



***FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS A BACTERIEMIA POR
STAPHYLOCOCCUS AUREUS RESISTENTE A LA METICILINA EN
PACIENTES ADULTOS ATENDIDOS EN EL HOSPITAL UNIVERSITARIO SAN
JOSÉ DE LA CIUDAD DE POPAYÁN DURANTE LOS AÑOS 2015 A 2023***

Carlos Adrián Maya Rodríguez



UNIVERSIDAD DEL VALLE

FACULTAD DE SALUD – ESCUELA DE SALUD PÚBLICA

MAGISTER EN EPIDEMIOLOGÍA

SANTIAGO DE CALI

2023

***FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS A BACTERIEMIA POR
STAPHYLOCOCCUS AUREUS RESISTENTE A LA METICILINA EN
PACIENTES ADULTOS ATENDIDOS EN EL HOSPITAL UNIVERSITARIO SAN
JOSÉ DE LA CIUDAD DE POPAYÁN DURANTE LOS AÑOS 2015 A 2023***

Carlos Adrián Maya Rodríguez

Estudiante de Epidemiología

**Trabajo como requisito parcial para optar al Título de Maestría en
Epidemiología**

Directora del Trabajo:

Lena Isabel Barrera Vergara MD PhD

UNIVERSIDAD DEL VALLE

FACULTAD DE SALUD – ESCUELA DE SALUD PÚBLICA

MAGISTER EN EPIDEMIOLOGÍA

SANTIAGO DE CALI

2023

Nota de aceptación:

Firma del jurado 1

Firma del jurado 2

Firma del jurado 3

[Escriba aquí]

AGRADECIMIENTO

A Dios por iluminarme y tomar la mejor decisión académica para la formación de posgrado en la Escuela de Salud Pública de la Universidad del Valle.

A mi familia y en especial a mi esposa Leticia por su ayuda y comprensión constante.

A la Dra. Lena Barrea por su dirección y enseñanza durante el desarrollo de este trabajo.

A los jefes e integrantes del área de infecciosas y Microbiología del Hospital Universitario San José Popayán, por el apoyo constante en la realización de este trabajo.

A los profesores de la Escuela de Salud Pública, por su ayuda en la formación y dedicación.

RESUMEN

La bacteriemia por *Staphylococcus aureus* es considerada una enfermedad frecuente en el ambiente intra hospitalario, constituyendo un problema a la salud pública y aumentando el número de complicaciones tanto en la morbimortalidad como en los costos asociados a la atención de estos pacientes. En Colombia se ha documentado que la bacteriemia del *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina (SARM) genera una mortalidad entre el 28% al 40% de los pacientes atendidos en los servicios de salud.

En el año 2014, Barrero y colaboradores realizaron un estudio en el Hospital Militar (Bogotá Colombia), donde se evaluó el impacto económico de atención de pacientes infectados por SARM, encontrando un incremento crudo del 31 % y un incremento ajustado del 70 % en el costo de la atención asociada por SARM.

En el departamento del Cauca, no hay un estudios que permita determinar los factores asociados a la bacteriemia intrahospitalaria causada por *Staphylococcus aureus* Meticilino resistente en pacientes adultos, por lo que se consideró realizar un estudio con diseño casos y controles en el Hospital Universitario San José de la ciudad de Popayán.

En la presente investigación participaron pacientes adultos hospitalizados con diagnóstico de bacteriemia por SARM mediante criterios por CDC y el INS para el periodo de 2015 al año 2023, se solicitó aval del comité de ética

institucional se encontraron 373 registros de los cuales 62 fueron incompletos, se realizó el cálculo de muestra para tener un poder 80% y nivel de confianza 95% razón caso-control 2:1 permitiendo tener una muestra total de 180 pacientes de los cuales 60 pacientes presentaron hemocultivos positivos para SARM y 120 pacientes presentaron hemocultivos positivos para SASM.

El registro se realizó en un instrumento digital, que se analizó mediante el programa estadístico STATA versión 15.0, realizando un análisis descriptivo, la prueba de Chi cuadrado y encontrar la fuerza de asociación entre variables dependientes e independientes se midió la relación de probabilidades (OR) y el intervalo de confianza del 95 % (IC del 95 %), se realizó pruebas de regresión logística, análisis bivariado y multivariado.

Los resultados no mostraron asociación de la enfermedad por sexo, siendo relativamente más frecuente en hombres que mujeres 64,4% vs 35.6% respectivamente. La edad si bien se describe en la literatura en los mayores de 65 años, no presentó este factor significancia estadística un OR 0.69 IC 95%: 0.37 – 1.29 $p=0.24$ Los pacientes atendidos en el HUSJ corresponden al 95% del régimen subsidiado, las enfermedades crónicas más prevalentes a esta infección es la enfermedad renal crónica con requerimiento de TRR con un 23% , seguida de aquellas que tienen un impacto en el sistema inmunológico como son las enfermedades reumatológicas, cardiovasculares y otras. La fuente primaria de infección o primo infección para el *Staphylococcus aureus* es la piel con un 44.4%

Los factores asociados a la bacteriemia por SARM se documentó una fuerte asociación con significancia estadística al antecedente de exposición antibiótica con un OR 5.33 IC 95%: (2.038 – 13.95) $p=0.001$, también cobra relevancia el antecedente de hospitalización como factor asociado a los cuidados de la salud donde se documentó un OR 2.1 IC 95%: (1.11 – 3.94) $p=0.02$, Los pacientes con dispositivos, especialmente catéteres de hemodiálisis y diálisis peritoneal presentan una asociación importante, con un factor de riesgo 3.03 veces más de presentar bacteriemia para SARM con un OR 4.03 IC 95%: (1.15– 14.10) $p=0.02$. En lo referente a los días de hospitalización, se encontró que los pacientes con hospitalización menor a dos días presentan 70% menos posibilidad de desarrollar bacteriemia por SARM OR 0.32 IC (0.14 – 0.74) $p=0.008$.

En conclusión la bacteriemia por *Staphylococcus aureus* es una problema de salud pública, el vigilar los factores como la exposición antibiótica previa, el uso racional de antibióticos, el cuidar la piel como principal factor de primoinfección para bacteriemia genera evidencia local que disminuye costos en la atención, mitiga el impacto en la morbilidad dado que los pacientes con bacteriemia por SARM, presentan 110% mayor probabilidad de morir con un OR 2.1 IC: (1.12 – 4.2) $p=0.02$, estos resultados sin duda generan las bases para programas locales de prevención y educación para generar un impacto en una atención con mejor calidad y segura a los pacientes atendidos en el HUSJ de la ciudad de Popayán.

Palabras Clave: Staphylococcus aureus resistente a meticilina, estudio de casos y controles, Factores de riesgo, bacteriemia.

Introducción

Bacteriemia se define como la presencia de bacterias viables en el torrente sanguíneo, documentadas mediante el aislamiento en un cultivo en sangre o hemocultivo. El término original es francés **bacteriemie** (acuñado por Vulpian en 1874), en nuestro idioma español se debe conservar la raíz completa en el prefijo por lo tanto la forma correcta es bacteriemia. (1)

La bacteriemia es diferente de la sepsis dado que esta no necesariamente se acompaña de síntomas y signos clínicos, la importancia clínica es que se considera como una infección sistémica la cual está asociada a una alta mortalidad. Uno de los agentes causales más comúnmente asociados a esta enfermedad sistémica es el *Staphylococcus aureus* (SAU), una bacteria Gram positivo considerado patógeno comensal que coloniza principalmente la piel y la nasofaringe. (2)

El Center for Diseases Control (CDC) ha propuesto una clasificación para el abordaje tanto diagnóstico como terapéutico de las bacteriemias; se pueden clasificar según el origen si es comunitario o asociado a los cuidados de la salud. La clasificación también se puede realizar según el origen de la infección es decir: primaria o secundaria donde los principales gérmenes son el *Staphylococcus aureus* *meticilino sensible* (SASM) y las *Enterobacterias*.(3) El *Staphylococcus aureus* *resistente a la meticilina* (SARM), pues la importancia clínica de esta bacteria grampositiva es que se asocia a infecciones por dispositivos médicos y generar embolismo

séptico en patologías como: endocarditis, artritis sépticas, neumonías necrotizantes que llevan a estancias prolongadas en salas de hospitalización y/o Unidades de Cuidado Intensivos (UCIs) aumentando costos con una mortalidad directamente proporcional al aclaramiento de la bacteriemia. (4)

Por consiguiente, en cualquiera de los escenarios descritos el tratamiento antimicrobiano apropiado disminuye la mortalidad. Sin embargo, a veces la bacteriemia no se resuelve y el paciente no mejora clínicamente, requiriendo manejo en las unidades de cuidado intensivo, para búsqueda activa de focos sépticos metastásicos que requieren de elementos tecnológicos tanto imagenológicos como de laboratorio clínico a lo que se conoce como bacteriemia complicada. (5)

En Latinoamérica los estudios para bacteriemia datan de 1960, información compilada por la CDC con un volumen de información menor y muy diferente a la que registran los países del primer mundo. (5) En países como Brasil el sistema de vigilancia nacional muestra una mortalidad asociada a bacteriemia entre el 28 y 40%, otros estudios muestran que predominan los Gram negativos, por ejemplo, en estudios Argentinos los grampositivos hacen parte de las infecciones entre el 51,4 y 65%, este cambio en la proporción del tipo de bacteria es similar al observado en Europa y EE.UU hace algunas décadas y parece estar estrechamente relacionado con un aumento en la edad de atención de los pacientes (esperanza de vida poblacional), un mejor acceso al manejo de enfermedades crónicas

principalmente a tratamientos como la hemodiálisis, tratamientos oncológicos y VIH. (6)

Las prevalencias de SARM para cuatro países entre el 2006 y 2008; calcularon para Colombia una resistencia del 45% (7) En otro estudio reciente reporta una prevalencia de 37%, (8) pero se deben tener en cuenta las diferencias existentes entre los diseños y la epidemiología cambiante del *S. aureus* pues se ha demostrado que puede haber variaciones en las tasas de resistencia incluso entre hospitales de una misma región o país. (9)

En Colombia, el estudio del Dr. Garza-González y colaboradores no reportó aislamiento de este de cepas resistentes a la vancomicina a diferencia de países como los Estados Unidos. (8)

Los estudios colombianos de bacteriemia por SAU son relativamente escasos y, entre los más recientes, se encuentra el de Cortés (10) en unidades de cuidado intensivo (UCI). Dicho estudio reportó al *S. aureus* como la segunda causa de bacteriemia, aislado en un 12.3% de los hemocultivos y superado únicamente por *Staphylococcus coagulasa-negativos*. Adicionalmente, se describe un cambio en el patrón de resistencia con disminución de las cepas SAMR (33.4%) con respecto a años 2001 Y 2008 (11) .En el Hospital Universitario San Rafael de la ciudad de Bogotá se realizó un estudio de prevalencia encontrando la infección por SARM del de infecciones asociadas a catéteres, evaluando un gran reto para la utilización de vancomicina por la resistencia tanto de enterococos y

el SARM como emergente para las infecciones intrahospitalarias asociadas a catéter de hemodiálisis del 5,62% (88)

En el departamento del Cauca no hay registro de estudios de investigación que permitan conocer la incidencia de mortalidad y el impacto de la bacteriemia asociada a SARM. El conocer y generar investigación sobre esta patología permite a los tomadores de decisiones sumar evidencia local para la realización de los programas encaminados a la utilización racional de antibióticos, disminuir los costos hospitalarios y ofrecer una atención segura y de calidad.

El investigar sobre los factores asociados a bacteriemia en una institución permite establecer estrategias de promoción de buenos hábitos a la hora de enfrentar factores modificables, prevenir conductas e identificar los elementos de riesgo para desarrollar bacteriemias intrahospitalarias y generando protocolos que guíen la administración racional del antibiótico.

1. Planteamiento del problema

La bacteriemia por SAU en los pacientes hospitalizados se considera una infección sistémica, con alto riesgo de embolismo séptico, complicaciones y mortalidad. La importancia de este diagnóstico radica principalmente en que acarrea grandes costos hospitalarios, que puede variar según la región y el nivel de atención hospitalaria donde se documente, de igual manera

también la población afectada, según registros la mortalidad atribuible a la bacteriemia varía entre 7 y 40. (19)

Las bacteriemias por lo general son infecciones que se manejan intrahospitalariamente y constituyen un importante problema de salud pública en el ámbito mundial, tanto para los pacientes, sus familias y la comunidad en general. La adecuada administración de los recursos para la salud se debe realizar guiados por el conocimiento del perfil epidemiológico regional y local. (10)

Ahora bien, la incidencia de la bacteriemia es variable dependiendo del ámbito de realización de los estudios, de la población analizada y el sitio hospitalario. En las últimas décadas se ha presentado un cambio en la etiología y las características clínicas evidenciando un incremento entre el 10 y el 40% de BSA en la población general, siendo los más afectados las personas con mayor longevidad y mayor número de enfermedad crónicas (5)

Por lo anterior, hay varios factores que se estudian y se asocian a la bacteriemia por *Staphylococcus aureus* que son: la utilización de procedimientos diagnósticos y terapéuticos invasivos, el incremento de pacientes inmunodeprimidos y el aumento de la resistencia antimicrobiana, en especial en las Unidades de Cuidado Intensivo. (6)

Los estudios epidemiológicos de bacteriemia en los Estados Unidos (EE. UU.) y Europa, se encuentran registrados en bases de datos nacionales y

en programas de vigilancia epidemiológica activa. En EE. UU. se presentan entre 575.000 y 677.000 episodios de bacteriemia por año con 79.000 a 94.000 muertes por esta causa (20) y en Europa un millón doscientos mil episodios con bacteriemia con 157.000 muertes por año (20) La mortalidad reportada varía, siendo esta menor en los países con mayor desarrollo sin embargo esta puede variar, entre 13,6% y 45%. (21)

También, en los últimos años se ha observado un incremento en la incidencia de bacteriemias, un factor asociado al desarrollo e incremento de una población que requiere mayor atención en las unidades de cuidado intensivo, la manipulación de catéteres intravenosos evidenciando un cambio en el agente etiológico o microorganismos predominante, inicialmente con bacilos gramnegativos y ahora son los cocos Gram positivos (22) Igualmente, se han encontrado más microorganismos multirresistentes a partir de los años 90 y un aumento de la bacteriemia asociada a catéteres intravasculares en su mayoría utilizados para la monitoria invasiva, administración de medicamentos y soporte de terapias de diálisis ya sea intermitentes y/o continuas. (23)

En Europa un estudio realizado en 122 hospitales obtuvo una tasa de 27,2 episodios de bacteriemia significativa por cada 1000 ingresos. La tasa de bacteriemia por BGN se calcula en 42 casos por 100000 habitantes. (24)
(25)

En Latinoamérica, aunque no existe el mismo volumen de información, se han realizado estudios epidemiológicos de bacteriemia en programas de vigilancia nacional en Brasil (SCOPE), o a partir del programa internacional de vigilancia de resistencia antimicrobiana SENTRY. También se han realizado estudios retrospectivos prospectivos de un solo centro o en poblaciones específicas de infecciones nosocomiales o pacientes hospitalizados en UCI. La mortalidad cruda está entre 28.8 y 40% y la mortalidad atribuible entre 17 y 37.8%. En la mayoría de los estudios de Latinoamérica mencionados los microorganismos predominantes son bacilos gramnegativos, que representan entre 52 y 60% de los casos; pero en otros estudios, realizados en un solo centro en Argentina, predominaron los cocos Gram positivos, entre 51,4 y 65,5%. (6)

En el 2014 en Colombia se realizó un estudio que evaluó el impacto económico del SARM, en el cual resultó más costoso la estancia hospitalaria y el valor total facturado por la hospitalización en el grupo con bacteriemia por *S. aureus* resistente a la meticilina, así como los costos de la estancia hospitalaria en cuidados intensivos, antibióticos, líquidos parenterales, exámenes de laboratorio y terapia respiratoria(12), dejando claro que si bien no se cuenta en nuestro sistema de salud la herramienta razón costo factura empleada en Norteamérica. Barrero y colaboradores (12) lograron una aproximación al costo de la presencia de SAMR en bacteriemias para nuestro sistema de salud un incremento crudo del 31 % y un incremento ajustado del 70 % en el costo de la atención asociada por SARM. Estos

resultados coinciden con lo establecido en la literatura mundial y constituye la evidencia nacional para los tomadores de decisiones en la búsqueda de programas orientados a la prevención de la infección, a la generación de programas para uso racional de antibióticos y vigilancia estrecha de microorganismos resistentes como el SARM.

Por otro lado, para el año 2019 en el Hospital Militar (13), se realizó un estudio observacional descriptivo en pacientes mayores de 18 años, donde se utilizó el software Whonet, versión 5.6, encontrando que los principales focos infecciosos fueron pulmón y bacteriemia, aumentando las complicaciones de *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina en términos de mayor mortalidad y estancia hospitalaria.

Así pues, los estudios nacionales anteriormente nombrados no incluyen resultados fuera de la ciudad de Bogotá, sin embargo el *Staphylococcus aureus* es la bacteria que más se ha aislado en seres humanos (14), por lo tanto la atención hospitalaria y las unidades de cuidado intensivo deben vigilar, este patógeno que si bien es comensal aislado en piel y nariz, es un problema de salud pública (15) que se debe estudiar generando protocolos, que permitan mejorar la intervención clínica mediante el conocimiento de los factores que llevan tanto a la infección por bacteriemia como la resistencia antibiótica y realizar un diagnóstico oportuno que mejore el pronóstico del paciente y disminuya los costos de atención hospitalaria.

Definitivamente, la presencia de SARM en la UCIs se ha asociado con múltiples factores que pueden clasificarse en tres grupos: a) Los relacionados con el microorganismo, principalmente la presencia de multirresistencia, b) Los asociados con el huésped entre los que se incluyen la edad, el sexo, la presencia de comorbilidades especialmente de enfermedades crónicas, y c) el uso de antibióticos y dispositivos invasivos previos propias del medio ambiente hospitalario y/o comunitario entre otros. (16)

El origen de la bacteriemia más importante es la asociada a catéter venoso central como también periférico, las bacteriemias con foco urinario presentan menor mortalidad que las bacteriemias de foco respiratorio, el microorganismo también posee características importantes como es el grado de virulencia, un factor asociado a la falta de programas para el uso racional de antibióticos que genera un aumento en la resistencia antimicrobiana, (29) encontrando cuadros clínicos de multi droga resistencia (MDR) en cuadros de sepsis temprana sin exposición previa antibiótica, o choque séptico en pacientes adultos inmunocompetentes que para el caso particular de *Staphylococcus aureus* generan un alto costo en el tratamiento dado que se manejan por lo general en las unidades de Cuidado Intensivo (UCIs) con un alto grado de mortalidad. (30)

El costo en la atención de esta infección está relacionado con unos factores de riesgo con escasa evidencia y pocos estudios en el departamento del Cauca, por lo tanto, vemos una escasa evidencia de la epidemiología local

que permita aportar una base sólida para los tomadores de decisiones. El *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina se encuentra principalmente en el ambiente hospitalario, los estudios realizados en Colombia determinan un costo elevado en términos de una mayor mortalidad (16) y estancia hospitalaria prolongada que incrementa los costos para nuestro sistema entre un 40 a un 70%. (12)

2 Pregunta de Investigación

¿Cuáles son los factores asociados al desarrollo de bacteriemia por *Staphylococcus Aureus Resistente* a la Meticilina en pacientes adultos atendidos en el Hospital Universitario San José de la ciudad de Popayán durante los años 2015 a 2023?

3. JUSTIFICACIÓN

La bacteriemia es la infección en el torrente sanguíneo que puede expresar o no síntomas, sin embargo, contempla una respuesta inflamatoria sistémica. Las bacteriemias se clasifican como primarias o secundarias según el foco de infección se ha registrado en la atención hospitalaria que la bacteria aislada es el *Staphylococcus aureus* en el 10 al 40% de los casos (34). EL SARM se ha documentado desde 1960, en los últimos 20 años la resistencia a los antimicrobianos a nivel mundial ha aumentado de manera significativa, hasta el punto de que la Organización Mundial de la Salud (OMS) en 1999 catalogó el fenómeno como un problema de salud pública, (11)

La infección en el torrente sanguíneo es un reto clínico para la atención médico-hospitalaria en todos los escenarios, dado que obliga a que cada institución conozca el perfil epidemiológico con el objetivo de crear programadas que permita una atención de calidad, segura y modere el gasto hospitalario. (12)

La red de vigilancia epidemiológica en nuestro país SIVIGILA y grupos de investigación en ciudades grandes como Bogotá registran los primeros estudios en resistencia antibiótica para grampositivos desde 1993 y se consolidó en el año 2002 para el *Staphylococcus aureus* (SAU) que junto con el enterococo son los dos microorganismos más frecuentes que se aíslan en el torrente sanguíneo (34); los reportes de algunos sistemas de

vigilancia internacional demuestran que 16,3 % de las infecciones que se presentan en las unidades de cuidados intensivos son ocasionadas por SAU , esta bacteria no solo ha cambiado en la incidencia, sino también ha modificado los mecanismos de resistencia antibiótica, tanto a la meticilina como a la vancomicina.(25)

Existen varios métodos para determinar el efecto económico de la resistencia, lo cual origina estimaciones heterogéneas, adaptadas exclusivamente al contexto del que provienen (12) No existe información detallada en el sistema de salud colombiano sobre las consecuencias económicas de la resistencia bacteriana. Se cree que los costos de la infección por SARM son elevados con base en los estudios internacionales (16) sin embargo se estableció para un grupo de cohorte de hospitales en Bogotá que hay un aumento en el costo, cuando el SARM se encuentra en el torrente sanguíneo y más cuando este se diagnostica en UCI, los resultados muestran un incremento crudo de 31 % y uno ajustado de 70 % en el costo de la atención asociada con la resistencia a la meticilina (12)

Esta investigación podría contribuir a mejorar los programas de salud de la organización, para prevenir la aparición de la resistencia bacteriana, como fenómeno de interés en el ámbito hospitalario, de esta forma podría contribuir a reducir su efecto negativo en los sistemas de salud, aportando evidencia que permitan un mejor manejo de recursos (36) Entre los microorganismos resistentes, el *Staphylococcus aureus resistente a*

meticilina es uno de los marcadores de resistencia con mayor impacto en la población hospitalaria en Colombia (12).

