. Hos NJ, Jazmati N, Stefanik D, Hellmich M, AlSael H, Kern WV, Rieg S, Wisplinghoff H, Seifert H, Kaasch AJ, Determining vancomycin Etest MICs in patients with MRSA bloodstream infection does not support switching antimicrobials, *Journal of Infection* (2017), doi:10.1016/j.jinf.2016.12.007.
69. Truong J, Veillette J, Forlanda S. Outcomes of vancomycin plus a  $\beta$ -lactam versus vancomycin only for the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2017. doi:10.1128/AAC.01554-17.
70. Prybylski J. Vancomycin Trough Concentration as a Predictor of Clinical Outcomes in Patients with *Staphylococcus aureus* Bacteremia: A Meta-analysis of Observational Studies. *Pharmacotherapy* 2015;35(10):889–898 doi: 10.1002/phar.1638.
71. Ruiz J, Ramirez P, Concha P, Salavert-Llet'íM, Villarreal E, Gordon M, et al. Vancomycin and Daptomycin Minimum Inhibitory Concentration as a predictor of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* Bacteremia outcome (2010). <https://doi.org/10.1016/j.jgar.2018.03.007>.

72. Kalil A; Van Schooneveld T ,Fey P, Rupp M; Association Between Vancomycin Minimum Inhibitor Concentration and Mortality Among Patients With Staphylococcus aureus Bloodstream Infection A Systematic Review and Meta-analysis. 2014.JAMA. 2014;312(15):1552-1564. doi:10.1001/jama.2014.6364.
73. Welsh K, Skrobarcek K, Abbott A, Lewis C, Kruzal M, Lewis E, et al. Predictors of Relapse of Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus Bacteremia after Treatment with Vancomycin. Journ of Clin Microb ,Oct. 2011, p.3669–3672 Vol. 49, No. 10. doi:10.1128/JCM.05287-11.

## Anexos

### 1. Score de Charlson modificado

Índice de comorbilidad de Charlson (versión abreviada)	
Enfermedad vascular cerebral	1
Diabetes	1
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica	1
Insuficiencia cardíaca/cardiopatía isquémica	1
Demencia	1
Enfermedad arterial periférica	1
Insuficiencia renal crónica (diálisis)	2
Cáncer	2
<b>Total =</b>	

Fariols C, et al. Rev Esp Geriátria Gerontología 2004, 39, Supl 2, 43.



## 2 .Score de SOFA

Table 1. Variables for Candidate Sepsis Criteria Among Encounters With Suspected Infection

Systemic Inflammatory Response Syndrome (SIRS) Criteria (Range, 0-4 Criteria)	Sequential [Sepsis-related] Organ Failure Assessment (SOFA) (Range, 0-24 Points)	Logistic Organ Dysfunction System (LODS) (Range, 0-22 Points) <sup>a</sup>	Quick Sequential [Sepsis-related] Organ Failure Assessment (qSOFA) (Range, 0-3 Points)
Respiratory rate, breaths per minute	PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> ratio	PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> ratio	Respiratory rate, breaths per minute
White blood cell count, 10 <sup>9</sup> /L	Glasgow Coma Scale score	Glasgow Coma Scale score	Glasgow Coma Scale score
Bands, %	Mean arterial pressure, mm Hg	Systolic blood pressure, mm Hg	Systolic blood pressure, mm Hg
Heart rate, beats per minute	Administration of vasopressors with type/dose/rate of infusion	Heart rate, beats per minute	
Temperature, °C	Serum creatinine, mg/dL, or urine output, mL/d	Serum creatinine, mg/dL	
Arterial carbon dioxide tension, mm Hg	Bilirubin, mg/dL	Bilirubin, mg/dL	
	Platelet count, 10 <sup>9</sup> /L	Platelet count, 10 <sup>9</sup> /L	
		White blood cell count, 10 <sup>9</sup> /L	
		Urine output, L/d	
		Serum urea, mmol/L	
		Prothrombin time, % of standard	

Abbreviation: FiO<sub>2</sub>, fraction of inspired oxygen.