Las Empresas Sociales del Estado (ESE) que ofertan el servicio de Cuidado Intensivo (UCI) para el departamento del Cauca cuenta con un perfil microbiológico diferente al de la comunidad, incluso diferente a la de otras áreas hospitalarias como salas de hospitalización general o urgencias (5). La UCI presenta bacterias y hongos con alto riesgo de resistencia antibiótica que aumentan los costos de atención hospitalaria y generan una alta morbi-mortalidad. (55), de cualquier forma, debe ser evaluado para tomar acciones de mejora que brinden una mejor atención al paciente y su familia.

En Colombia el conocimiento de esta complicación se ha limitado a ciudades grandes como Bogotá, Cali, Medellín y Montería (56) y si bien en las ciudades capitales hay centros hospitalarios de alta complejidad, para el 2016 se publicaron resultados de tan solo 10 cohortes hospitalarias que aportaron al conocimiento de los factores asociados a ITOS bacteriemia (2) cabe destacar que la ciudad de Popayán no hizo parte de ese estudio de cohortes nacionales. La capital Caucana cuenta con casi 500 mil habitantes y es por lo general un centro de referencia para pacientes del Norte de Nariño, sur del Huila y Putumayo, sin embargo, no hay información de un estudio similar en el ámbito local, obligando a recurrir a datos de estudios nacionales o de otras latitudes que no es lo ideal.

El manual de medidas básicas para el control de infecciones en IPS del Ministerio de Salud y de Protección social solicita tomar medidas frente a estas complicaciones de la atención en salud, razón por la cual el conocer el perfil microbiológico de la institución hospitalaria en general y las UCIs en particular, permite establecer medidas de prevención frente al ITOS bacteriemia como complicación de la sepsis. Lo anterior también mejora las decisiones de juicio clínico/médico permitiendo un uso racional de antibióticos, disminuye los costos en la atención hospitalaria, acortando los días de hospitalización mediante una atención segura y de calidad a la población adulta que requiere el servicio de la Unidad de Cuidado Intensivo.

4. ESTADO DEL ARTE

La infección en el torrente sanguíneo ha tomado importancia en los estudios epidemiológicos gracias al impacto en términos de mortalidad y costos en el sistema de salud, en Estados Unidos la mortalidad varía entre 13.6 a 45% según el sitio donde se mida, de igual manera ha cambiado los gérmenes que se han aislado y la utilización temprana de los antibióticos. (56)

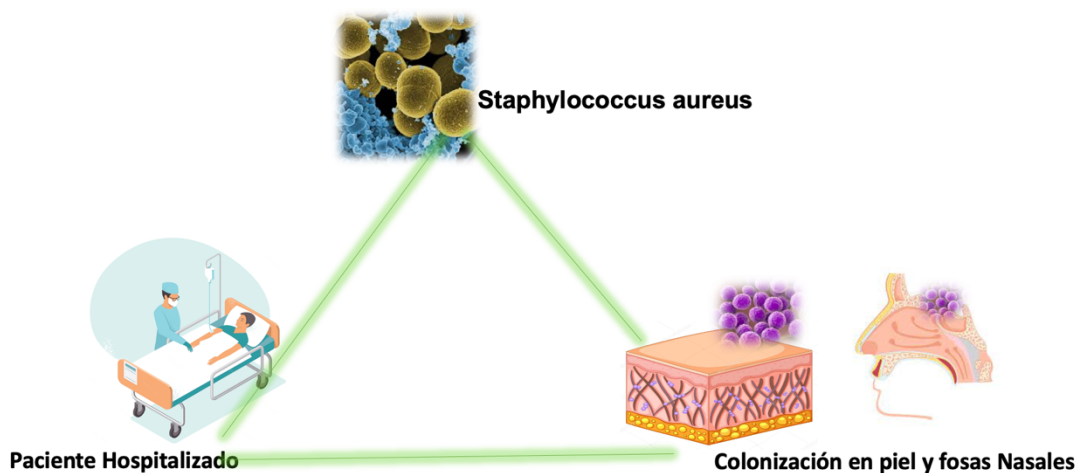
En Latinoamérica, aunque la caracterización del SARM es más difícil por su epidemiología tan cambiante, incluso entre hospitales de una misma región, los estudios se han enfocado en la investigación de las características tanto clínicas como moleculares. La evidencia reciente muestra que a pesar de ser un patógeno implicado tanto en el ámbito hospitalario como en la comunidad la incidencia de infecciones por SARM permanece sin cambios (57) y las tasas de bacteriemias no han disminuido en el tiempo (58)

En Colombia en el año 2010, (6) realizaron un estudio de epidemiología y pronóstico de infección en el torrente sanguíneo de 10 hospitales de Colombia principalmente en pacientes de las Unidades de Cuidado Intensivo encontrando que los resultados del estudio son semejantes a los de los países desarrollados hace 30 años, la mortalidad se encuentra entre 20 al 22%. Los microorganismos más frecuentemente aislados fueron los bacilos gramnegativos en 54% de los pacientes; seguidos por los cocos grampositivos en 38,4% y la fuente de infección fue secundaria a un foco

conocido en 67%, desconocido en 24% y asociada a catéter intravascular en 9%.

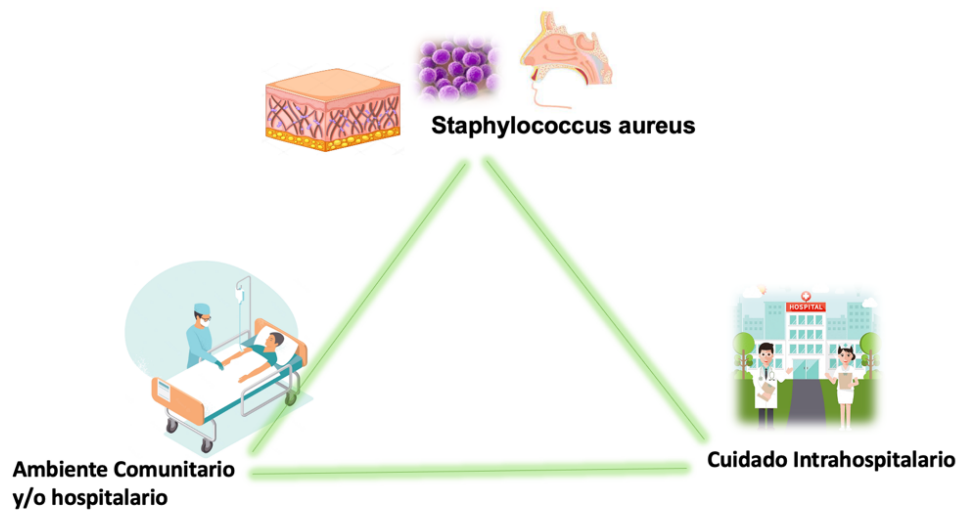
El análisis de los cultivos se pudo encontrar que los microorganismos más frecuentemente aislados fueron: *Escherichia coli* 46%, *Staphylococcus coagulasa negativa* 16%, *Klebsiella pneumoniae* 8,9% y *Staphylococcus aureus* 7,8%. *Staphylococcus aureus* fue sensible a meticilina en 82% de los pacientes (41). La mortalidad global fue de 25% y los factores asociados con mayor mortalidad fueron: edad, puntaje SOFA y puntaje APACHE II. (6)

TRIADA EPIDEMIOLÓGICA



Adaptado de :Epidemiología Ecológica-historia natural Leavell y Clark 1965

Figura 1 – Triada Epidemiología SAU fuente: Historia Natural Leavell y Clark 1965



Adaptado de :Epidemiología Ecológica-historia natural Leavell y Clark 1965

Figura 2 – Triada Epidemiología SAURM fuente: Historia Natural Leavell y Clark 1965

El *Staphylococcus aureus* es una bacteria oportunista, colonizador asintomático de las fosas nasales humanas, con aproximadamente el 30% de los individuos colonizados, principalmente piel y nasofaringe razón por la cual los humanos sirven como reservorio natural para su transmisión. Este es responsable de una gran variedad de patologías, con un espectro infeccioso, amplio que puede ir desde afecciones cutáneas leves hasta situaciones que amenazan la vida como neumonía, endocarditis infecciosa, síndrome de choque tóxico, bacteriemia y sepsis. Los mecanismos de la diseminación sistémica ocasional de *S. aureus* a partir de lesiones en la piel no se comprenden completamente, los principales factores de riesgo para desarrollar la infección por SA son las edades extremas (bebés y ancianos),

comorbilidades adicionales que afectan el sistema inmune como: (enfermedades cardíacas, diabetes, enfermedad renal, infección por VIH), presencia de dispositivos médicos permanentes o el uso de drogas intravenosas. Estas infecciones se caracterizan por altas tasas de mortalidad a pesar del tratamiento adecuado (del 20 % al 50 %, dependiendo de la gravedad de la infección), recurrencias frecuentes (5–10 %) y deficiencias duraderas en más de un tercio de los supervivientes (60)

ESQUEMA DE LA HISTORIA DE LA ENFERMEDAD.

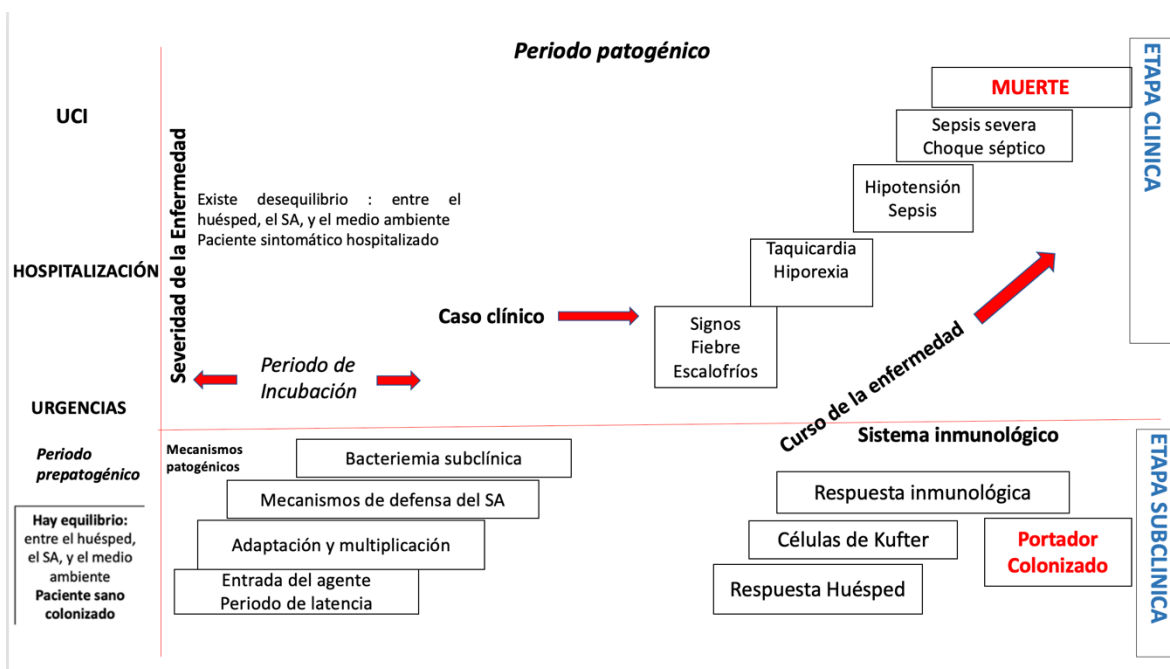
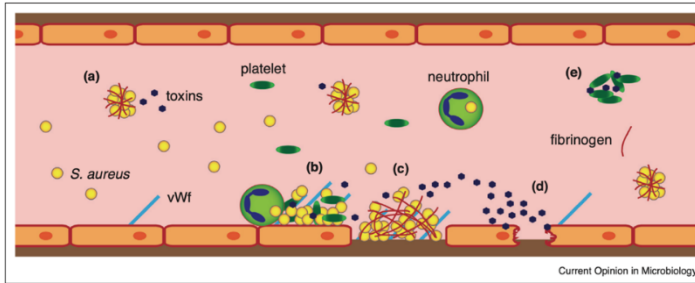


Figura 3 – Historia Natural de la Enfermedad Fuente: adaptado por el autor

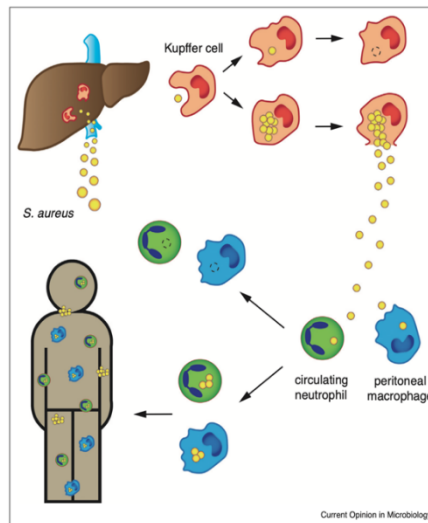
La bacteriemia por SAU se puede generar por ruptura de la barrera de protección más importante que es la piel y/o mucosas donde juega un papel importante el sistema inmune y el efecto inóculo (la cantidad de bacteria que ingresan al torrente sanguíneo), esto genera una respuesta inflamatoria que inicialmente es de tipo celular causando daños colaterales en los tejidos locales provocando infecciones secundarias que alteran el equilibrio entre los mecanismos pro y anticoagulantes, lo que provoca una coagulación intravascular diseminada (CID). Los micro trombos se desarrollan en el endotelio y bloquean el flujo sanguíneo, llevando a un estado de hipoxia en los órganos. El agotamiento de los factores de coagulación predispone a hemorragias que agravan aún más la lesión de órganos. (42) El endotelio secreta factores proinflamatorios y procoagulantes, pero la inflamación excesiva impacta el daño endotelial, lo que provoca fugas vasculares e incapacidad de mantener una presión arterial adecuada .Este esquema general de la patología de la sepsis puede verse afectado por múltiples mecanismos de virulencia de *S. aureus*, que se dirige directamente a las respuestas inmunitarias, la coagulación y el endotelio, además de la sepsis, la presencia de *S. aureus* en el torrente sanguíneo también puede provocar endocarditis, infección articular, osteomielitis y embolismo séptico.(60)



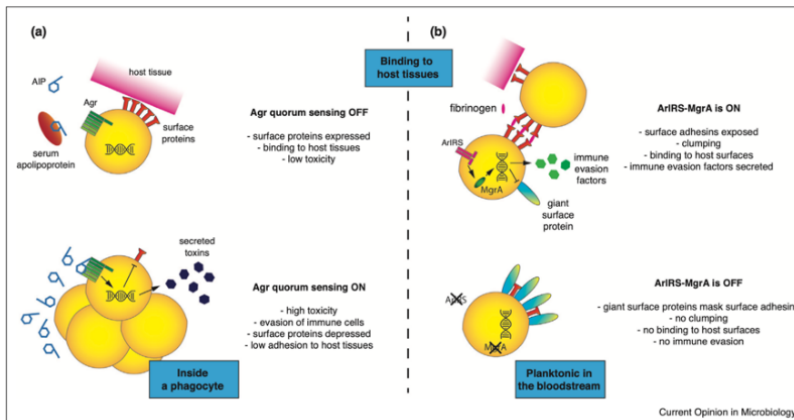
Virulence mechanisms of *S. aureus* inside the bloodstream.

MECANISMOS DE
VIRULENCIA

MECANISMOS
DE RESPUESTA
INMUNOLÓGICA
CELULAR Y
HUMORAL.



The role of the immune system in clearance and systemic spread of *S. aureus* in the bloodstream.



S. aureus gene regulation in bloodstream infection.

Figura 4 – Fisiopatología y Respuesta Inmune a la Infección SAU: Adaptado y tomado de: Kwiecinski JM, *Staphylococcus aureus* bloodstream infections: pathogenesis and regulatory mechanisms. Curr Opin Microbiol. 2020 feb; 53:51-60. doi: 10.1016/j.mib.2020.02.005.

La respuesta inflamatoria se encuentra modulada por mecanismos de virulencia de SAU, el cual se identificó inicialmente en modelos experimentales, sin embargo ahora se conoce que la respuesta inmunitaria inicial permite la propagación de la bacteria y regula la expresión de factores de virulencia, situación observada en cepas con gran volumen genético como los SA resistente a la vancomicina (VISA O VRSA) que no tienen relación con infecciones en el torrente sanguíneo, por lo que el conocer estos mecanismos permite diseñar nuevas terapias para tratar las bacteriemias por *Staphylococcus aureus*. (60) (38)

4.1 Inmunidad alterada, Enfermedad crónica

Los pacientes sometidos a hemodiálisis son más propensos a ser colonizados por SARM, Zacharioudakis y colaboradores en un estudio que resumía la información de 31 artículos de las bases Embase y Medline entre el periodo de 1922 y 2013, mencionan que el 6,2% de los pacientes con hemodiálisis estaban colonizados por SAMR y de ellos el 19% desarrollaron infecciones en un periodo entre 6 a 20 meses, en comparación con un 2% de posibilidad de desarrollar infección en pacientes no colonizados (65). El haber estado expuesto a una hospitalización previa en la UCI, o la presencia de enfermedades crónicas como enfermedad pulmonar obstructiva crónica y diabetes mellitus, también han sido identificados como factores de riesgo para el desarrollo de SAMR (65)

4.2 Mecanismos para el desarrollo de la bacteriemia

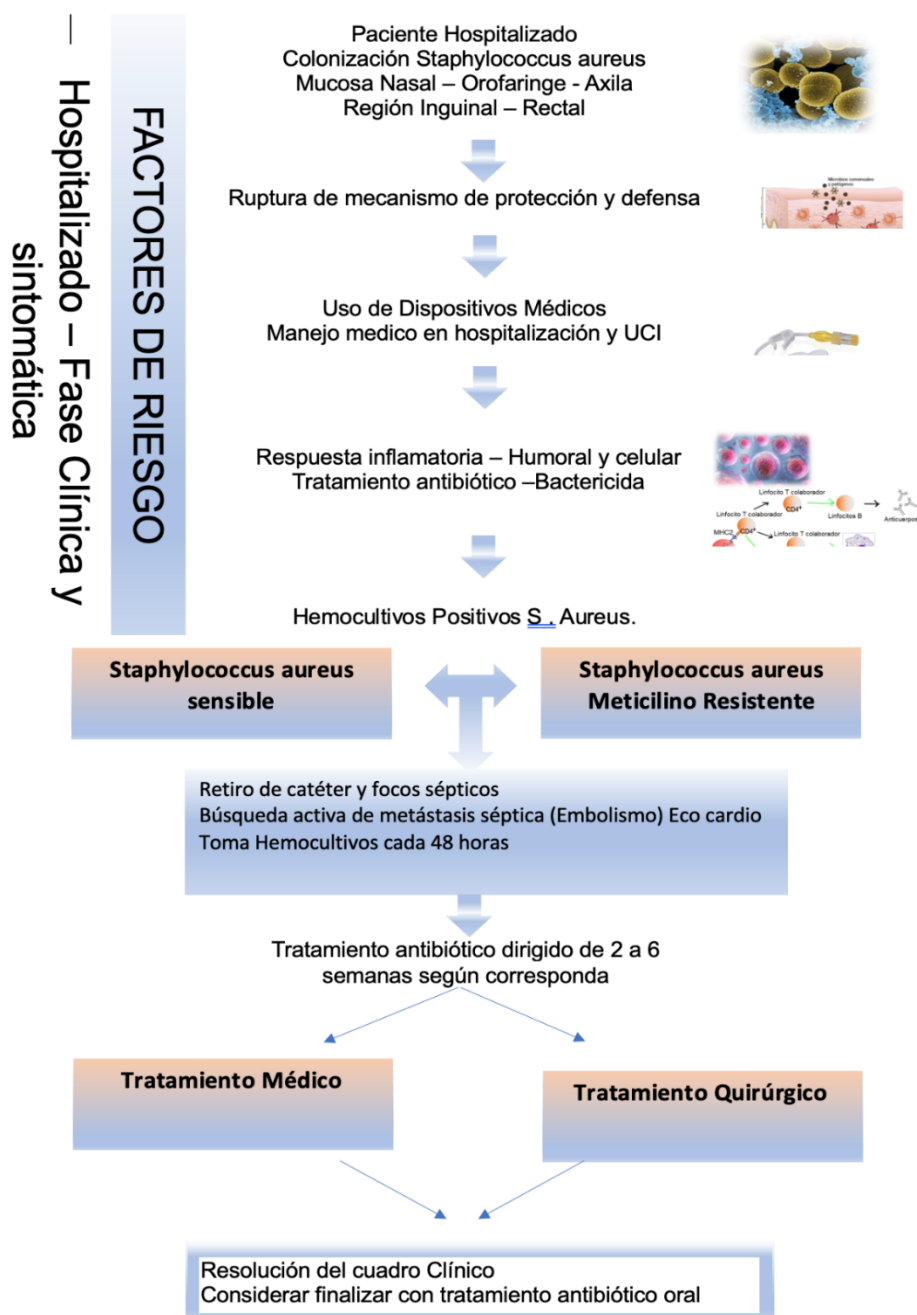


Figura 5 – Modelo explicativo para la bacteriemia por *Staphylococcus Aureus* Fuente: autor

La Bacteriemia por *Staphylococcus aureus* (SAU) puede clasificarse según ruta de adquisición en: adquirida en la comunidad (AC), adquirida en el hospital (AH) y asociada con el cuidado de la salud (ACS):

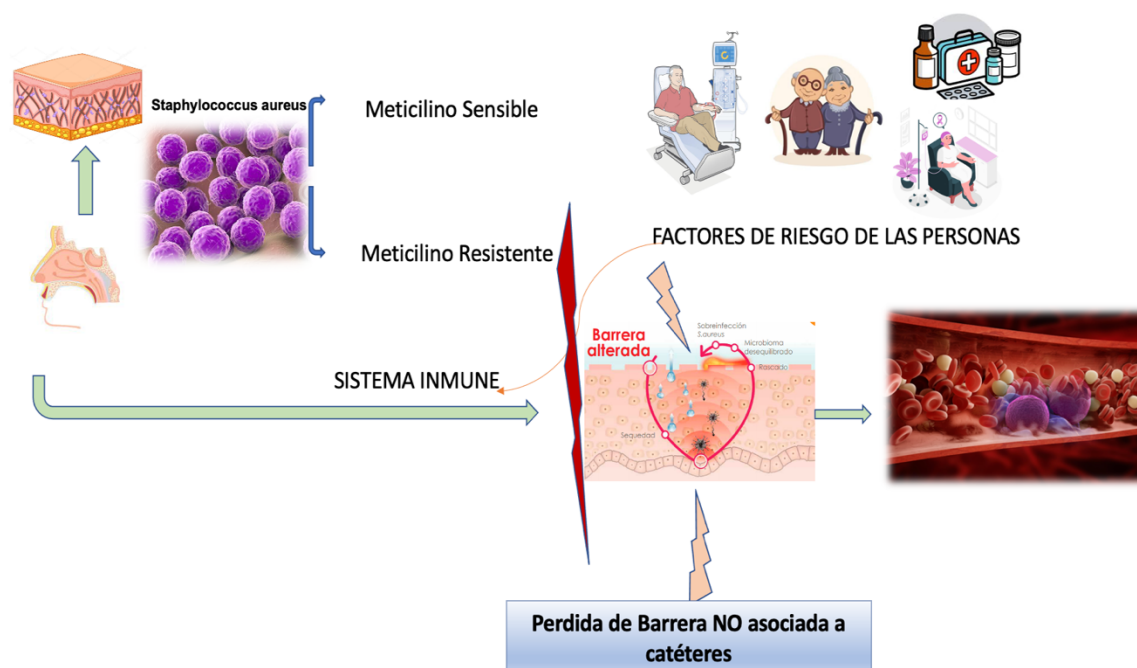


Figura 6 – Modelo explicativo para la bacteriemia por *Staphylococcus aureus* de la comunidad Fuente: adaptado por el autor

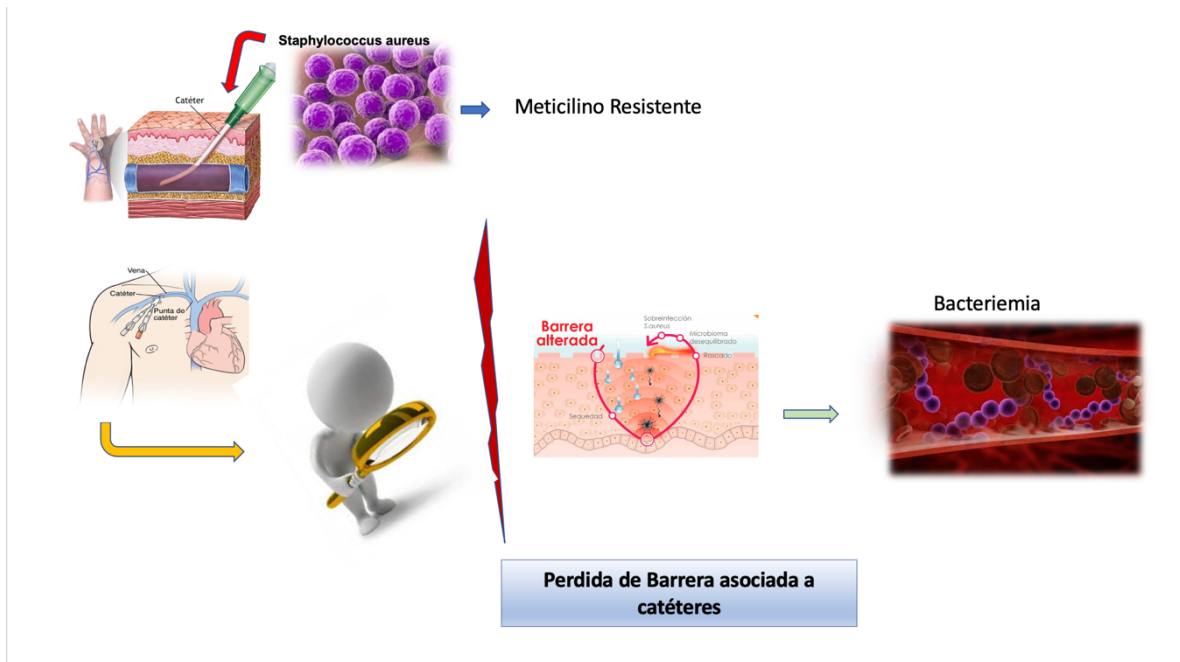


Figura 7 – Modelo explicativo para la bacteriemia por *Staphylococcus aureus* asociado a los cuidados de la Salud Fuente: adaptado por el autor

La epidemiología de las bacteriemias por *S. aureus* se encuentra en constante cambio y representa un problema para los sistemas de salud por cuanto puede tener tasas de mortalidad tan altas como del 20 al 40% (24)

En las últimas dos décadas la razón de bacteriemias por Gram positivos con respecto a los Gram negativos ha incrementado, posiblemente relacionado con el dramático ascenso en la incidencia de BSA y por el drástico aumento de las tasas de resistencia antibiótica (SAMR) en los últimos años. (50)

El aumento en la incidencia de SAMR ha dificultado el enfoque inicial de los pacientes con BSA y como consecuencia, ha llevado a un aumento en las tasas de morbi-mortalidad y en los costos del sistema de salud, gracias, principalmente, al mayor uso de recursos y a hospitalizaciones más prolongadas. (64)

Ahora bien, *El Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina (SARM) es un problema importante de salud pública en todo el mundo, que causa una morbilidad y mortalidad significativas y elevados costos de atención médica. Se estima que hubo 94.360 infecciones invasivas por SARM en los Estados Unidos en 2005, causando más de 18 000 muertes al año. La prevalencia de *S aureus* resistente a la meticilina ha aumentado en los últimos 10 años; los egresos hospitalarios relacionadas con el SARM se han duplicado en 10 años, con altas hospitalarias por infección de la piel y tejidos blandos por SARM se han triplicado desde 2004. Las infecciones causadas por el SARM se asocian con estancias hospitalarias más largas y una mayor carga financiera para la sociedad, que costó aproximadamente 14,5 mil millones de dólares para todos los días de hospitalización en 2003. (5-7).

Una de las cepas más importantes del SARM es la USA 300, aislada en piel en EE. UU. en el año 2000 y en América del Sur con la cepa relacionada USA300-LV (variante latinoamericana), aunque esta cepa parece haber surgido de un antepasado común en lugar de por la propagación directa de USA300. (7)

Así mismo a nivel internacional se han realizado los siguientes estudios correspondientes al diseño caso control donde se encontraron resultados como los siguientes:

Un estudio 121 pacientes con SARM y 123 controles de SASM, identificó la levofloxacin, perteneciente a la clase de las quinolonas, y los macrólidos como factores de riesgo independientes para la infección por SARM (aunque no específicamente la bacteriemia) (66)

Los resultados obtenidos por Ernst y sus colegas que evaluaron la importancia de la selección de grupos de control en estudios que evaluaron la asociación entre el uso de antibióticos y la bacteriemia de SARM y utilizaron dos conjuntos de controles (18 año 2013) Específicamente, estos investigadores argumentaron que el grupo de control apropiado para evaluar la exposición a los antibióticos como un factor de riesgo potencial en un estudio de estudio de caso y control es un grupo de control no infectado, ya que los pacientes que recibieron antibióticos efectivos en el tratamiento de la SASM tendrían muchas menos probabilidades de desarrollar una infección con SASM sin embargo documentaron una asociación significativa entre la exposición a los antibióticos y las infecciones con bacteriemia SAMS en comparación con los controles de bacteriemia de SARM.(67)

Bakowski documentó en 60 pacientes con bacteriemia de SARM y 240 controles no infectados, identificaron la gravedad de la enfermedad y el uso

de catéteres venosos centrales como factores de riesgo independientes para la bacteriemia de SARM (68)

La evidencia ha aumentado en los últimos años, y la terapia inmunosupresora es un factor importante, especialmente el trasplante de órganos sólidos es un factor de riesgo para la bacteriemia de SARM al comparar con el grupo control de bacteriemia de SARM, pero no el grupo de control no infectado. Una explicación potencial para esta asociación puede ser que los pacientes que se someten a un trasplante de órganos sólidos pueden tener más probabilidades de tener otras condiciones comórbidas como la diabetes mellitus o más probabilidades de someterse a tratamientos como la hemodiálisis que aumenta la probabilidad de contraer una infección por SARM. Otra explicación potencial puede ser que sea probable que los pacientes que reciben trasplantes sean hospitalizados durante un período de tiempo más largo en comparación con los pacientes que no lo hacen, lo que a su vez aumenta su riesgo de unas infecciones intrahospitalarias resistente a los antibióticos. (69)

El tener casos de bacteriemia por SARM Y SARM en varios hospitales disminuye el sesgo de selección, ya que se atienden diferentes poblaciones de pacientes permite evaluar la posibilidad de una mayor generalización de los resultados. Además, permite comparar los factores de riesgo tanto de bacteriemia como también de resistencia para SAMR. (69)

En el año 2016 los Drs Davis JS, Sud A, O'Sullivan MVN, documentaron en un estudio multicéntrico que 450 de 1994 casos de bacteriemia por *Staphylococcus aureus* corresponden a un porcentaje mayor al SARM con el 24%, sin embargo, el resultado al evaluar la mortalidad a 30 días en pacientes documentó que el 30% fueron por SARM y el 17,7% fueron por SASM. (70)

La prevalencia del SARM es el aumento en la realización de procedimientos invasivos, en manejo de pacientes críticos y un mayor número de pacientes inmunosuprimidos que presentan un aumento en la resistencia antibiótica, en las unidades de cuidado intensivo de EE. UU. para el año 2009 se encontraron que las bacteriemias por *Staphylococcus aureus* eran cerca del 60%, y en las áreas no UCI, el incremento en el período de 1998 al 2005 fue del 59.2%. (15) El Dr. Lewis documentó en varios estudios que hay varios factores que se relacionan y favorecen la aparición de SARM, como son , colonización de la piel, celulitis y úlceras en piel en el momento del ingreso hospitalario, requerimiento de catéter venoso central, colocación de sonda vesical, infección de piel y tejidos blandos, abuso de drogas intravenosas, utilización de corticoesteroides y hepatopatías que sumados a condiciones de inmunosupresión aumentan la prevalencia que esta infección que si bien varía según la región geográfica es un problema de salud pública mundial. (12)

En el periodo 2001 al 2008 hay un aumento en la incidencia de SARM, y complicaciones de un 16% un indicador cercano que va guiado por el

aumento de la resistencia antibiótica en general, por lo que en algunos países puede llevar a requerir antibióticos de amplio espectro que lleva a plantearse si se está realizando la profilaxis de forma adecuada especialmente para procedimientos quirúrgicos ortopédicos y otros. Los medicamentos de segunda línea necesarios para tratar o prevenir las infecciones por SARM, pero son más caros y, debido a sus efectos secundarios, se recomienda el control durante el tratamiento (71)

En Colombia, han registrado cambios en la epidemiología de SARM según el Grupo para el Control de la Resistencia Bacteriana de Bogotá (GREBO), entre el 2008 y el 2016, se apreció una tendencia sostenida a la disminución, y hoy la tasa de resistencia a oxacilina se acerca al 21,4 % en las unidades de cuidados intensivos y a 34,5 % en adultos hospitalizados. Sin embargo, los perfiles genotípicos tienen una gran variabilidad (5) Jimenez, et al., demostraron la presencia de SARM adquirido en la comunidad (Community Acquired Methicilin Resistant *Staphylococcus aureus*, CA-MRSA) en un estudio de corte transversal en tres instituciones de alta complejidad de Medellín, con similar frecuencia en aislamientos provenientes de la comunidad y en los de origen hospitalario (46,8 y 40,9 %, respectivamente), lo que significa una condición endémica de este patrón de resistencia fenotípico a nivel local, donde prevalece el clon relacionado USA-300. (7)

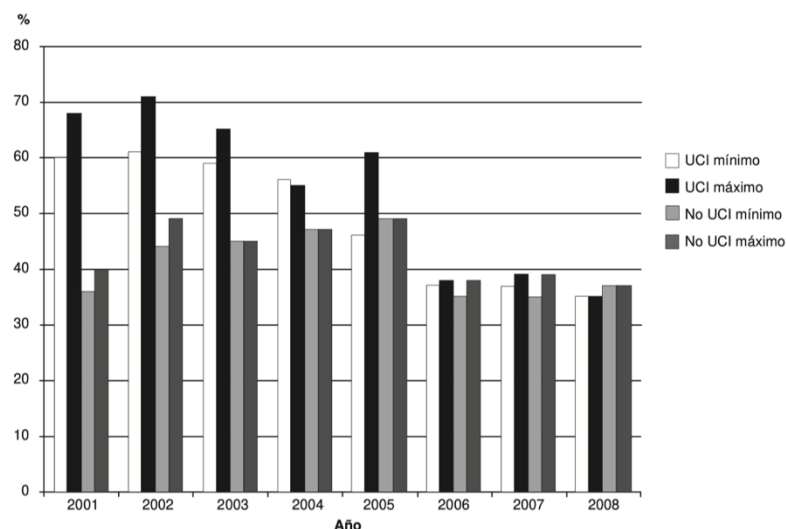


Gráfico 1 – Porcentaje de aislamientos identificados como *Staphylococcus aureus* resistente a la metilicina en UCI la ciudad de Bogotá. Fuente: Leal, Resumen B13. V Encuentro de Enfermedades infecciosas 2006

En Colombia, al igual que en otros países en vía de desarrollo, presenta estadísticas que reflejan un problema que usualmente se desconoce dónde el reporte y vigilancia en el plan nacional de utilización racional de antibióticos, el *Staphylococcus aureus* se encuentra entre las bacterias que se debe vigilar tanto por el impacto en sobrecostos al sistema como también una mayor mortalidad, se ha observado que es pertinente realizar estudios que evalúen el problema desde el enfoque geográfico de un país tan diverso como el colombiano, donde el acceso a los servicio de salud son limitados. Espinosa y colaboradores realizaron una revisión sistemática de infecciones por grampositivos y encontró que los primeros estudios publicados en el país datan de 1993 (8,15) y que sólo en 2002 se consolidó la primera red de

vigilancia organizada para el estudio del tema en la ciudad de Bogotá (54). El número de ciudades e instituciones involucradas en el seguimiento del fenómeno ha aumentado, al igual que el número de publicaciones por años. Entre las ciudades destacadas en este proceso encontramos a Bogotá, Cali, Medellín y Montería. (54,72)

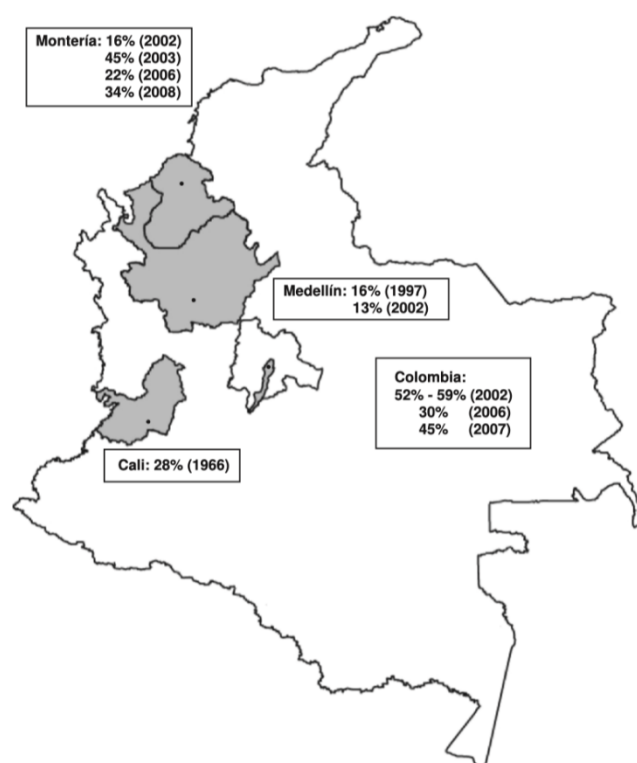


Figura a partir de datos de: Jaramillo AC (Resumen B 11, V Encuentro de Enfermedades Infecciosas, 2006), Martínez R (Resumen C 71, VI Encuentro de Enfermedades Infecciosas, 2008), Castañeda CR (Resumen 75, XIV Congreso Colombiano de medicina interna, 1996), Panesso D (Resumen A 85, VI Encuentro de Enfermedades Infecciosas, 2008), Raciny M (Resumen C 190, VI Encuentro de Enfermedades Infecciosas, 2008), Espinal P (Resumen C 235, VI Encuentro de Enfermedades Infecciosas, 2008) (11,26,27). Colombia, corresponde con aislamientos simultáneo en varias ciudades en el país.

Gráfico 2 – Porcentaje de aislamientos identificados como *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina en los departamentos de Colombia. Fuente:

El porcentaje de complicaciones ha aumentado por la mayor frecuencia de procedimientos invasivos, el incremento del número de pacientes inmunocomprometidos y la elevación de la resistencia bacteriana (44). La endocarditis infecciosa es la complicación más común, hasta un 60% de las BSA pueden tenerla y, en la mayoría de los casos, se encuentra clínicamente oculta

Otras de las complicaciones incluyen infección metastásica como osteomielitis, abscesos profundos, sepsis grave y muerte (57) describieron un modelo predictivo para complicaciones basado en los siguientes factores de riesgo: bacteriemia persistente, adquisición en la comunidad, lesiones en piel sugestivas de metástasis infecciosa y fiebre persistente (persistencia luego de 72 horas de instaurado el tratamiento). De acuerdo con el modelo, si no existe ningún factor de riesgo se espera una ocurrencia de complicaciones por BSA en un 16%, pero si se encuentran todos los factores de riesgo la posibilidad de desarrollar complicaciones es del 90%. El predictor más fuerte de complicaciones es la presencia de bacteriemia persistente 7. Otra de las complicaciones que se ha descrito recientemente es la bacteriemia polimicrobiana, que tiene una incidencia del 2 al 17% en las BSA; y algunos factores de riesgo descritos son: infección intraabdominal, catéter de la vía biliar y neutropenia. Los gérmenes más asociados han sido *Enterococcus spp* y *Streptococcus spp*. (58)

4.5 *Staphylococcus aureus* y su impacto en los servicios de salud.

La literatura ha reportado incrementos entre 1,3 y 2 veces en los costos de atención en salud, cuando se comparan pacientes infectados por *S. aureus* resistente a la meticilina con *S. aureus* sensible (61). En Colombia se realizó en el 2014 un estudio que evaluó el impacto económico del SARM, en el cual resultó más costoso la estancia hospitalaria y el valor total facturado por la hospitalización en el grupo con bacteriemia por *S. aureus* resistente a la meticilina, así como los costos de la estancia en cuidados intensivos, antibióticos, líquidos parenterales, exámenes de laboratorio y terapia respiratoria(62)

En este mismo estudio, los hombres participantes tenían el antecedente de haber estado expuestos a dispositivos invasivos en mayor proporción que las mujeres y de sufrir de más comorbilidades como diabetes y falla renal, lo que los hacía susceptibles a desarrollar infecciones por *S. Aureus* Resistente a la Meticilina. Hay que mencionar que existen estudios que no han encontrado diferencias en la emergencia de resistencia del *S. aureus* respecto al sexo, como el estudio descriptivo realizado en la unidad de cuidado intensivo del hospital Universitario de Oswaldo Cruz en Brasil entre enero y abril del 2003 con 231 pacientes (2) o el estudio prospectivo realizado en el hospital geriátrico de rehabilitación en Israel con 337 pacientes Admitidos a los que se les tomaron muestras para determinar colonización. (61)

En general, la literatura muestra desenlaces similares en los dos sexos; sin embargo, algunos estudios muestran un efecto desfavorable para individuos de sexo masculino; esto puede estar asociado con algunos procedimientos invasivos que tienen diferente riesgo según el sexo, por ejemplo, el riesgo en hombres con cateterismo vesical es mayor que el de las mujeres (59).

En el estudio de casos y controles realizado por Carnicer y colaboradores en Inglaterra entre abril del 2002 y septiembre del 2003, los casos fueron pacientes con infección del torrente sanguíneo, quienes se encontraban en el hospital público de Gales con hemocultivo positivo para SARM, en comparación con los controles que fueron seleccionados de manera aleatoria de la lista de admitidos del mismo hospital. Los resultados aquí encontrados no mostraron diferencias entre los casos y controles respecto a la edad y sexo. (62)

Existen varios estudios en los que se evalúa el uso de dispositivos previos y su relación con el aislamiento de SARM en la UCI. Un ejemplo es el estudio de casos y controles realizado por Carnicer y colaboradores en el Reino Unido entre el 2002 y 2003, en pacientes con Bacteremia por *S. aureus* mayores de edad. Los autores de esta investigación encontraron que los factores asociados con SARM fueron: el antecedente de una línea central, el uso de dispositivos urinarios y las infecciones del sitio operatorio, por lo que recomiendan el uso de medidas profilácticas para evitar infección a la hora de realizar estos procedimientos (81).