<sup>a</sup> Measurement units for LODS variables per original description by Le Gall et al.<sup>9</sup>

Seymour C ,et al Assessment of Clinical Criteria for Sepsis For the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). JAMA February 23, 2016 Volume 315, Number 8.

### 3. Criterios de Duke Modificados

**Table 3.** Definition of infective endocarditis according to the proposed modified Duke criteria, with modifications shown in boldface.

---

Definite infective endocarditis

Pathologic criteria

- (1) Microorganisms demonstrated by culture or histologic examination of a vegetation, a vegetation that has embolized, or an intracardiac abscess specimen; or
- (2) Pathologic lesions; vegetation or intracardiac abscess confirmed by histologic examination showing active endocarditis

Clinical criteria<sup>a</sup>

- (1) 2 major criteria; or
- (2) 1 major criterion and 3 minor criteria; or
- (3) 5 minor criteria

Possible infective endocarditis

- (1) **1 major criterion and 1 minor criterion**; or
- (2) **3 minor criteria**

Rejected

- (1) Firm alternate diagnosis explaining evidence of infective endocarditis; or
- (2) Resolution of infective endocarditis syndrome with antibiotic therapy for  $\leq 4$  days; or
- (3) No pathologic evidence of infective endocarditis at surgery or autopsy, with antibiotic therapy for  $\leq 4$  days; or
- (4) Does not meet criteria for possible infective endocarditis, as above

---

<sup>a</sup> See table 4 for definitions of major and minor criteria.

Li J, Sexton D, Mick , et al. Proposed modifications to the Duke criteria for the diagnosis of infective endocarditis. Clin Infect Dis. 2000; 30(4):633-8.

**Table 4.** Definition of terms used in the proposed modified Duke criteria for the diagnosis of infective endocarditis (IE), with modifications shown in boldface.

---

Major criteria

Blood culture positive for IE

Typical microorganisms consistent with IE from 2 separate blood cultures:

Viridans streptococci, *Streptococcus bovis*, HACEK group, *Staphylococcus aureus*; or

Community-acquired enterococci, in the absence of a primary focus; or

Microorganisms consistent with IE from persistently positive blood cultures, defined as follows:

At least 2 positive cultures of blood samples drawn >12 h apart; or

All of 3 or a majority of  $\geq 4$  separate cultures of blood (with first and last sample drawn at least 1 h apart)

**Single positive blood culture for *Coxiella burnetii* or antiphase I IgG antibody titer >1 : 800**

Evidence of endocardial involvement

Echocardiogram positive for IE (TEE recommended in patients with prosthetic valves, rated at least "possible IE" by clinical criteria, or complicated IE [paravalvular abscess]; TTE as first test in other patients), defined as follows :

Oscillating intracardiac mass on valve or supporting structures, in the path of regurgitant jets, or on implanted material in the absence of an alternative anatomic explanation; or

Abscess; or

New partial dehiscence of prosthetic valve

New valvular regurgitation (worsening or changing of pre-existing murmur not sufficient)

Minor criteria

Predisposition, predisposing heart condition or injection drug use

Fever, temperature  $>38^{\circ}\text{C}$

Vascular phenomena, major arterial emboli, septic pulmonary infarcts, mycotic aneurysm, intracranial hemorrhage, conjunctival hemorrhages, and Janeway's lesions

Immunologic phenomena: glomerulonephritis, Osler's nodes, Roth's spots, and rheumatoid factor

Microbiological evidence: positive blood culture but does not meet a major criterion as noted above<sup>a</sup> or serological evidence of active infection with organism consistent with IE

**Echocardiographic minor criteria eliminated**

---

NOTE. TEE, transesophageal echocardiography; TTE, transthoracic echocardiography.

<sup>a</sup> Excludes single positive cultures for coagulase-negative staphylococci and organisms that do not cause endocarditis.

Li J, Sexton D, Mick , et al. Proposed modifications to the Duke criteria for the diagnosis of infective endocarditis . Clin Infect Dis. 2000; 30(4):633-8.