La bacteriemia relacionada a catéter ocurre entre un 3 a un 8% de los catéteres insertados, y es la causa predominante de infección nosocomial en las Unidades de Cuidado Intensivo, con un número de 80.000 casos por año y un costo total entre 300 millones a 2.3 billones de dólares anuales, el costo financiero por paciente está en 30.000 dólares que incluyen una semana extra en cuidado intensivo y entre 2 a 3 semanas adicionales en el hospital (1).

4.6 Complicaciones mecánicas del uso de los CVC.

A pesar de las ventajas que ofrecen los catéteres venosos centrales en el manejo y tratamiento del paciente crítico, su uso no está exento de riesgos y complicaciones como cualquier procedimiento médico, pese al desarrollo que se ha tenido tanto en técnicas de inserción, como en la elaboración de materiales más biocompatibles, disminución de tiempos de permanencia y manipulación de estos. (40)

Las complicaciones derivadas de la colocación de catéteres centrales se dividen en dos, complicaciones mecánicas y complicaciones infecciosas. Dentro de las complicaciones mecánicas se encuentran punción arterial, neumotórax, hemotórax, quilotórax, arritmias, desgarró de la vena, hematomas, entre otras.

Las complicaciones mecánicas tienen lugar en la mayoría de los casos en el momento de la colocación del CVC, son potenciales causas de morbilidad

y mortalidad, esto es de especial importancia en el paciente crítico que tiene una reserva limitada ante la ocurrencia de eventos adversos durante su tratamiento (48).

Microorganismos implicados en la infección relacionada con catéter.

La distribución de los patógenos implicados en las BRC varía según el tamaño (número de camas), categoría (universitario) y nivel de complejidad de los hospitales. Estudios europeos y norteamericanos indican que el riesgo de infección nosocomial incrementa significativamente en pacientes con catéteres venosos centrales (OR 4,6; IC 95%, 3,16,8). (60)

Antes de 1970 los reportes de bacteriemia por *S. Coagulasa* negativo eran muy ocasionales o escasos debido a que esta bacteria era considerado contaminante de la piel. A partir de 1980 la incidencia de bacteriemia por Gram negativos e igualmente por *S. Aureus* y por *Cándida Albicas* se incrementó en forma significativa en hospitales grandes y académicos concomitante con el aumento en la resistencia bacteriana, complejidad de los problemas clínicos y el uso de líneas centrales. (47,48). El *S. Coagulasa* negativo estaba comprometido en el 32,2% de todas las bacteriemias primarias en las unidades de cuidado intensivo y estaba asociado con el 30% a 60% de las BRC. Se sugiere que el incremento de Gram positivos como patógenos puede deberse en parte a la administración de antibióticos de amplio espectro especialmente las cefalosporinas de tercera generación utilizadas para los Gram negativos. En la FSFB, el *S. Coagulasa* negativo

causa un 24,7% de las BRC seguido por el *S. aureus* 14,9%, *Klebsiella pneumoniae* 11,3%, *Pseudomona sp.* 10, 2% y *Acinetobacter sp.* 7.7%; los hongos, *Cándida sp.* 3.1% (*albicans* 1,0% y *parapsilosis* 2,1%), entre otros. (42 – 14)

Dentro de los factores patogénicos a considerar aparte de los ya mencionados se encuentran el material del cual está fabricado el catéter y la capacidad del microorganismo infectante de adherirse a las paredes de este, mediada esta, por la producción de una película resistente a la actividad del antibiótico. Algunos Gram positivos (en especial el *S. Coagulasa negativo*), produce un polisacárido extracelular —slime— que potencia su patogenicidad, disminuyendo los mecanismos de defensa del anfitrión. El *S. Aureus* puede adherirse a las proteínas presentes alrededor del catéter como la fibronectina. Se demostró una preferencia del estafilococo por los catéteres de PVC, polietileno y silicona. Los catéteres de silicona son altamente biocompatibles; aunque su superficie hidrofóbica tiende a resistir in Vitro, la adherencia bacteriana, in vivo las proteínas del huésped atacan rápidamente la superficie creando un ambiente propicio para la adherencia de los microorganismos.

Cada vez que se sospeche bacteriemia relacionada a catéter es necesario retirar el catéter y cultivarlo, al igual que solicitar hemocultivos seriados para la comparación de la bacteria y definir el diagnóstico, aunque se considera que solo del 10 al 20% de los pacientes en quienes se sospecha bacteriemia se confirma la entidad.

**TABLA 1 RESUMEN DE ESTUDIOS REALIZADOS EN COLOMBIA
CON AISLAMIENTOS GRAMPOSITIVOS *STAPHYLOCOCCUS
AUREUS*.**

FECHA ESTUDIO	POBLACIÓN	LUGAR	RESULTADO	LIMITACIONES
1999-2002	Crespo MP (Resumen I5, VI Congreso Colombiano de Enfermedades Infecciosas, 2003)	Cali EXTERNOS	Descripción de frecuencias No hay medida de asociación	Publicación en memorias del congreso Aislamientos Aislamientos 2.165
2001-2002	Leal AL (Resumen I 6, VI Congreso Colombiano de Enfermedades Infecciosas, 2003)	Bogotá	Descripción de frecuencias No hay medida de asociación	Aislamientos No UCI Aislamientos 39.728
2005 – 2008	FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS CON LA INFECCION POR <i>Staphylococcus aureus</i> METICILINO RESISTENTE RELACIONADOS CON LA ATENCIÓN DEL PACIENTE	HOSPITAL PABLO TOBON URIBE	ASOCIACIÓN A SAMR ANTECEDENTES 0.94 (0.43 -2.05) CATETER VENOSO CENTRAL 0.71 (0.35 - 1.46) Antibiótico 2.68 (0.80 -9.46) Sonda vesical 2.10 (1.01 - 4.37) Catéter Periférico 5.3 (0.57 - 125.30)	Registros incompletos en historia clínica

2011	Revisión sistemática de la resistencia antimicrobiana en cocos Gram positivos intrahospitalarios en Colombia Carmelo José Espinosa ¹	BOGOTÁ UNIVERSIDAD NACIONAL	Descripción de frecuencias resistencia de Staphylococcus Aureus reportó 59 % para 2005, lo cual significa un aumento de 11 % con respecto a la frecuencia de resistencia reportada para 2002 (4,20). Esta tasa se mantuvo estable (57 %) para el período de 2006 a 2007	Difícil la comparación de diferentes centros del país, múltiples formas de registro
2015	Factores asociados con la resistencia a metilina del S. aureus causante de bacteriemia: estudio de casos y controles emparejado Arias-Ortiz	BGOTÁ	Diseño Estudio de Cohorte Género femenino OR 1,27 Diabetes: OR 1,46 Cirugía Previa OR 3,37 Catéteres Vasculares OR 4,78 Antibiótico previo 8,41	Registro limitado en la historia clínica No se midió todas las variables a SAMR Limitación para el diagnóstico temprano
2018	Caracterización clínica y microbiológica de la bacteriemia por Staphylococcus aureus Clinical and microbiological characterization of bacteremia by	BGOTÁ	775 reportes de hemocultivos positivos 50.7% la bacteriemia era de origen nosocomial y el 26.2% (n=183) eran SAMR	Diseño descriptivo retrospectivo Limitación en el análisis de la muestra

	<i>Staphylococcus aureus</i> Carolina Hincapié		catéter vascular en 321 pacientes (46%)	
2019	Caracterización de los pacientes con bacteriemia por <i>Staphylococcus Aureus</i> resistente a la metilicina en un hospital militar de alta complejidad Natalie Náder ¹	BOGOTÁ	historias clínicas de 177 y 44 presentaron bacteriemia SAMR, 56,8 % (n=25) La mortalidad fue mayor en el grupo con bacteriemia por SAMR de origen hospitalario que en el de la adquirida en la comunidad (40 % Vs. 15,8 %)	Estudio descriptivo con muestra pequeña
2019	Factores de Riesgo asociados con infecciones cutáneas y de tejidos blandos por <i>Staphylococcus aureus</i> resistente a metilicina en pacientes hospitalizados en Colombia	Bogotá – Cali – Cesar – Huila -	1134 pacientes con factores de riesgo independientes como absceso, celulitis, edad y tratamiento ambulatorio previo. (<i>P</i> = 0,001) En el segundo modelo el riesgo fue tratamiento ambulatorio previo (<i>P</i> = 0,013)	Estudio de Cohorte Multicéntrico con diseño Casos y controles

5. MARCO TEÓRICO

Bacteriemia tiene origen en el término francés ***bacteriemia*** (acuñado por Vulpian en 1874) una condición clínica grave que empeora el pronóstico de la sepsis. (1)

La bacteriemia o la fungemia se definen como la presencia de bacterias u hongos en la sangre asociada con síntomas clínicos, distinguiéndola de contaminación (13).

La bacteriemia verdadera hace referencia al aislamiento en al menos un hemocultivo de microorganismos habitualmente patógenos como por ejemplo la presencia de *Streptococos del grupo A*, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Neisseria meningitidis*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* y especies de *Candida*. (1)

El aislamiento de *Streptococcus viridans* y *Staphylococcus aureus* no corresponde siempre a bacteriemia (31) al ser potenciales contaminantes, pero su significación clínica y su identificación en diferentes venopunciones si es relevante.

Las infecciones asociadas al *Staphylococcus Aureus* son un problema latente en todas las instituciones, por ejemplo, el Centro para el control y prevención de enfermedades de Atlanta (CDC) ha estimado que el 5% de los pacientes hospitalizados en Estados Unidos han presentado infecciones

nosocomiales (47). Muchos de los casos reportados relatan al SAMR (*Staphylococcus Aureus S. Aureus resistentes a la meticilina*) como agente aislado causante de la infección, además este microorganismo se ha convertido en una preocupación mundial dada la alta tasa de morbilidad y mortalidad en particular por neumonía y choque tóxico. (30)

El SARM no es sólo un problema clínico, ha trascendido en las instituciones prestadoras de servicios de salud para convertirse en un problema de salud pública, a la vez que muchos pacientes tratados la adquieren en forma nosocomial transmitiéndola a la comunidad una vez culminada su estancia y tratamiento numerosos estudios han demostrado que el tratamiento de pacientes que presentan infección con SARM resultan ser más costos por las complicaciones derivadas del diagnóstico y la comorbilidad. En Estados Unidos los costos hospitalarios estimados pueden estar entre el rango de US\$7.781 y los US\$34.000 por infección con SAMR. (29)

Un estudio con diseño caso control realizado en el Hospital Pablo Tobón Uribe en los años 2006 y 2008 muestra que los factores de riesgo asociados a mayor riesgo de infección por SARM son la hospitalización previa 5.8 veces, pero más riesgo, si hay una estancia prolongada (mayor a 9 días) se suma considerablemente la probabilidad de enfermedad nosocomial independiente del cultivo, por lo tanto, concluyen que por cada día menos de internación se reduce el riesgo de infección en un 37%. (16)

El estudio de estos factores de riesgo implica explorar la relación que tiene la bacteria con el hospedero, como son las hospitalizaciones previas o el venir de sitios de cuidado de enfermos crónicos; pero, más importante para la institución, aquellos relacionados con la atención hospitalaria como: la oportunidad en la atención del paciente, el uso de dispositivos invasivos para monitorización, diagnóstico y tratamiento, el uso de antibióticos para profilaxis y otros medicamentos como sedantes y nutrición parenteral entre otros .(14)

Dentro de las posibles explicaciones para el actual incremento de las infecciones por SARM está el aumento en la complejidad de los pacientes atendidos en la institución, lo que obliga a un incremento en los procedimientos diagnósticos y terapéuticos invasivos. (5) El hecho de que el paciente sea sometido a mayor invasión de dispositivos implica una mayor participación de personal asistencial, incrementando el número de contactos con el paciente. Otros estudios encontraron que la utilización de catéteres y dispositivos invasivos en pacientes hospitalizados es un factor de riesgo mayor para infección adquirida de SARM. (33)

En el medio hospitalario y en la atención de pacientes adultos en particular es importante identificar las condiciones y factores que pueden favorecer la incidencia de bacteriemia con el propósito de generar conductas y protocolos para una atención segura y de calidad a la hora de manejar esta patología, información que será útil para el centro hospitalario y las dependencias encargadas de focalizar las acciones pertinentes

susceptibles de intervenir como son la creación de programas PROA logrando dar impacto en los indicadores asociados a infecciones y de mortalidad en la atención en salud.

Clasificación de las bacteriemias

Las bacteriemias se pueden clasificar de acuerdo con diferentes criterios: según el lugar de adquisición, según el origen de infección (46) y según el tiempo de duración.

BSA-AH: Pacientes con primer hemocultivo positivo después de dos días de admisión y uno o menos días luego del alta hospitalaria.

BSA-ACS: Pacientes con primer hemocultivo positivo antes de dos días de admisión y con cualquiera de los siguientes:

- Hospitalización de dos o más días en los últimos 90 días.
- Residencia en un hogar de ancianos o centro de cuidados a largo plazo.
- Recepción de hemodiálisis crónica.
- Recepción de terapia intravenosa en casa.
- Medicación inmunosupresora o cáncer metastásico.
- Dispositivos intravasculares a largo plazo para quimioterapia o nutrición parenteral.
- Procedimiento invasivo que requirió ingreso al hospital en los últimos 90 días.

BSA-AC: Pacientes que no cumplen los criterios para BSA-AH o BSA-ACS que tienen su primer hemocultivo positivo en dos días o antes luego de la admisión (63 – 64)

La bacteriemia persistente es aquella que continúa con hemocultivos positivos luego de tres o más días de tratamiento antimicrobiano efectivo.

El *S. aureus* resistente a la meticilina (SARM) es una cepa caracterizada por llevar un casete cromosómico en su estructura bacteriana (el SCCmec) que le confiere resistencia antibiótica a la mayoría de betalactámicos, incluidos los fármacos de primera línea como las penicilinas semisintéticas (oxacilina) las cefalosporinas (cefazolina). (65)

Según el lugar de adquisición de infección

COLONIZACIÓN POR *STAPHYLOCOCCUS AUREUS*.

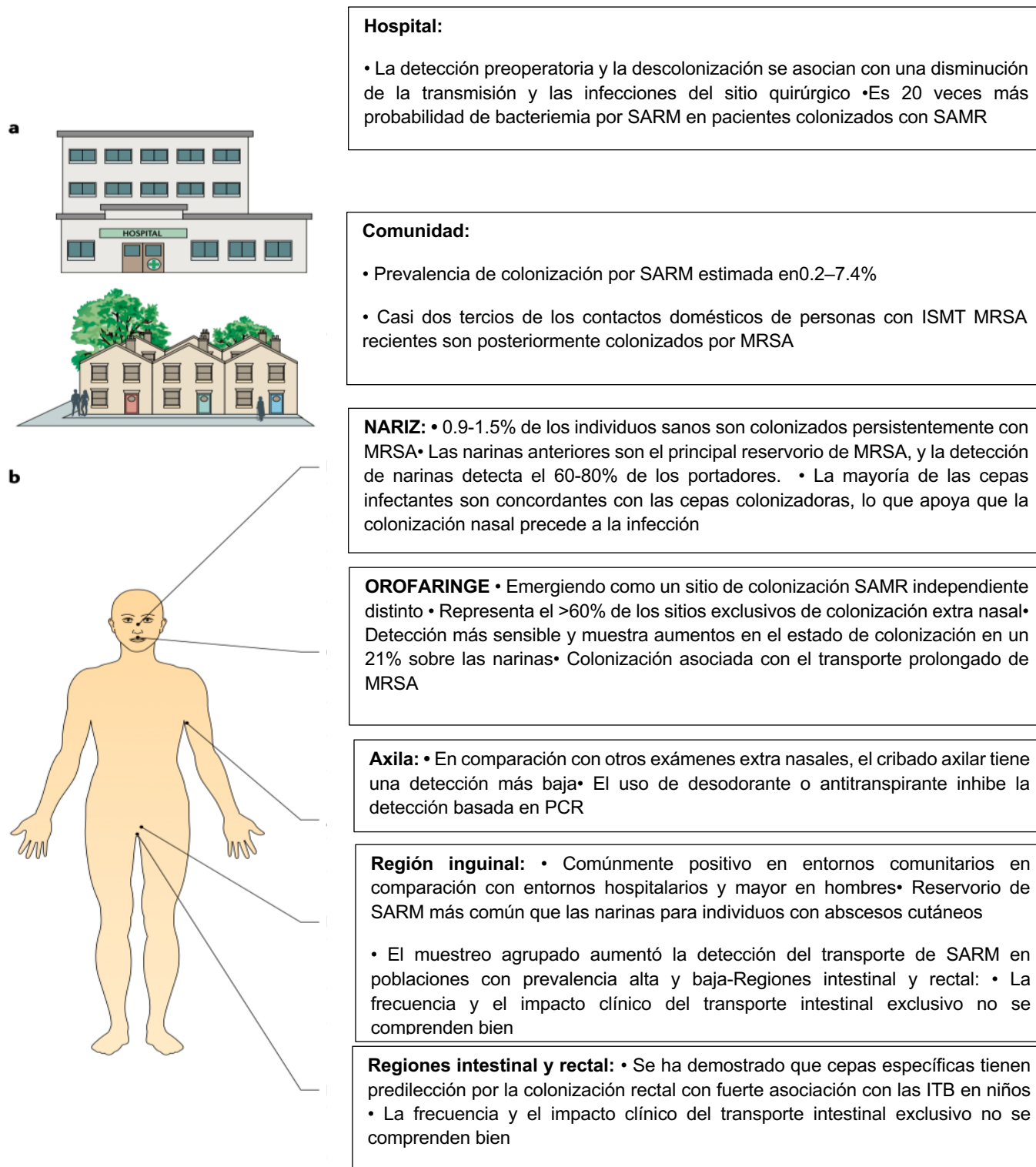


Figura 8 – NATURE REVIEWS Methicillin-resistant Staphylococcus aureus: an overview of basic and clinical research Nicholas A. Turner¹, <https://doi.org/10.1038/s41579-018-0147-4> (32)

Bacteriemia asociada a los cuidados de la atención en salud: Cuando se detecta un hemocultivo positivo para bacterias u hongos y se considera clínicamente significativo en un paciente que lleva ingresado más de 48h en el hospital. También aquellos episodios de bacteriemia que ocurren dentro de las primeras 48 h, pero que se han originado o están directamente relacionadas con algún tipo de manipulación invasiva realizada al ingreso en el hospital, como la colocación de dispositivos como catéter intravascular o la colocación de una sonda vesical, se considerarían asociados al cuidado de la atención en salud (46)

La creciente importancia de la bacteriemia por SAU está relacionada con la creciente utilización de diferentes y múltiples dispositivos intravasculares que sumado a los antibióticos frente a gérmenes MDR (multidrogo resistentes) y antibióticos para infecciones por gramnegativos en los pacientes críticos en las UCIs favorecen la selección de los microorganismos grampositivos. Únicamente la incidencia de cepas multirresistentes, como S. Aureus Resistente a la Meticilina (SARM) o enterococo resistente a la vancomicina, difieren significativamente entre las unidades, de acuerdo con las características del perfil epidemiológico infeccioso de cada hospital o UCI.

Bacteriemia comunitaria: cuando la infección ocurre en un paciente antes del ingreso en el hospital o cuando el episodio ocurre dentro de las 48 h de ingreso y no está relacionada con ningún procedimiento realizado después del ingreso (46)

Bacteriemia comunitaria asociada a cuidados sanitarios: cuando la infección ocurre dentro de las primeras 48h de ingreso en pacientes que residen en la comunidad, pero que tienen un contacto periódico con algún tipo de asistencia sanitaria. Esto incluye estar recibiendo cuidados médicos a domicilio (hospitalización domiciliaria), vivir en centros socio sanitarios, residencias de ancianos o centros de rehabilitación, recibir hemodiálisis crónica o diálisis peritoneal y acudir periódicamente a hospitales de día. Estos aspectos corresponden a los criterios que Friedman denominó «infecciones relacionadas con la asistencia sanitaria» con criterios de inclusión vigentes en la actualidad (46)

Según el sitio de la infección que origina la bacteriemia.

Bacteriemias primarias o de origen desconocido: son aquellas en las que no se conoce la infección de origen causante de la bacteriemia (46)

Bacteriemias secundarias: todas aquellas que se desarrollan secundariamente a una infección localizada y documentada microbiológicamente con el mismo microorganismo aislado en el hemocultivo (46)

Según el tiempo:

Bacteriemia transitoria corresponde a un único episodio de cultivos de sangre positivos debido a la presencia de microorganismos durante un corto lapso en el torrente sanguíneo (menos de 30 min). Ellos son generalmente

causados por la manipulación de la mucosa contaminada respiratoria invasiva, gastrointestinal o procedimientos urogenitales (59)

Bacteriemia sostenida: Se refiere a un hallazgo de múltiples botellas positivas extraídas en diferentes momentos (59)

Bacteriemia persistente: Persistencia de hemocultivos positivos a pesar de la introducción de un tratamiento antiinfeccioso adecuado. Bacteriemia o fungemia persistente es generalmente debido a los microorganismos resistentes al tratamiento de antibióticos, a la presencia de un segundo organismo o a que el sitio de la infección sea inaccesible a los antibióticos (por ejemplo, trombosis séptica) (59)

El papel de los hemocultivos

Los hemocultivos representan actualmente el método principal para determinar la etiología de bacteriemia porque son altamente sensible y fácil de realizar. La sensibilidad de los hemocultivos está muy relacionada con el volumen de la muestra. Para los adultos, una toma de muestras de sangre en general representa hasta 20 ml de sangre utilizadas para inocular dos botellas (una botella aeróbica y una botella anaeróbica) (47)

Tiempo de incubación estándar es de 5 días, lo cual es suficiente para la recuperación de la mayoría de los organismos, incluyendo bacterias del grupo HACEK (*Haemophilus influenzae*, *Aggregatibacter aphrophilus*, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Cardiobacterium hominis*, *Eikenella corrodens* y *Kingella*) (16) y *Brucella*. Sin embargo, el tiempo de

incubación se debe aumentar para los organismos de crecimiento lento, como los hongos y mico bacterias. (47)

Número de hemocultivos La técnica para toma de hemocultivos, depende de protocolo institucional, al respecto en la literatura existen dos formas para su ejecución. La estrategia de muestreo simple (única punción con extracción de altas cantidad de muestra aproximada de 40-60 ml divididos en 4-6 botellas) o estrategia múltiple (punción de sitios diferentes usualmente 3, con toma de 3 botellas) con respecto a los cuales hay pro y contra bien definidos tanto para los pacientes como para el personal de salud que los ejecuta, la superioridad de una técnica u otra aún no se ha confirmado por ensayos clínicos (59)

En el protocolo para toma de hemocultivo se realiza de forma aséptica y se debe realizar la toma de muestra técnica múltiple en 3 sitios diferentes, de los cuales se inoculan 3 frascos (dos botellas aeróbicas y una para anaerobios).

Ahora bien, desde el punto de vista costo/beneficio, el número óptimo de extracciones por episodio bacteriemia es de dos a tres. De esta manera se pueden detectar más del 95% de las bacteriemias. Una cuarta extracción pudiera ser razonable cuando la probabilidad de bacteriemia sea muy alta (endocarditis) y el agente potencialmente causal pudiera ser interpretado como un contaminante (24)

Dilución y volumen de sangre El rendimiento de un hemocultivo depende del volumen de sangre cultivado. En adultos se recomienda hacerlo con un volumen mínimo de 10 ml, preferiblemente (5–10 ml por frasco). El número de microorganismos presentes en la mayoría de las bacteriemias es bajo (recuentos inferiores o próximos a 10 UFC/ml), y se estima que el rendimiento aumenta aproximadamente un 3–5% por mililitro de sangre cultivada (24)

La contaminación se puede presentar hasta un tercio de los cultivos de sangre positivos producto de mala técnica de toma del hemocultivo y generalmente ocurre secundario a gérmenes que se encuentran en la piel o cuero cabelludo, por lo tanto, se debe realizar mediante técnica aséptica y mínimo dos muestras considerando la toma también para gérmenes anaerobios u hongos si la situación clínica lo amerita.

Los hemocultivos que se toman en condiciones asépticas pueden presentar contaminación a menudo, debido a los microorganismos que pueden estar presentes en el medio ambiente y que pueden ser parte de la flora de la piel, tales como estafilococos coagulasa negativos, así como otros organismos de baja o ausente virulencia hacia los seres humanos, tales como *Micrococcus*, *Propionibacterium acnes*, la mayoría de *Bacillus*. y *Corynebacterium*. La tasa de contaminación se correlaciona inversamente con el volumen de sangre. Un volumen de muestra pequeño podría aumentar la concentración de contaminantes o podría estar asociado con dificultades para mantener condiciones estériles debido a un acceso venoso

pobre (65) Por ejemplo la punción venosa periférica, el acceso arterial o venoso central, están asociados con diferentes tasas de contaminación de 36%, 10% y 7%, respectivamente. (65)

Algunas consideraciones para tener en cuenta en el momento de la interpretación de los resultados incluyen:

- La presencia de estreptococos del grupo A, *S. pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Neisseria meningitidis*, *Escherichia coli* y *Pseudomonas aeruginosa* y especies de *Candida* son habitualmente bacteriemias verdaderas. (40)
- La diferenciación entre los hemocultivos positivos clínicamente significativos (es decir, el microorganismo identificado está involucrado en los síntomas presentados por el paciente).
- La presencia de contaminantes se basa en el número de muestras positivas cuando el reporte lo produjo un organismo considerado como un contaminante común (58)
- Los estafilococos coagulasa negativos, *Propionibacterium acnes*, *Bacillus spp.*, *Corynebacterium spp.* y algunas especies de *Clostridium* son contaminantes frecuentes. Si se aíslan es preciso tener en cuenta el número total de frascos positivos por venopunción para su interpretación. La presencia de un solo positivo sugiere contaminación. Si son varios los positivos del contaminante habitual y especialmente si el paciente es portador de catéteres intravasculares, de dispositivos o de prótesis, estos

tienen mayor significación clínica. El aislamiento de este patógeno en el foco de infección también ayuda en su interpretación (30).

También debe valorarse la posibilidad de un falso positivo cuando se aíslan colonizadores habituales (aunque todos pueden llegar a ser patógenos), si se produce el crecimiento tras 72 h de incubación (excepto si ha existido terapia antibiótica o se trata de microorganismos de crecimiento retardado), o si hay discordancia con la clínica. Por lo tanto, para la correcta interpretación de un hemocultivo resulta fundamental una comunicación fluida entre clínicos y microbiólogos (40)

En este contexto, los hemocultivos se convierten en el pilar fundamental para la definición de bacteriemia y la orientación diagnóstica.

Finalmente, otro punto importante para tener en cuenta lo constituye el hecho de que los pacientes con bacteriemia deben presentar mejoría a las 48–72 h del inicio de un tratamiento adecuado. La presencia de fiebre o de otros signos de respuesta inflamatoria sistémica deben alertar sobre una posible complicación (40)

Ahora bien, cuando se habla de *Staphylococcus aureus* se dice que son bacterias comunes que normalmente viven en la piel. Estas bacterias también viven sin causar daño en las fosas nasales. Estos estafilococos pueden causar infección cuando penetran la piel a través de una cortadura o una úlcera o cuando dichas bacterias ingresan al cuerpo a través de un catéter o un tubo de respiración.

Las pruebas de susceptibilidad del *Staphylococcus aureus* es un procedimiento de laboratorio utilizado para determinar la sensibilidad de esta bacteria a diferentes antibióticos. Esta prueba es crucial para guiar a los médicos en la elección adecuada de un tratamiento antibiótico eficaz contra infecciones causadas por el *Staphylococcus aureus*, que incluye una variedad de infecciones que van desde infecciones cutáneas hasta infecciones más graves como la bacteriemia y la neumonía.

El procedimiento generalmente involucra los siguientes pasos:

* **Obtención de la muestra:** Se recolecta una muestra clínica que contiene la bacteria *Staphylococcus aureus*, por ejemplo, un cultivo de sangre, una muestra de pus o un hisopo nasal.

* **Cultivo bacteriano:** La muestra se coloca en medios de cultivo apropiados para permitir el crecimiento de las bacterias. Esto ayuda a obtener una cantidad suficiente de bacterias para realizar las pruebas.

* **Preparación del inóculo:** Se toman algunas de las bacterias cultivadas y se ajusta su concentración para que sea adecuada para la prueba.

* **Difusión en disco (prueba de disco de sensibilidad):** Esta es una de las pruebas comunes para evaluar la susceptibilidad bacteriana. Se impregnan discos de papel con diferentes antibióticos y se colocan sobre una placa de agar inoculada con las bacterias. Luego, se incuban las placas durante un período de tiempo específico.

* **Zona de inhibición:** Después de la incubación, se observa la zona de inhibición alrededor de cada disco de antibiótico. Esta zona es un área en la que las bacterias no crecen debido a la acción del antibiótico. La medida de esta zona se utiliza para determinar la sensibilidad, resistencia o intermedia resistencia de las bacterias al antibiótico.

* **Interpretación de los resultados:** Los resultados se interpretan utilizando tablas de referencia que proporcionan los valores de concentración inhibitoria mínima (CIM) y las categorías de sensibilidad (susceptible, intermedio o resistente) para cada antibiótico.

Es importante destacar que la interpretación de los resultados de la prueba de susceptibilidad debe ser realizada por profesionales de laboratorio y médicos capacitados, ya que implica comprender las concentraciones de antibióticos que son efectivas contra la bacteria y seleccionar el tratamiento más adecuado para el paciente en función de los resultados obtenidos. Las bacterias pueden desarrollar resistencia a los antibióticos con el tiempo, por lo que es fundamental actualizar constantemente las recomendaciones de tratamiento en función de la información más reciente sobre la resistencia bacteriana

La actualización de la CDC para enero 2022 aclara que se ha disminuido el número de bacteriemias en EE. UU., un descenso de aproximadamente un 46% en especial en las UCI, haciendo énfasis en mejorar las técnicas de

inserción de dispositivos, generando protocolos guiados por los comités de infecciones en un proceso desde el año 201.

La vigilancia debe ser en todas las áreas hospitalarias, se debe poner especial atención a la infección primaria asociada a dispositivos definida así en la guía del CDC cuando esta no está asociada a otros sitios de infección como es el foco urinario y pulmonar los más frecuentes. (79)

Es importante tener en cuenta el periodo de ventana de infección vs el periodo de infección repetida, donde el tiempo para determinarla es 14 a 17 días.

Como regla general, BSI se puede clasificar en 3 grupos principales, es decir, si ocurre:

- A. En huéspedes inmunológicamente normales, con las defensas intactas,
- B. En pacientes con condición fisiológica que deteriora las defensas, (recién nacidos, ancianos.
- C. Pacientes afectados por condiciones patológicas o farmacológicas predisponentes a infecciones. (77)
- D.

INSTITUTO NACIONAL DE SALUD DE COLOMBIA

Definiciones para la infección del torrente sanguíneo asociada a catéter

Definición: La infección del torrente sanguíneo confirmada por laboratorio debe reunir por lo menos **uno** de los siguientes criterios: (78)

Criterio 1: El paciente tiene un patógeno reconocido cultivado de uno o más cultivos de sangre.

Y

El organismo cultivado de sangre no está relacionado con una infección en otro lugar.

Criterio 2: El paciente tiene por lo menos **uno** de los siguientes síntomas o signos: Fiebre ($>38^{\circ}\text{C}$), escalofríos o hipotensión.

Y

Por lo menos **una** de estas condiciones:

- Contaminante común de piel (*Difteroide*, *S. coagulasa* (-), Micrococo), cultivado en 2 o más cultivos de sangre obtenidos en diferentes ocasiones.
- Contaminante común de piel (*Difteroide*, *S. coagulasa* (-), Micrococo), cultivado en por lo menos un cultivo de sangre de un paciente con una línea intravenosa, y el médico establece una adecuada terapia antimicrobiana
- Prueba positiva de antígeno en sangre, (Por ejemplo: *H. influenzae*, *S. pneumoniae*, *N. meningitidis* o *Streptococcus grupo B*).

Y

Los signos y síntomas y los resultados del laboratorio positivos no están relacionados con una infección en otro lugar.

Criterio 3: El paciente menor de 1 año tiene por lo menos uno de los siguientes signos o síntomas: Fiebre ($>38^{\circ}\text{C}$), Hipotermia ($<37^{\circ}\text{C}$), Apnea o Bradicardia.

Y

Por lo menos **una** de estas condiciones:

- Contaminante común de piel (*Difteroide*, *S. coagulasa* (-), *Micrococo*), cultivado en 2 o más cultivos de sangre obtenidos en diferentes ocasiones.
- Contaminante común de piel (*Difteroide*, *S. coagulasa* (-), *Micrococo*), cultivado en por lo menos un cultivo de sangre de un paciente con una línea Intravenosa, y el médico establece una adecuada terapia antimicrobiana
- Prueba positiva de antígeno en sangre, (Por ejemplo: *H. influenzae*, *S. Pneumoniae*, *N. meningitidis* o *Streptococcus* grupo B)

Y

Los signos y síntomas y los resultados del laboratorio positivos no están relacionados con una infección en otro lugar. (78)

SARM

El *S. aureus Resistente a Meticilina* (SARM). Es una cepa de la bacteria *S. aureus* resistente a unos antibióticos conocidos como betalactámicos, entre los cuales se pueden mencionar meticilina, amoxicilina y penicilina.

Las infecciones por *S. aureus* resistente a meticilina son conocidas como infección por MRSA (por sus siglas en inglés) relacionada con cuidados médicos o intrahospitalaria (HA-MRSA). Las personas que han sido hospitalizadas o que se han sometido a una cirugía dentro del último año tienen un alto riesgo de padecer esta afección, al igual que aquellas que reciben ciertos tratamientos, tales como diálisis. Estas bacterias son responsables de un gran porcentaje de infecciones intrahospitalarias por estafilococos (76 - 77).

Durante los últimos años, se ha incrementado las infecciones por *S. aureus* resistente a meticilina en personas no consideradas de alto riesgo. Estas infecciones, conocidas como SARM extrahospitalarias (CA-MRSA), se presentan en personas por lo demás sanas que no tienen antecedentes de hospitalización en el último año. Muchas de estas infecciones han ocurrido en niños de guardería y entre atletas que comparten equipos o elementos personales (como toallas o máquinas de afeitar). (76 - 77).

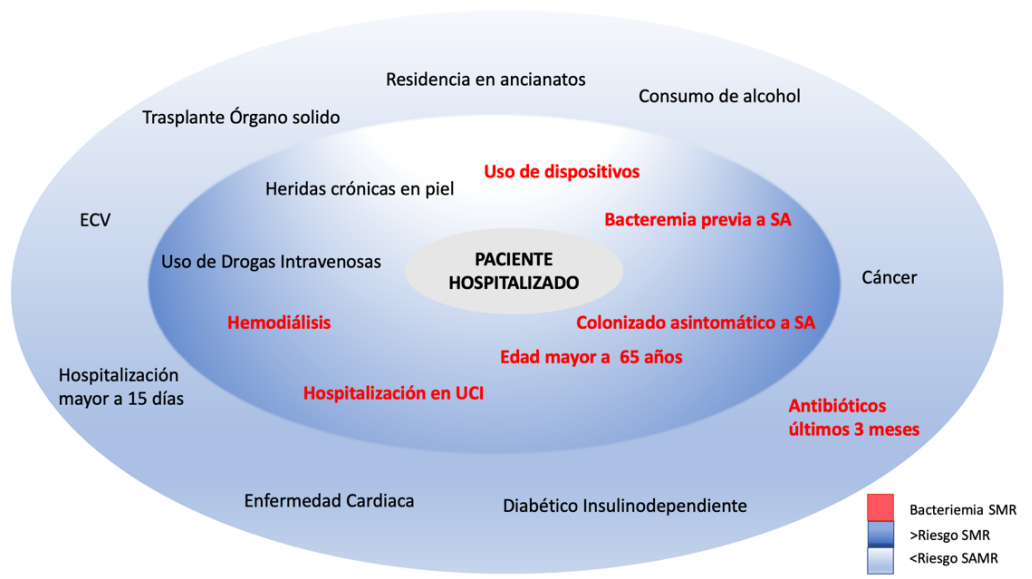


Figura 9 – Modelo factores de riesgo para SARM y Bacteriemia por SARM en pacientes hospitalizados Fuente: adaptado por el autor

Factores de riesgo del individuo para adquirir SMR

Edad y Sexo

La asociación entre la edad, el sexo y la resistencia del *Staphylococcus aureus* ha sido planteada por algunos autores como Access y colaboradores en un estudio observacional alemán que recolectó los casos de SMR en el hospital Universitario de Sajonia entre el 2004 y 2007, encontrando asociación entre el SMR, el sexo masculino y los mayores de 50 años. Sin embargo, los autores plantean a la edad por sí sola como un factor de riesgo independiente, ya que la población adulta mayor tiene más factores de riesgo que los jóvenes, que la hacen vulnerable a estas condiciones. (53)

Procedimientos quirúrgicos

Los pacientes sometidos a cirugías limpias o limpias contaminadas con prueba de reacción en cadena a la polimerasa - PCR positiva para *S. aureus*

meticilino sensible, que posteriormente desarrollaron resistencia, y los factores de riesgo asociados fueron la edad, el uso de vancomicina como profilaxis y el índice de infección de sitio operatorio. (63)

Por otro lado, la infección del sitio operatorio ha sido descrita como un factor de riesgo para el desarrollo de resistencia en el *S. aureus*. Además, la presencia de comorbilidades puede aumentar el riesgo y hacer más difícil el tratamiento de las infecciones causadas por este microorganismo (64), es por esto por lo que grupos de expertos han desarrollado guías que buscan dar recomendaciones para el manejo de este tipo de infecciones con alto riesgo de fracaso terapéutico.

El *S. aureus SAU* forma parte de la flora transicional de la piel en un tercio de la población general con reservorio en: vestíbulo nasal, región perianal, axilas, umbilical, interdigital (32). La colonización nasal por *S. Aureus* puede ser un factor predisponente para el desarrollo de infecciones en pacientes que van a ser sometidos a procedimientos quirúrgicos, además en el ambiente hospitalario existen reservorios desconocidos de SARM que entran en contacto con los pacientes favoreciendo infecciones por esta bacteria, para esto se han utilizado medidas de contacto preventivas disminuyendo el número de estas (42).

Uso de antibióticos y dispositivos invasivos

Los datos clínicos disponibles proporcionan orientación sobre el uso de antibióticos existentes y hacen más evidente las crecientes limitaciones de la vancomicina, así como la necesidad de nuevas opciones terapéuticas contra el SARM (36). Los betalactámicos son utilizados típicamente para el SAU sensible, seguidos por las cefalosporinas, vancomicina, y finalmente carbapenémicos son cada vez menos eficaces para su contraparte resistente.

El reto para el desarrollo de nuevos antibióticos contra el SARM se debe enfocar en diferentes dianas moleculares, ya que a pesar de que las clases de antibióticos existentes y eficaces contra SARM y algunas nuevas opciones como la tigeciclina para el tratamiento de la mayoría de las infecciones por SARM, la historia muestra que el *S. Aureus* puede desarrollar resistencia generalizada a cualquier antibiótico (38).

Resistencia Bacteriana del *Staphylococcus aureus*

Más de 40 especies de bacterias Gram- positivas conforman el género *Staphylococcus spp.*, en este grupo se encuentra el *Staphylococcus aureus*, coco Gram positivo que hace parte de la flora bacteriana normal del ser humano, pudiendo causar diferentes infecciones y generando resistencia a diferentes antibióticos gracias a Elementos Genéticos Móviles o (EGMs) (15). Estos últimos son fragmentos de ADN fundamentales para conferir mecanismos de virulencia y resistencia a la bacteria. (50). Los primeros casos de *Staphylococcus aureus resistente a meticilina* (SARM) datan de la

sexta década del siglo pasado, aumentando gradualmente su prevalencia, siendo actualmente, el patógeno más frecuente en las unidades de cuidado crítico. (50)

Debido a la abolición del uso de la meticilina como antibiótico de uso clínico, y a su reemplazo por derivados de esta como la oxacilina, la resistencia a la meticilina que define al *Staphylococcus aureus meticilino resistente* (SARM), constituye un indicador de resistencia a antibióticos como las penicilinas, cefalosporinas, oxacilina, dicloxacilina, y carbapenémicos (55). Como se mencionó anteriormente, los mecanismos de resistencia del *S. aureus* están ligados a los EGMs, que pueden ser plásmidos, transposones, secuencias de inserción, bacteriófagos, islas de patogenicidad y cassettes cromosómicos (56). El *S. aureus* adquiere resistencia a la meticilina al obtener el gen *mec A* localizado en el Cassette Cromosómico del *Staphylococcus* (CCS) (57). El gen *mec A* codifica las Proteínas de Unión a Penicilina PBP2a, que permiten continuar con la producción de pared celular, y evitan la acción de los antibióticos betalactámicos. (56)

La definición de SARM de origen comunitario es heterogénea, pero en general incluye los aislamientos de pacientes sin contacto o con un mínimo contacto con profesionales y servicios de salud. El perfil descrito para este patógeno se basa en la presencia de genes SCC *mec* con alotipo IV y V (23). Últimamente se ha descrito un aumento del SARM de la comunidad, a nivel hospitalario (24), y, aunque este microorganismo no tiene perfil de

multiresistencia como el hospitalario, si ha incrementado su resistencia a antibióticos no betalactámicos como quinolonas y macrólidos(85d).

En Colombia, se ha observado una disminución de los clones de SARM de origen hospitalario desde el 2005, con el incremento simultáneo del clon comunitario multisensible en las unidades de cuidados intensivos, que rápidamente está adquiriendo cromosomas que contienen el Cassette Cromosómico mec tipo IV, que les confiere resistencia a antibióticos (6,9). En Brasil, para el año 2003 el clon comunitario era el causante del 10% de las infecciones del torrente sanguíneo provenientes de la UCI. (85)

ReLAVRA, la Red Latinoamericana de Vigilancia de la Resistencia a los Antimicrobianos, fue creada en 1996 y está dirigida por la Oficina Regional de la OMS para las Américas/Organización Panamericana de la Salud (AMRO/OPS), con el fin de recopilar datos agregados proporcionados por los laboratorios nacionales de referencia (NRL). En ese momento, la red involucraba a ocho LRN de la región. Los países acordaron mantener y apoyar la recolección de información sobre la identificación de las especies bacterianas aisladas y su susceptibilidad a los medicamentos antibacterianos. Dos centros, en Argentina y Canadá, llevan a cabo un programa de control de calidad externo. Actualmente, son 19 países de América Latina más Canadá y EE. UU. quienes forman parte de la red. (71)

A continuación, la figura muestra las fuentes de datos de resistencia en cada país según los métodos de la OMS en el reporte nacional de resistencia antibiótica para el SA MR en los años 2014. (71)

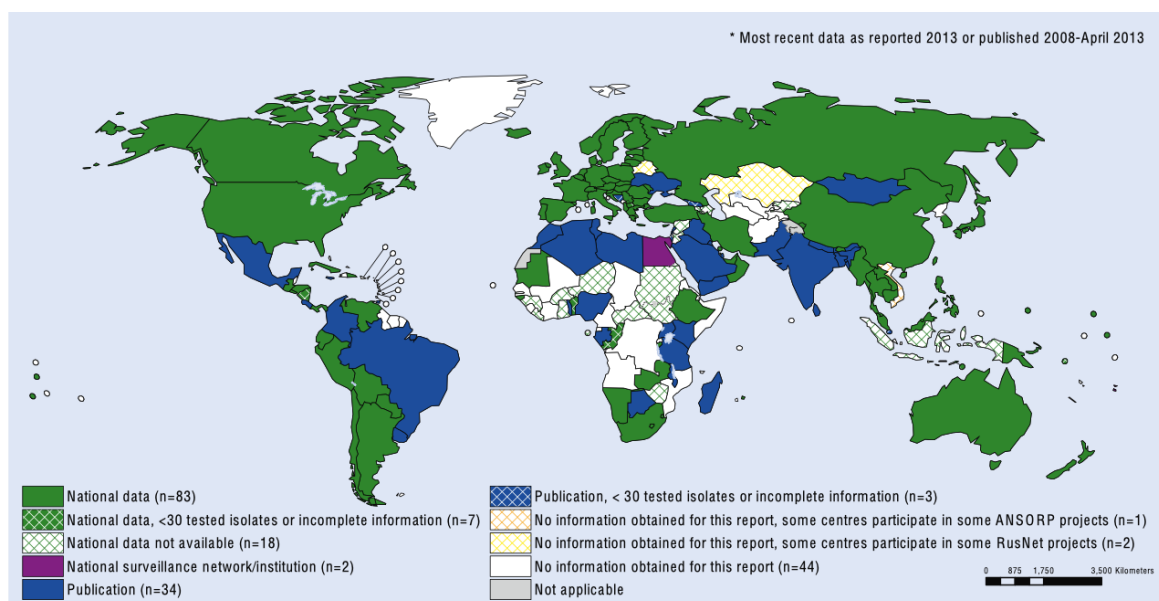


Gráfico 3 – Porcentaje de aislamientos mundiales de *Staphylococcus aureus* resistente a la metilina Fuente: Global strategy for containment of antimicrobial

En 2008 en Colombia los aislamientos de SARM en infecciones del torrente sanguíneo identificados en UCI alcanzaron el 33,4% (6) en comparación con los datos obtenidos en 2003 con un 60% para Brasil o 50% en los Estados Unidos. (85)

***Staphylococcus aureus* y su impacto en los servicios de salud.**

La literatura ha reportado incrementos entre 1,3 y 2 veces en los costos de atención en salud, cuando se comparan pacientes infectados por *S. aureus*

resistente a la meticilina con S. aureus sensible (62). En Colombia se realizó en el 2014 un estudio que evaluó el impacto económico del SARM, en el cual resultó más costoso la estancia hospitalaria y el valor total facturado por la hospitalización en el grupo con bacteriemia por *S. aureus* resistente a la meticilina, así como los costos de la estancia en cuidados intensivos, antibióticos, líquidos parenterales, exámenes de laboratorio y terapia respiratoria(62)

En 1929, Alexander Fleming descubrió que un moho llamado *Penicillium* tenía la capacidad de secretar una sustancia que mataba bacterias, incluidos algunos estafilococos. Un año después de la introducción de la penicilina, los *S aureus* ya se habían vuelto resistentes a la penicilina. En la década de 1950, se notificaron las primeras epidemias de estafilococos nosocomiales resistentes a la penicilina en Europa y América del Norte, solo una década después de que el uso profiláctico generalizado de antibióticos postoperatorios se hiciera común. En la década de 1960, las cepas resistentes a la penicilina ya se consideraban pandémicas. La meticilina (también conocida internacionalmente como *meticilina*) se introdujo como antibiótico contra *S aureus* en 1959. (61) El *S. aureus* resistente a la meticilina (SARM) se describió por primera vez en Inglaterra en 1961 y se extendió rápidamente por todo el mundo, ahora se considera endémico en la mayoría de los hospitales como SARM. (62)

Mecanismo de acción de antimicrobianos

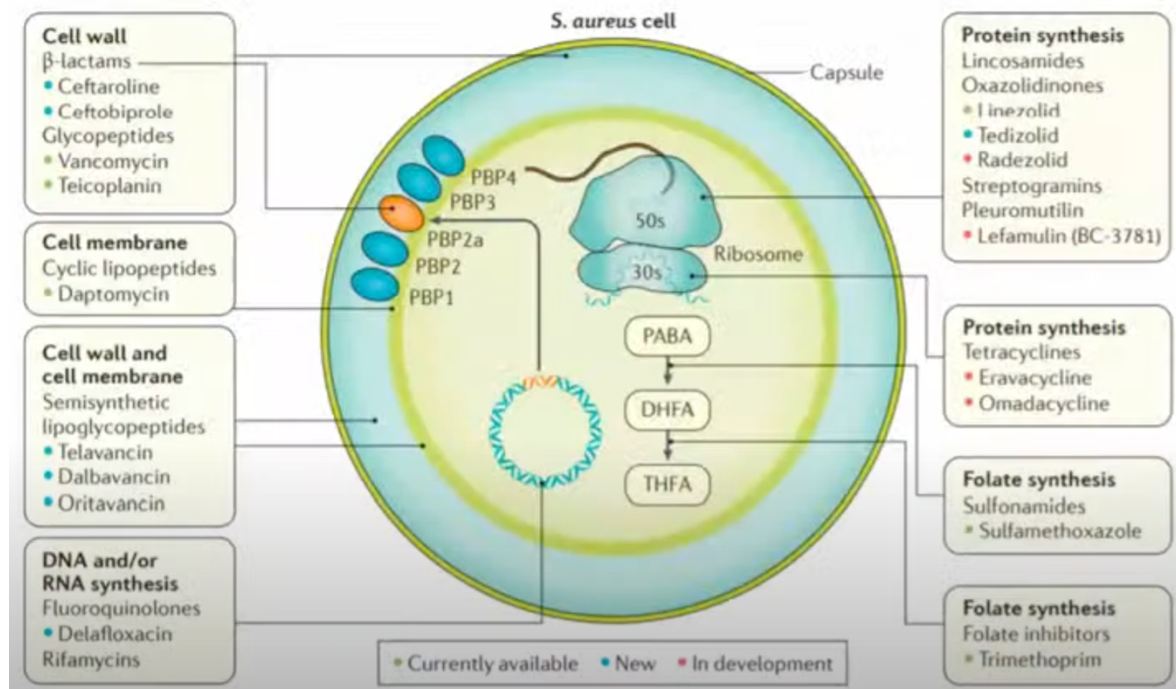


Figura 10 – Mecanismo de acción de antimicrobianos Fuente: Davis JS, Sud A, O'Sullivan PM, Combination Antibiotics for Methicillin Resistant Staphylococcus aureus (CAMERA) *Clin Infect Dis.* 2016;62:173–180.

Las bacterias y los antibióticos tienen un rol particular, que no se limita únicamente al resultado del antibiograma en términos de susceptibilidad y resistencia, si bien hay factores que son claros como lo sugieren varios autores, también hay un papel discutido sobre la exposición antibiótica previa. Harris y colaboradores (67) plantean la posibilidad de que los pacientes que tienen SARM, pueden tener un factor protector ante los pacientes que tienen SASM, donde la explicación está no solo en el tipo de antibiótico, la cantidad lo que traduce el nivel de exposición, donde los

pacientes hospitalizados independiente de su susceptibilidad o registro antibiótico tiene la misma probabilidad de recibir antibiótico que el grupo de los casos SARM.

Estudios realizados en el año 2014 con diseño casos y controles han implicado el uso de fluoroquinolonas como un factor de riesgo de infección un estudio con pacientes con infecciones nosocomiales del torrente sanguíneo por SARM con pacientes no infectados para evaluar el uso de fluoroquinolonas como un factor de riesgo para estas infecciones. (67)

Los programas de control de infecciones con frecuencia eligen medidas de control basadas en los resultados de las investigaciones locales, el evaluar los factores confusores y tener presente estrategias como el lavado de manos, el actuar seguro frente al paciente, puede influir en un resultado que se debe medir y analizar con el objetivo de no tener conclusiones equivocadas. (67)

Betalactámicos

Derivan su nombre de la estructura química que poseen, son de amplio uso en la clínica, y poseen acción bactericida al incidir sobre la formación del peptidoglicano, bloqueando a las proteínas fijadoras de penicilina PBP (por sus siglas en inglés), y activando auto lisinas, que afectan la formación de la pared bacteriana. A esta familia pertenecen subgrupos como las diferentes penicilinas, las cefalosporinas y los carbapenémicos (62). La producción de enzimas hidrolíticas (betalactamasas) por parte de la bacteria, le confieren resistencia a este tipo de antibióticos (70). Los

carbapenémicos, por su alta afinidad por PBP fundamentales, rápida difusión y gran estabilidad frente a betalactamasas, se constituyen como un subgrupo de importancia para el tratamiento de un amplio grupo de infecciones. (70).

Vancomicina

Es un glucopéptido que actúa, así como el subgrupo anterior, interfiriendo en la síntesis de la pared, pero en una fase previa. Su mecanismo de acción consiste en la unión a precursores del peptidoglucano, impidiendo su transglucosilación y elongación, pasos necesarios en la formación de la pared bacteriana. Son moléculas de gran tamaño, lo cual dificulta su paso a través de la membrana de bacterias gramnegativas. (38)

Quinolonas

Las Quinolonas actúan interfiriendo sobre la síntesis de ácidos nucleicos, específicamente actuando sobre girasas del ADN generando interrupciones en el mismo, esto inhibe la replicación del material genético de la bacteria. Su acción bactericida parece estar ligada a un mecanismo denominado “respuesta SOS”, que consiste en la activación de genes responsables de inhibir la división celular. (56)

Aminoglucósidos

Su acción bactericida se presenta principalmente por la unión irreversible a la subunidad ribosomal 30S de la bacteria, interfiriendo sus mecanismos de síntesis proteica. Su actividad se ve favorecida por su naturaleza

electropositiva que les permite concentrarse alrededor de la superficie externa bacteriana por atracción de cargas, secundario a esto y por el desplazamiento de iones de calcio y magnesio enlazados con lipopolisacáridos, se produce deterioro de la membrana facilitando el paso de la molécula, posteriormente se produce el efecto sobre el ribosoma, generando proteínas anómalas que al unirse a la membrana dañan su integridad y permiten un ingreso más rápido del aminoglucósido. Son compuestos ineficaces frente a microorganismos anaerobios. (56)

Daptomicina

Es un antibiótico del grupo de los lipopeptidos, su uso fue aprobado por la FDA para efecto bactericida en el año 2003 y actúa uniéndose a la membrana plasmática de las bacterias donde forman canales iónicos. Estos canales permiten el transporte pasivo de potasio desde el medio intracelular al extracelular, alterando el potencial de membrana. Una vez ocurrido el cambio en el potencial, la célula es incapaz de seguir generando energía en forma de ATP, con la consiguiente detención de los procesos vitales de la bacteria, lo que induce la muerte celular sin lisis.

Linezolid

Fue el primer antibiótico comercializado del grupo de las 2-oxazolidona su mecanismo de acción consiste en inhibir la síntesis proteica de la bacteria al impedir la formación del complejo de iniciación (es el único antibiótico que actúa a este nivel). Inhibe la síntesis proteica al fijarse al sitio P (23s) de la

subunidad ribosomal 50s e impedir que se forme el complejo ribosoma-fMet-tRNA., tiene un amplio espectro de acción y buena absorción tanto por vía oral como endovenosa.

Ceftarolina

Ceftarolina es una oximino-cefalosporina semisintética, siendo esta un profármaco de ceftarolina que se administra por vía endovenosa y se transforma en ceftarolina bioactiva en el compartimiento plasmático. Su unión a proteínas es de aproximadamente el 20% (rango, 14,5-28%) con un volumen de distribución es de 20,3 l de mediana, con un rango de 18,3-21,6 l, tiene actividad frente a microorganismos grampositivos multirresistentes, incluyendo *MRSA*, *SARV*, *GISA*, *hGISA*, *estafilococos coagulasa negativa* (*SCN*) resistentes a oxacilina y *neumococo* resistente a penicilina. Esta actividad se debe a su capacidad para unirse a la PBP2a de SARM.

6. Objetivos

6.1 Objetivo general

Determinar los factores asociados al desarrollo de bacteriemia intrahospitalaria causada por *Staphylococcus aureus* *meticilino resistente* en pacientes adultos atendidos en el Hospital Universitario San José de la ciudad de Popayán durante los años 2015 a 2023.

6.2 Objetivos específicos

- Describir las características de los pacientes adultos hospitalizados con bacteriemia por *Staphylococcus Aureus* resistente y sensible a metilina.
- Comparar la mortalidad entre los pacientes con bacteriemia adquirida en el hospital causada por *Staphylococcus Aureus resistente* y *Staphylococcus Aureus Metilino Sensible*.
- Identificar los factores asociados a la presencia de bacteriemia adquirida en el hospital por *Staphylococcus Aureus Resistente a la Metilina*

7. Metodología

Tipo de Estudio

Estudio con diseño casos y controles, con 2 controles por cada caso.

Población de estudio

Pacientes adultos hospitalizados con diagnóstico de bacteriemia por SARM mediante criterios por CDC y el INS, en el Hospital Universitario San José de la ciudad de Popayán para el periodo de 2015 al año 2023.

Caso

Todo paciente adulto que durante su hospitalización hubiese desarrollado infección por SAMR entre los años 2015 y 2023. Los casos fueron identificados en los laboratorios de microbiología y clasificados por el Comité de Prevención de Infecciones de las instituciones Hospital Universitario San José de Popayán en el teniendo en cuenta los siguientes criterios:

- Infección diagnosticada microbiológicamente por aislamiento de una bacteria en el hemocultivo y la determinación de la resistencia a meticilina se realizó mediante sistemas automatizados VITEK® (BioMérieux Inc)
- Infección diagnosticada clínicamente por presencia de signos y síntomas establecidos según criterios del CDC

Controles

Paciente adulto que durante su hospitalización hubiera desarrollado por SA sensible a la meticilina. Este control fue tomado de los registros del laboratorio de microbiología y clasificado por el Comité de Prevención de cada institución con los siguientes criterios:

- Infección diagnosticada por aislamiento SAU por hemocultivo y la determinación de la resistencia a meticilina se realizó mediante sistemas automatizados VITEK® (BioMérieux Inc)
- Infección diagnosticada clínicamente por presencia de signos y síntomas establecidos según criterios del CDC.

Criterios de exclusión

Se excluyeron aquellos casos y controles donde no se contó con información suficiente en la historia clínica o el registro confiable o legible.

Pacientes con bacteriemia polimicrobiana.

Pacientes en estado de embarazo

La Bacteriemia secundaria: Paciente con diferentes focos infecciosos fuente, determinado por la variable sitio de primoinfección, definido como la localización potencial del origen de la bacteriemia y clasificado según los criterios de Calandra para infecciones en UCI y de Horan (CDC) así:

vascular, respiratorio, piel y tejidos blandos y otros, incluyendo, urinario, gastrointestinal, sistema nervioso central, ortopédico y mediastino.

Toda la información será registrada en un formato de reporte de caso mediante el software Excel 2018.

Cálculo del tamaño de muestra

De la información registrada, se tomará todos los pacientes con el diagnóstico de bacteriemia por SA, mediante un emparejamiento 2:1, dos casos por cada control entre casos y controles, de esa manera se controla el efecto de las variables de confusión y se mejora la validez interna del estudio. Los criterios para el cálculo del tamaño de muestra son los siguientes: (Referencia Edwardes, M.D. Sample size requirements for case-control study designs. *BMC Med Res Methodol* **1**, 11 (2001). <https://doi.org/10.1186/1471-2288-1-11>)

Poder 80% Nivel de confianza 95%

Razón caso-control 2:1- dos controles por cada caso

R: coeficiente de correlación para la exposición entre casos y controles

OR: esperado 1,2.

Probabilidad exposición en casos 40%

Probabilidad exposición en controles 20%

Tamaño de muestra 180. Casos 60. Controles 120

Selección de los casos

Se realizó mediante un muestreo aleatorio en la población de origen, de la base del grupo de microbiología hospitalaria la cual se puede controlar posteriormente a la hora del análisis.

Selección de controles

La población suministro de controles debe tener una distribución de la exposición idéntica a la de la población que es la fuente de los casos; además, los controles deben ser seleccionados de forma independiente de su estado de exposición.

El objetivo al momento de seleccionar los controles es lograr que estos sean seleccionados de la población de origen de los casos y, además, presenten una relación igual entre el número de controles expuestos, respecto al total de la población de origen expuesta y el número de controles no expuestos, respecto a la población de origen no expuesta, además del error de muestreo.

En conclusión, el estudio de casos y controles es un excelente diseño para evaluar la asociación entre diferentes factores del individuo o ambientales en sujetos que ya padecen una enfermedad como bacteriemia por SARM, mediante la comparación con unos controles y utilizando la información ya existente proveniente de los sistemas de vigilancia de resistencia bacteriana, sin tener que exponer a sujetos sanos.

Hipótesis

Existe asociación de factores como: el uso previo de antibióticos, antecedente de dispositivos invasivos, cirugía previa y la presencia del *Staphylococcus aureus* resistente a la metilina en la bacteriemia por *S. aureus*.

Operacional de Variables

VARIABLE	DEFINICION OPERACIONAL	TIPO DE VARIABLE	NIVEL OPERATIVO	POSIBLES VALORES
Sexo	Características fenotípicas que permiten clasificar al paciente con femenino o masculino	Cualitativa	Nominal	0: Mujer 1: Hombre
Edad	Años cumplidos	Cuantitativa	Razón	18 – 100 años
Edad agrupada	Menores de 65 y mayores e iguales a 65	Cualitativa	Ordinal	0: Menores de 65 años 1: Mayores de 65 años
Antecedente de Enfermedad Crónica	Patologías no quirúrgicas de las 10 más prevalentes en Colombia	Cualitativa	Nominal	0: HTA 1: ECV 2: Neumonía 3: EPOC 4: AR 5: LES 6: VIH 7: Cáncer 8: Cirrosis 9: ERC con TRR

				10: ERC sin TRR
Antecedente de Enfermedad Quirúrgica	Patología que ha requerido el manejo e intervención de un procedimiento en el quirófano	Cualitativa	Nominal	0: No 1: Si
Antecedente de exposición Antibiótica	- Administración de antibiótico como tratamiento antes del diagnóstico antes del diagnóstico de bacteriemia	Cualitativa	Nominal	0: No 1: Si
Úlcera de piel	- Herida en áreas de presión	Cualitativa	Nominal	0: No 1: Si
Tipo de BACTERIEMIA Tipo de infección por estafilococo	Hemocultivo positivo para SA meticilina resiste y meticilina sensible	Cualitativa	Nominal	0: SARM 1: SASM
Antecedente de hospitalización	Registro de hospitalización en los últimos 2 años	Cualitativa	Nominal	0: No 1: Si
Días de estancia hospitalaria	Registro de número de días hospitalizado hasta el día de la toma del hemocultivo	Cuantitativa	Razón	0 – 90 días
Días de estancia hospitalaria agrupada	0: Menor a 7 días 1: Mayor a 7 días	Cualitativa	Ordinal	0: Menor a 7 días 1: Mayor a 7 días
Lugar de diagnóstico hospitalario	Servicio del hospital donde se realiza el diagnóstico	Cualitativa	Nominal Politómico	0: urgencias 1: Hospitalización No UCI 2: UCI
Sonda nasogástrica	Registro en la historia clínica de la utilización de una sonda nasogástrica	Cualitativa	Nominal	0: No 1: Si
Sonda vesical	Registro en la historia clínica de la utilización de una sonda vesical	Cualitativa	Nominal	0: No 1: Si
Catéter de línea arterial	Registro en la historia clínica de línea arterial hasta el diagnóstico de bacteriemia	Cualitativa	Nominal	0: No 1: Si

Días de línea arterial	Número de días con línea arterial hasta el diagnóstico de bacteriemia	Cuantitativa	Razón	0 – 90 días
Estado vital al egreso	Condición del egreso	Cualitativa	Nominal	0: Vivo 1: Muerto

Análisis Estadístico

• Análisis descriptivo:

Las variables nominales se describieron como porcentajes, mientras que las variables ordinales se describieron como proporciones y cuartiles.

La prueba de la Cuadrada Chi para variables dicotómicas se utilizó para comparar casos y controles

La prueba de Mann-Whitney se utilizó para comparar rangos para variables continuas.

Las variables cuantitativas que presentan distribución normal se describirán utilizando media y desviación estándar, de lo contrario se utilizaría las equivalentes en caso de no presentar una distribución normal de los datos la medición sería la mediana y la desviación absoluta mediana.

Las cualitativas por frecuencias absolutas y relativas, acorde con el perfil de susceptibilidad del SAU

La fuerza de asociación entre variables dependientes e independientes se midió la relación de probabilidades (OR) y el intervalo de confianza del 95 % (IC del 95 %)

Regresión logística

- **Definición:**

Los modelos de regresión permiten evaluar la relación de una variable dependiente con respecto a un conjunto de variables independientes. Con el uso de la regresión se obtienen modelos con fines explicativos (determinan cómo se modifica el comportamiento de una variable a expensas de otras) o predictivos (predecir una variable a expensas de otra)

La utilización de los diferentes tipos de regresión depende de la variable dependiente o respuesta, de tal manera que cuando se trata de una variable continua se tiende a utilizar una regresión lineal y cuando es dicotómica lo indicado es emplear la regresión logística de teniendo en cuenta los supuestos que requieren cada una de ellas (47,48).

- **Construcción de la regresión logística:**

Las variables independientes para introducir en el modelo pueden ser de cualquier tipo, pero deben tenerse en cuenta especialmente en primer lugar, aquellas que tengan relación cierta con el desenlace según la literatura, en segundo lugar, las que tengan relación estadísticamente significativa en el análisis bivariado previo, y finalmente, aquellas que se consideren influyentes a pesar de no tener una relación estadísticamente significativa. Si existen interacciones, estas deben ser incluidas.

La introducción de las variables al modelo se puede hacer en función de la información disponible sobre su utilidad o mediante un mecanismo predefinido de inclusión por pasos

- **Análisis bivariado:**

Los análisis bivariados se realizarán utilizando la prueba exacta de Fisher o la prueba de chi cuadrado para variables categóricas y la prueba t de muestras independientes o la prueba de suma de rangos de Wilcoxon para variables continuas.

- **Análisis multivariado:**

Se seleccionaron variables con un valor p de $<0,2$ en el análisis univariable para el análisis multivariable, así se decidió la construcción de dos modelos el Modelo 1 y el Modelo 2 se sumará la característica de días de hospitalización por su relevancia y significancia se evaluó en el siguiente modelo.

Este método permitió la evaluación de múltiples covariables. Se consideró que un nivel general del 5 % era el punto de corte para la significación estadística.

- **Programas para análisis de datos**

Todos los análisis se desarrollaron en el paquete estadístico Stata versión

15

8. CONSIDERACIONES ÉTICAS

Teniendo como marco legal la clasificación del artículo 11 de la resolución 8430 de 1993 del Ministerio de Salud, que establece las normas científicas, técnicas y administrativas para la investigación en humanos, la presente investigación corresponde a una: “investigación sin riesgo”: “Son estudios que emplean técnicas y métodos de investigación documental retrospectivos y aquellos en los que no se realiza ninguna intervención o modificación intencionada de las variables biológicas, fisiológicas, psicológicas o sociales de los individuos que participan en el estudio, entre los que se consideran: revisión de historias clínicas.

La presente investigación recolectó información previo aval del comité de ética del HUSJ y la Escuela de Salud Pública de la Universidad del Valle a través de historias clínicas digitales en el sistema Dinámica Gerencial, sin ninguna intervención, por lo que se considera investigación sin riesgo o mínimo.

El tratamiento de los datos se realizará mediante vigilancia estricta del investigador, recolectando los datos en disco duro y en la nube mediante clave de alta seguridad 6 dígitos, números y letras más signos de puntuación.

Los datos se recolectarán de acuerdo con lo estipulado por la Escuela de Salud Pública de la Universidad del Valle, previo aval por el Comité de Ética.

9. RESULTADOS

El trabajo de investigación que se realizó en el Hospital Universitario San José (HUSJ) de Popayán, posterior al aval del comité de ética institucional. La población se tomó de los registros realizados por s por el grupo comité de infecciosas del HUSJ entre los años 2015 hasta el año 2023. En total se identificaron 373 pacientes quienes adicionalmente se encontraban en la base registro de microbiología y registro de hemocultivo positivos para *Staphylococcus* en el software Whonet 5,6. Los casos se clasificaron de acuerdo con los criterios de la CDC y el protocolo del INS de Colombia y seleccionados de acuerdo con los criterios de inclusión y exclusión del protocolo de este trabajo de investigación. Complementariamente, se verificó también que tengan una historia clínica institucional que permita la aplicación del instrumento para el registro de las variables de interés. El número de pacientes calculado para la muestra fue de 180 pacientes, de las cuales 60 pacientes con bacteriemia por SAMR fueron los casos y 120 pacientes con bacteriemia por SAMS fueron controles (relación 2:1). (ver figura 11)

La población a estudio es diversa, y se registraron pacientes de los servicios de urgencias, salas de hospitalización y las Unidades de Cuidado Intensivo (UCI). En el momento del registro de la información correspondiente a etnia,

estado civil y escolaridad en la historia digital intrahospitalaria del software Dinámica Gerencial, presenta un déficit de registro encontrando un sesgo de información en la gran mayoría datos en blanco y sin registro de número de celular y/o correo electrónico para complementar los datos requeridos.

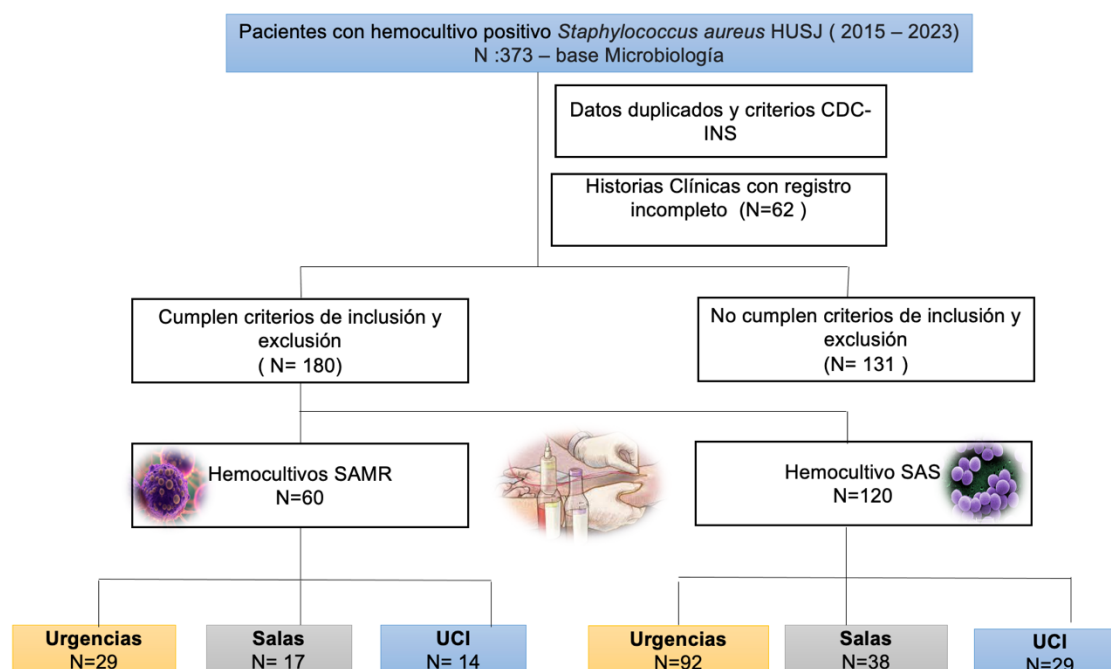


Figura 11 – Flujograma para recolección de datos y la realización de los grupos muestrales comparativos en estudio Caso Control de pacientes por *Staphylococcus Aureus* realizado en el Hospital Universitario San José de la ciudad de Popayán

Los pacientes atendidos en el HUSJ son en el 95% del régimen subsidiado y solo el 5% corresponde a la atención del régimen contributivo y/o especiales. La EPS ASMET es la más grande en el departamento del Cauca y en el Hospital Universitario el registro en los pacientes fue del 45% para ASMET, Emssanar 20%, Nueva EPS 25% y AIC con el 5%. A continuación,

en la Tabla 1 de resultados se describen las características generales de la población.

Tabla N°1 Características de la población del estudio Factores de Riesgo Asociados a Bacteriemia por *Staphylococcus Aureus* en pacientes adultos del Hospital Universitario San José, Popayán, Cauca, 2015 al 2023.

Variable	Casos SARM (N=60)		Controles SASM (N=120)		Total (N=180)	
	Frecuencia	%	Frecuencia	%	Frecuencia	%
Sexo						
Mujer	23	38.3	41	34.2	64	35.6
Hombre	37	61.7	79	65.8	116	64.4
Edad $\bar{X}$ y (σ)	57, (23)		64, (17)			
18 a 44 años	23	39	57	16	42	23
45 a 65 años	11	18	57	32	49	27
Mayores de 65 años	26	43	63	52	89	50
Enfermedades Crónicas						
ERC CON TRR	15	25.0	27	22.5	42	23.3
AR Y LES	10	16.7	18	15.0	28	15.6
EPOC Y ASMA	8	13.3	3	2.5	11	6.1
ERC SIN TRR	7	11.7	7	5.8	14	7.48
HTA E ICC	4	6.7	27	22.5	31	17.2
ECV	4	6.7	5	4.2	9	5.0
DM 2	2	3.3	15	12.5	17	9.4
VIH	2	3.3	0	0	2	1.1
Otras enf crónica	2	3.3	3	2.5	5	2.8
NO enf crónicas	6	10.0	15	12.5	21	11.7
Enfermedad Quirúrgica						
Si	43	71.7	79	65,8	122	67,8
NO	17	28.3	41	34.2	58	32.2
TOTAL	60	100	120	100	180	100

SAMR: *Staphylococcus Aureus Meticilino Resistente*, **SAMS:** *Staphylococcus Aureus Meticilino Sensible*, **ERC CON TRR**, Enfermedad Renal Crónica con Terapia de Reemplazo Renal, **ERC SIN TRR:** Enfermedad Renal Crónica sin Terapia de Reemplazo Renal, **AR Y LES:** Artritis Reumatoide y Lupus Eritematoso Sistémico, **EPOC**, Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica, **HTA** Hipertensión Arterial, **ICC**, Insuficiencia Cardíaca, **ECV**, Enfermedad Cerebrovascular, **DM2**, Diabetes Mellitus tipo 2, **VIH**, Virus de Inmunodeficiencia Humana.

En la tabla 1 de resultados se documentó que el sexo masculino se encuentra en mayor porcentaje con un 64%, el análisis por edad representa en los pacientes con hemocultivo y bacteriemia por SARM ligeramente mayor edad con un promedio de 64 años vs un promedio de edad de 57 años en los pacientes con SARM. El análisis por grupos de edad representa que la mitad de los pacientes del estudio son mayores de 65 años (89 pacientes) de los cuales 26 pacientes tienen bacteriemia y hemocultivo para SAMR (43%) y 63 pacientes para SAMS (52%).

En los factores asociados es muy importante el antecedente de enfermedades crónicas no quirúrgicas en especial aquellas que pueden tener una repercusión en el funcionamiento del sistema inmune, para dar cumplimiento a esta variable se realizó el registro de las 10 principales enfermedades crónicas no quirúrgicas más prevalentes la enfermedad renal crónica es la más frecuente con un 31% (56 pacientes), donde se subdivide si requiere o no TRR (Terapia de Reemplazo Renal). El registro se realizó según el requerimiento del dispositivo para la diálisis, 15 pacientes

(25%) para los casos SAMR y 27 pacientes (22%) para los controles SAMS. También se documentaron afecciones crónicas en el pulmón como el EPOC y asma con un 6%, las infecciones como artritis reumatoide y LES representan el 16% siendo en número y porcentaje mayores con un 17% para los casos (10 pacientes) y 15% para los controles (18 pacientes).

Las enfermedades de inmunodeficiencia como es el caso particular de los pacientes con diagnóstico de VIH solo se presentaron en los picantes con casos, 2 en los pacientes con diagnóstico de bacteriemia por SAMR. Sólo el 6% no presentaban enfermedades crónicas.

Las enfermedades quirúrgicas que por el histórico del Hospital Universitario San José son cirugías abdominales, de igual manera también las cirugías de post traumáticas, realizando un registro del 68% así: 43 pacientes en los casos pacientes con hemocultivo con SAMR y el 79 paciente en los controles en pacientes con hemocultivos para SAMS, los pacientes sin patología quirúrgica fueron un 32% (58 pacientes) del total de la población. Los dos grupos presentan una distribución similar.

Tabla N°2 Origen de la infección para el desarrollo de la Bacteriemia por *Staphylococcus Aureus* en pacientes adultos del Hospital Universitario San José, Popayán, Cauca, 2015 al 2023.

Casos SARM	Controles SASM	TOTAL
------------	----------------	-------

	(N=60)		(N=120)		(N=180)	
	Frecuencia	%	Frecuencia	%	Frecuencia	%
Origen Infeccioso						
Piel y Tejidos	28	46.7	52	43.3	80	44.4
Pulmonar	17	28.3	35	29.2	52	28.9
Dispositivo Vascular	6	10.0	8	6.7	14	7.8
Otros	9	15	25	18.9	34	18.9
TOTAL	60	100	120	100	180	100

SAMR: *Staphylococcus Aureus* Meticilino Resistente, **SAMS:** *Staphylococcus Aureus* Meticilino Sensible

En la tabla anterior se encuentra la distribución de los casos y los controles para la infección de origen, también conocida como infección fuente o también primo infección de la bacteriemia, esta condición describe que la infección en piel y tejidos blandos es la principalmente descrita, con un 44% que corresponden a un total de 80 pacientes de los cuales 28 pacientes tienen bacteriemia para SARM (47%) y 52 pacientes para SASM (43%).

Las infecciones de origen pulmonar siguen en la lista con un 29% que corresponden a un total de 52 pacientes de los cuales 17 pacientes tienen bacteriemia para SARM (28%) y 35 pacientes para SASM (30%). La infección asociada a dispositivos con tan solo un 7.8%, es de aclarar que estas infecciones se documentaron sin otro foco

Tabla N°3 Días de hospitalización previo al diagnóstico de Bacteriemia por *Staphylococcus Aureus* en pacientes adultos del Hospital Universitario San José, Popayán, Cauca, 2015 al 2023.

Variable	Casos SARM (N=60)		Controles SASM (N=120)		Total (N=80)
Días de hospitalización	Frecuencia	%	Frecuencia	%	Número y (%)
1 a 2 días	22	37	24	20	46 (26%)
3 a 7 días	14	23	47	39	61 (34%)
7 días o mas	24	40	49	41	73 (40%)
Días promedio $\bar{X}$ y desviación standar (σ)	8.3 (9.4)		6.27 (4.9)		
Total	60	100	120	100	180 (100%)

En la tabla número 3 de resultados se registró el número de días de hospitalización previa al diagnóstico de la bacteriemia por el *Staphylococcus Aureus*. El registro se realizó dejando claro que los dos primeros días se consideran como un diagnóstico temprano, para las condiciones que no aplican para esta condición, 46 pacientes (26% del total) de los cuales 22 con hemocultivo positivo para SAMR (37%) y 24 (20%) para SAMS. Los pacientes con más de 48 horas en el ambiente intrahospitalario se clasificaron hasta 7 días, 61 pacientes (34%), y más de 7 días donde la literatura define como una hospitalización prolongada. con hemocultivo positivo para SAMR 24 (40%) y 49 (41%) para SAMS. Un promedio de 8.3 días con dispositivo para los pacientes con SAMR y 6,2 días para los

pacientes con SAMS, para una desviación estándar de 9,4 y 4,9 respectivamente.

Tabla N°4 Características relacionadas con el proceso de atención de la población con el diagnóstico de Bacteriemia por *Staphylococcus Aureus* en pacientes adultos del Hospital Universitario San José, Popayán, Cauca, 2015 al 2023.

Variables	Casos SARM (N=60)		Controles SASM (N=120)		TOTAL (N=180)	
	Frecuencia	%	Frecuencia	%	Frecuencia	%
Antecedente de Hospitalización						
Si	24	40.0	70	58.3	94	52.2
No	36	60.0	50	41.7	86	48
Antecedente de exposición Antibiótica						
Si	15	25.0	7	5.8	22	12.2
No	45	75.0	113	94.2	158	87.8
Lugar de toma del Hemocultivo						
Urgencias	29	48.3	53	44.2	82	45.6
Hospitalización	17	28.3	38	31.7	55	30.6
NO UCI						
UCI	14	23.3	29	24.2	43	23.9

SAMR: *Staphylococcus Aureus* Meticilino Resistente, **SAMS:** *Staphylococcus Aureus* Meticilino Sensible **UCI:** Unidad de Cuidado Intensivo

En la tabla número 4 se documentó la hospitalización previa en 94 pacientes

(52%) con antecedente de hospitalización de los cuales 24 pacientes SAMR (40%) y 70 pacientes para SAMS (58%).

El antecedente de exposición antibiótica es importante para evaluar la posibilidad de un factor de riesgo para resistencia del *Staphylococcus*, en total se registraron 22 pacientes (12%) de los cuales 15 pacientes SAMR (25%) y 7 pacientes para SAMS (5.8%).

Se encontró varios antibióticos para cubrimiento de los focos infecciosos primarios como también en el tratamiento de bacteriemia, llama la atención la gran formulación de betalactámicos en 101 pacientes (56%) de los cuales 19 presentaron hemocultivos para SAMR (32%) y 82 pacientes hemocultivo positivo para SAMS (68%)

La Vancomicina se registró en la formulación de 51 pacientes (28%). Es el antibiótico de primera línea para el tratamiento de los pacientes con bacteriemia por SAMR 22 pacientes (37%) y un número importante de pacientes, 29 (24%) con hemocultivo positivo para SAMS recibieron glucopéptidos.

Los carbapenem se formularon teniendo en cuenta el resultado del hemocultivo a 19 pacientes 10% del total de la población, de los que en su gran mayoría fueron pacientes con hemocultivo positivo para SAMR 14 pacientes (23%) y un 10% para SAMS. En estos resultados un grupo de gran relevancia como son las quinolonas, que solo se formularon en 4

pacientes 2.2% encontrando este resultado producto de la política institucional de restricción de este grupo de antibiótico.

El mayor número de casos fue urgencias, con un 82 paciente (46% del total) seguido de salas de hospitalización No UCI con 55 pacientes (31%) y la UCI 43 pacientes (24%), Es de tener en cuenta que en el transcurso de estos años la capacidad en camas de cuidado crítico ha aumentado, al del estudio en el año 2015 con los primeros pacientes solo 15 camas para UCI, hoy 2023 con 45 camas.

Tabla N°5 Características de los pacientes que fallecieron con el diagnóstico de Bacteriemia por *Staphylococcus Aureus* en el Hospital Universitario San José, Popayán, Cauca, 2015 al 2023.

Variables	Pacientes Fallecieron (N=52)	
	Frecuencia	%
EDAD		
Edad < 65 años	19	37
Edad > 65 años	33	63
SEXO		
Femenino	27	51
Masculino	25	49
HEMOCULTIVO		
SARM	24	46
SASM	28	53
Enfermedad Crónica No Quirúrgica		
Si	6	12
No	46	88
Enfermedad Quirúrgica		
Si	37	71

NO	15	29
DISPOSITIVO		
SI	51	98
NO	1	2
Antecedente de exposición antibiótica		
SI	46	88
NO	6	12
Antecedente de Hospitalización		
SI	28	54
NO	24	46
Hospitalización		
Comunidad	21	40
Asociado a los cuidados de la Salud	31	60
Número de días de hospitalización		
Menor a 7 días	34	63
Mayor a 7 días	18	37

SAMR: *Staphylococcus Aureus* *Meticilino Resistente*, **SAMS:** *Staphylococcus Aureus* *Meticilino Sensible* **UCI:** Unidad de Cuidado Intensivo

En la tabla anterior se realiza la descripción de las características en la población que presentó estado de egreso fallecido, en total fueron 52 pacientes, de los cuales el 63% fueron mayores de 65 años (33 pacientes), mujeres con el 51% y en el resultado del hemocultivo dejando claro que la proporción de la población es 2:1 para el estudio, se encontró que los pacientes que fallecieron con SARM fueron 24 pacientes (46%) y los pacientes que fallecieron con SASM fueron 28 (53%). Los pacientes en su mayoría no presentaron enfermedad crónica no quirúrgica (88%), sin embargo, hay un mayor porcentaje en pacientes con antecedentes de:

pacientes con dispositivos 98% (51 pacientes). antecedente de exposición antibiótica 88% (46 pacientes), asociado a los cuidados de la salud 60% (31 pacientes) y el número de días de hospitalización fue menor a 7 días 63% (34 pacientes).

Tabla N°6 Comparación de los Factores Asociados a Bacteriemia por *Staphylococcus Aureus* en pacientes adultos del Hospital Universitario San José, Popayán, Cauca, 2015 al 2023.

VARIABLES	SARM (N=60)	SASM (N=120)	OR	IC 95%	p
Edad < 65 años	34 (56.7)	57 (47.5)	0.69	0.37 – 1.29	0.24
Edad > 65 años	26 (43.3)	63 (52.5)			
Sexo					
Femenino	23 (38.3)	41 (34.2)	1.19	0.62 – 2.27	0.58
Masculino	37 (61.7)	79 (65.8)			
Enfermedad Médica Crónica No Quirúrgica					
SI	54 (90)	105 (87)	1.28	0.47 – 3.50	0.62
NO	6(10)	15(13)			
Enfermedad Quirúrgica					
SI	43 (72)	79 (66)	0.7	0.38 – 1.349	0.43
NO	17 (28)	41(34)			
Dispositivo					
SI	57(95)	99 (82,5)	4.03	1.15-14.10	0.02
NO	3 (5)	21 (17.5)			
Antecedente de exposición antibiótica					
SI	45 (75)	112 (94)	5.33	2.038-13.95	0.001
NO	15 (25)	7 (6)			
Antecedente de Hospitalización					
SI	24 (40)	70(58)	2.1	1.11 – 3.94	0.02
NO	36(60)	50(42)			
Hospitalización					
Comunidad	21 (35)	49(40)	1.28	0.67 – 2.43	0.44
Cuidados de la salud	39 (65)	71(60)			
Número de días de Hospitalización					
Menor a 7 días	36 (60)	71(40)	0.32	0.14 – 0.74	0.008
Mayor de 7 días	24 (40)	49 (40)			
Estado Vital de Egreso - Mortalidad					
Vivo	36 (60)	92 (77)	2.1	1.12 – 4.2	0.02
Muerto	24 (40)	28(23)			

SAMR: *Staphylococcus Aureus* Meticilino Resistente, **SAMS:** *Staphylococcus Aureus* Meticilino Sensible **OR**, Odds Ratio, **IC**, intervalo de confianza

En la tabla anterior podemos ver los OR crudos de las posibles variables explicativas, al ser crudos o no ajustados pueden estar permeados por potenciales variables de confusión, el análisis bivariado permitió identificar potenciales variables a ser incluidas en el análisis multivariado, en la tabla de contingencia se encontró que: la edad es un factor que no cuenta con significancia estadística a pesar que el OR : 0.69 IC (0.37 – 1.29) p. 0.24 - tampoco hay una relación significativa ligada al sexo presentando una entre hombres y mujeres. OR: 1.19 IC (0.62 – 2.27) El análisis de enfermedad crónica, o no tenerla se presenta con un posible factor de riesgo, pero carece de significancia estadística, de igual manera con la enfermedad quirúrgica.

Los pacientes con dispositivos, si presentan una asociación importante, con un factor de riesgo 3.03 veces más de presentar bacteriemia para SAMR con un OR 4.03 (1.15-14.10) P 0.02.

Los pacientes con antecedente de exposición antibiótica previa presentan una oportunidad significativa de 4.3 veces más de presentar bacteriemia para SARM con un OR 5.33 (2.03 – 13.9) P 0.001. La asociación de antecedente de hospitalización, así como los días de hospitalización están relacionados como un factor de riesgo para la bacteriemia por SARM, aquellos pacientes previamente hospitalizados, tienen la 110% mayor probabilidad de presentar bacteriemia con un OR: 2.1 IC (1.11 – 3.94) P 0.02. En lo referente a los días de hospitalización, se encontró que los pacientes con hospitalización menor a dos días presentan 70% menos

posibilidad de desarrollar bacteriemia por SARM OR 0.32 IC (0.14 – 0.74)

P: 0.008. Las variables que se tomaron en cuenta para la creación de tablas de contingencia no se las encontraron con significancia estadística.

El análisis de estado vital al egreso del paciente mostró que los pacientes con hemocultivo positivo para SAMR 110% mayor probabilidad más de morir OR 2.1 IC: (1.12 – 4.2) *P* 0.02

Tabla N°7 Modelo 1 Análisis Multivariado de los Factores Asociados a Bacteriemia por *Staphylococcus Aureus* en pacientes adultos del Hospital Universitario San José, Popayán, Cauca, 2015 al 2023.

Variable	OR	IC 95%	p
Edad	0.77	0.39 - 1.50	0.455
Sexo	0.79	0.38 - 1.65	0.545
Dispositivo	3.7	1.01 - 13.7	0.048
Antecedente Expo Antibiótica	4.7	1.68 - 13.1	0.003
Antecedente Hospitalización	1.75	0.90 - 3.4	0.098
Constante	0.14	0.02 - .70	0.017

OR, Odds Ratio, IC, intervalo de confianza

Prueba de Bondad del Ajuste para el Modelo Propuesto

Número de observaciones	179
Número de grupos	9
Hosmer-Lemeshow chi2 (7)	4.02
Prob > chi2	0.77

En el modelo uno multivariado se realiza se realiza la corrección de la regresión logística encontrando el antecedente de exposición antibiótica presenta la oportunidad de 3.7 veces más de presentar bacteriemia por SAMR con IC 95% (1.68 – 13.1) P 0.003, de igual manera se encontró que el antecedente de hospitalización presenta 75% más la oportunidad de tener bacteriemia por SAMR con IC 95% (0.9 – 3.4) P 0.098. Se realizó prueba de Hosmer Lemeshow = 4.02

Tabla N°8 Modelo 2 Análisis Multivariado con los días de hospitalización Bacteriemia por *Staphylococcus Aureus* en pacientes adultos del Hospital Universitario San José, Popayán, Cauca, 2015 al 2023.

Variable	OR	IC 95%	p
Edad	0.67	0.33 - 1.34	0.25
Sexo	0.75	0.35 - 1.58	0.45
Dispositivo	3.34	0.90 - 12	0.07
Antecedente Expo Antibiótica	4.27	1.49 - 12	0.007
Antecedente Hospitalización	2.06	1.02 - 4.1	0.042
menor a 7 días	0.28	0.11 – 0.72	0.008
mayor a 7 días	0.53	0.23 – 1.21	0.13
Constante	0.32	0.58 - 1.82	0.2

OR, Odds Ratio, IC, Intervalo de confianza

Prueba de Bondad del Ajuste para el Modelo Propuesto

Número de observaciones	179
Número de grupos	10
Hosmer-Lemeshow chi2 (8)	8.04
Prob > chi2	0.42

En el modelo dos multivariado se realiza se realiza la corrección de la regresión logística sumando los días de hospitalización como factor de riesgo asociado a bacteriemia por SAMR con significancia estadística encontrando que los pacientes con hospitalización entre 2 a 7 días 30% de presentar bacteriemia por SAMR con IC 95% (0.11– 0.72) P 0.008, Se realizó prueba de Hosmer Lemeshow = 8

10- DIAGNÓSTICO DEL MODELO

La evaluación del modelo se hizo con el estadístico de Hosmer-Lemeshow

Tabla N°9. Frecuencias observadas y esperadas según deciles para el Modelo 1 Factores de Riesgo Asociados a Bacteriemia por *Staphylococcus Aureus* en pacientes adultos del Hospital Universitario San José, Popayán, Cauca, 2015 al 2023.

Decil		Bacteriemia por <i>Staphylococcus Aureus</i> MODELO 1				Total
	Probab	SARM		SASM		
		Observado	Esperado	Observado	Esperado	
1	0.13	2	2.0	18	18.0	20
2	0.20	5	4.1	15	15.9	20
3	0.24	3	5.0	17	15.0	20
5	0.29	13	10.7	24	26.3	37
6	0.36	9	9.3	17	16.7	26
7	0.37	5	5.3	9	8.7	14
8	0.42	8	8.6	12	11.4	20
9	0.61	2	3.4	4	2.6	6
10	0.78	13	11.6	3	4.4	16

Tabla N°10. Frecuencias observadas y esperadas según deciles para el Modelo 2 Factores de Riesgo Asociados a Bacteriemia por *Staphylococcus Aureus* en pacientes adultos del Hospital Universitario San José, Popayán, Cauca, 2015 al 2023.

		Bacteriemia por <i>Staphylococcus Aureus</i> MODELO 2				Total
		SARM		SASM		
	Prob	Observado	Esperado	Observado	Esperado	
1	0.12	0	1.4	18	16.6	18
2	0.19	6	4.9	22	23.1	28
3	0.22	2	3.7	15	13.3	17
4	0.25	4	2.5	6	7.5	10
5	0.30	11	7.9	16	19.1	27
6	0.32	4	3.6	7	7.4	11
7	0.37	3	5.6	12	9.4	15
8	0.47	9	8.8	11	11.2	20
9	0.62	9	9.9	8	7.1	17
10	0.87	12	11.7	4	4.3	16

Al evaluar el modelo se encontró el HL $X^2 = 4.02$ (gl, 7; $P = 0.77$) el área bajo la curva se encontró que el modelo final tuvo un área bajo la curva del 68 % IC 95% (0.40 – 0.84) la sensibilidad del modelo fue del 22.33 %, especificidad del 94.12 %, el modelo final clasifica correctamente a los casos en un 70.39 %. Grafica

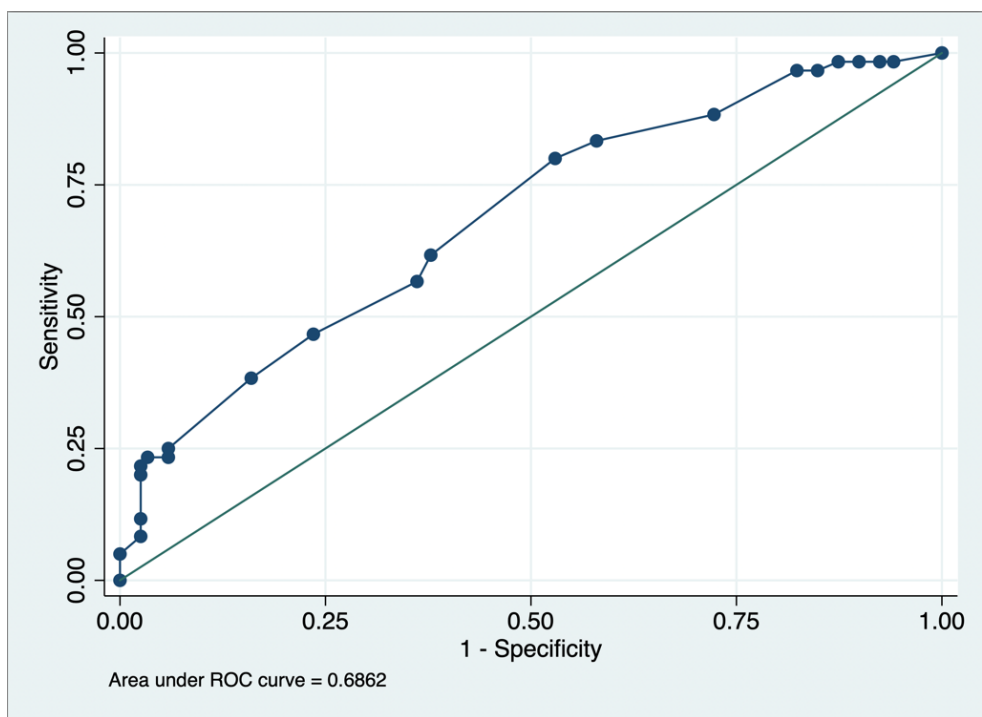


Gráfico 4 – Curva ROC muestra la Sensibilidad / Especificidad y área bajo la curva – fuente estudio.

11- COLINEALIDAD

Variable	VIF	1/ VIF
Exposición antibiótica	1.11	0.89
Sexo	1.08	0.92
Hospitalización previa	1.04	0.96
Utilización Dispositivo	1.03	0.96
Edad	1.02	0.98
Días de Hospitalización	1.00	0.99
Promedio VIF	1.05	

Dados los valores evidenciados mediante el Software Stata se concluye en este valor tanto los valores promedio como en los individuales que no hay Colinealidad en el modelo.

12. DISCUSIÓN

Las infecciones por *Staphylococcus aureus* son de gran importancia para el país, representado un reto clínico, considerado un problema de salud pública y con escasos de datos locales. La presente investigación tiene como objetivo principal determinar la asociación de factores asociados a la bacteriemia intrahospitalaria causada por *Staphylococcus aureus* en la población adulta, encontrando que los pacientes con bacteriemia por SAMR tienen mayor riesgo de mortalidad (11), en la presente investigación se documentó una oportunidad la oportunidad de 110% m mayor probabilidad de morir de morir OR 2.1 IC 95%: (1.12 – 4.2) $P = 0.02$.

La principal asociación a los factores que predisponen a la presencia de bacteriemia por *Staphylococcus aureus* son los asociados a la pérdida de barrera naturales como la piel, la utilización de dispositivos y la exposición antibiótica previa sumado a la colonización, en la presente investigación se asoció de forma significativa con un IC 95% 1.15-14.10 y un valor de $P = 0.02$. La piel y los tejidos blandos como el principal origen infeccioso más frecuente para esta institución con un 44.4%, hallazgos similares a estudio de Reyes (7) (56). También se documentó la asociación significativa con los factores como: la exposición antibiótica previa con un IC 95% (2.038-13.95) y un valor de $P = 0.001$, hospitalizaciones previas con un IC 95%. 1.11 – 3.94, estableciendo la oportunidad de contraer infección por SAMR dos a tres veces más que aquellos que no presentan este factor.

La literatura ha si contundente con los factores asociados a los cuidados de la salud, el estudio SENTRY, y estudios colombianos (10) (11) (12) dejan claro que los días de hospitalización son un factor de riesgo asociado al desarrollo de Bacteriemia por SMR. La hospitalización de paciente con una estancia menor a 48 horas, con infección probable de origen comunitario presentaron un 70% menos probable de tener infección por SAMRS con un IC 95% (0.14 – 0.74) $p = 0.008$, de igual manera un mayor riesgo si la hospitalización es superior a 7 días, aunque este último resultado es tendencia en esta investigación no fue significativa. (7), (10)

En la descripción general de la población en estudio hay mayor número de hombres adultos mayores de 65 años que las personas con bacteriemia por SAMR 67 pacientes En los pacientes adultos, que presentan varias comorbilidades pero sobre todo han sido expuestos a tratamiento médicos que incluyen terapias inmunosupresoras, ya sea por tratamientos de quimioterapia, o tratamientos de inmunomodulación lleva a que bacterias saprofíticas y en la que el ser humano es portador como el *Staphylococcus aureus* presente este como uno de los factores más importantes para desarrollar bacteriemia, (7) también incluyen la utilización de dispositivos en el presente estudio los factores de riesgo asociados a la adquisición del SARM , en el estudio no se encontró una asociación significativa por sexo, ni edad, sin embargo estudios mundiales establecen estas variables como factores de riesgo.

Durante el período de estudio. La población en su gran mayoría hombres son atendidos en el HUSJ como hospital pertenecen al régimen subsidiado al 98% de la población en estudio. La edad no presentó una asociación estadísticamente significativa, sin embargo los pacientes con SAMS, fueron en promedio con mayor edad y menor desviación estándar en la bacteriemia por SAMR, se destaca principalmente las patologías asociadas a dispositivos, donde se analizó las 10 enfermedades más prevalentes encontrando en primer lugar las enfermedades cardiovasculares donde la más representativa fue la Insuficiencia Renal con requerimiento de soporte de diálisis, representando un 40% de la población con respecto a SAMRS, para evaluar la asociación de ERC con TRR, sin embargo el valor de P no fue significativo para el análisis del modelo multivariado, También se registraron patologías que afectan el sistema inmune como son los pacientes con cáncer, LES, AR que si bien no tuvieron una asociación con significancia estadística, son descritas como factores de riesgo que ameritan estudiarse siempre por el impacto que representan en el sistema inmunológico (14). Más de la mitad de la población presentó patología quirúrgica con un 70% y exposición antibiótica previa solo el 12% del total de la población. En comparación con lo observado en otros es mayor, menor o igual. Y cómo se relaciona con tipo de población atendida en el Hospital.

El mayor número de pacientes se les tomó el hemocultivo en el servicio de urgencias, un hallazgo que no fue representativo en el momento de analizar la asociación con el lugar de estancia hospitalaria, el 48.3% de pacientes se tomaron en urgencias, el 28,3% en hospitalización y solo el 23,4% de los hemocultivos con

SAMR se tomaron en UCI, estos valores probable se deba a la limitación de camas en UCI que para el año 2015 solo se contaban con 15 camas para cuidado intensivo, este número que ha aumentado de forma progresiva en estos últimos 8 años, llegando a 45 camas para el presente año 2023.

La bacteriemia por *Staphylococcus Aureus* es similar al registro nacional que van del 26 al 30%, y lo observado en América Latina (5)(8), en lo observado ya en grupos puntuales cuando la primo infección o infección fuente se encuentra en la piel o tejidos blandos tiene el doble de oportunidad de bacteriemia por SAMR.

Los factores de riesgo para SAMR, para el presente trabajo de investigación, tiene una correlación directa con lo publicado tanto en la literatura mundial y nacional, para este estudio donde se evaluó el modelo estadístico encontrado en la curva ROC un área bajo la curva de 68%, IC 95% (0.40 – 0.84) con una sensibilidad de 23,33 y una especificidad de 94,12, el modelo clasifica correctamente el 70,39% de los casos.

Los factores más relevantes en el estudio que mostraron significancia estadística fueron la utilización de dispositivos para los cuales los asociados a los utilizados en enfermedad renal crónica son los más frecuentes, documentados las oportunidades de 3.03 veces más de tener bacteriemia por SAMR, también la exposición antibiótica previa con una oportunidad de 4.33 veces más de bacteriemia y el antecedente de hospitalización. El número de días de hospitalización si este es menor a 7 días, tiene la probabilidad de 68% menos de tener bacteriemia por SAMR., estos resultados similares a los reportados en estudios de EE. UU.

Limitaciones y fortalezas

El presente estudio presenta limitaciones dada el carácter observacional. Uno de los confusores puede ser los pacientes portadores en la dificultad del diseño y el tipo de registro, para realizar un análisis más detallado con factores de riesgo puntuales como son: pacientes portadores de SAMR nasal, o la técnica del cuidado de dispositivos y/o materiales sin embargo los riesgos asociados a la adquisición de SAMR son similares a los publicados en la literatura.

El estudio no incluyó análisis moleculares para confirmar las características de los hemocultivos con aislamiento para SARM, ya que los hemocultivos aislados no se almacenaron para su posterior caracterización. Sin embargo, el estudio utilizó un control comparable con el caso dado que correspondió caso con bacteriemia por *Staphylococcus aureus* meticilino-sensible.

La naturaleza de este estudio fue retrospectiva y a pesar de las limitaciones planteadas anteriormente, en este estudio se realizó un análisis de los datos mediante pruebas estadísticas que generaron dos modelos de asociación que se evaluaron mediante pruebas de correlación, pruebas de bondad del ajuste, diagnóstico de este y colinealidad permitiendo uso eficiente de la totalidad de la información para determinar factores asociados a la bacteriemia por SAMR en población adulta.

13 CONCLUSIONES

La infección por *Staphylococcus Aureus* cobra gran importancia en el medio hospitalario Caucano, y el sur occidente del país. El presente estudio es el primero bajo el diseño caso control en una enfermedad infecciosa de alto interés realizado en la ESE Hospital Universitario San José de la ciudad de Popayán, institución hospitalaria de carácter público municipal que brinda los servicios departamentales y es centro de referencia para los departamentos del sur del país como son el Huila, Nariño y Putumayo.

En el análisis de este estudio la bacteriemia por SARM, se presenta en pacientes adultos mayores de 65 años, en el presente estudio fueron 89 pacientes (50%), en su mayoría con antecedentes quirúrgicos 67,8%, quienes presentaron factores de riesgo descritos ampliamente en la literatura no se encontró efecto de riesgo significativo, sin embargo los resultados en factores como: exposición antibiótica previa, la utilización de dispositivos y el antecedente de hospitalización entendiendo como aquellos pacientes con ambientes asociados a los cuidados de la salud mostraron significancia estadística, lo cual permitió realizar dos modelos con análisis estadístico y verificar el grado de asociación con la bacteriemia por SARM. La resolución temprana de la enfermedad por la que se hospitaliza un paciente no solo trae beneficios en el gasto hospitalario, también se ha catalogado como un factor protector, para bacteriemia por SARM, en especial cuando esta es menor a 7

días. En el presente estudio que la probabilidad de tener bacteriemia por SARM disminuye en un 68%, si la hospitalización es menor a 7 días, un resultado significativamente estadístico.

Los pacientes con bacteriemia por SARM tiene mayor riesgo de mortalidad, 110% más probable que aquellos pacientes con SASM, (52 pacientes de 180) con características asociadas como la edad, especialmente los mayores de 65 años, en el presente estudio fueron 33 pacientes los del este grupo poblacional correspondiente a un 63% del total de pacientes que fallecieron, de igual manera se encontró un mayor porcentaje en paciente con antecedentes de dispositivos 98% , hospitalización previa 54% y exposición antibiótica previa 88% .

El presente estudio aporta resultados de los pacientes con mayor probabilidad de presentar bacteriemia por SARM, mediante la identificación de factores que en su mayoría son modificables como la exposición antibiótica que debe ser guiada ojalá mediante programas PROA y de utilización racional de antibióticos permita disminuir la exposición antibiótica, y ojalá poder realizar una resolución temprana de la enfermedad para acortar la exposición a los cuidados de la salud. Los pacientes con mayor comorbilidad y en especial con enfermedad quirúrgica se debe realizar una mayor vigilancia en especial, el cuidado de la piel, como también de las heridas quirúrgicas y las zonas de presión, siendo esta la puerta principal para adquirir la bacteriemia por SARM, se debe implementar y mejorar de prevención institucional de estos eventos.

La investigación realizada aporta al perfil epidemiológico local e institucional, genera datos propios para tomar medias desde el momento del diagnóstico, permitiendo la identificación temprana de los factores asociados a SARM y un tratamiento temprano de los pacientes con factores de riesgo generando un impacto tanto en los costos en la atención hospitalaria como en el desenlace de mortalidad asociada a esta infección en el torrente sanguíneo.

14 IMPLICACIONES PARA LA SALUD PÚBLICA

Finalmente, y para poner en contexto las alcances que la presente investigación tiene, debemos enfatizar que la infección por *Staphylococcus aureus* no distingue edad, el ser humano es el principal reservorio y lo constituye en un potencial problema de salud pública, por lo que todos los esfuerzos que se realicen para su entendimiento son justificados, sus implicaciones no son solo de índole económico, sino que también tienen un gran costo en la atención hospitalaria.

Los factores biológicos y de mayor morbilidad generan un impacto en salud pública, factores que se deben evaluar de forma local están la vigilancia de pacientes remitidos con exposición antibiótica previa o que han recibido tratamiento en casa, se debe abordar de forma integral el cuidado de la piel como principal barrera contra la infección *del Staphylococcus aureus*.

Los programas PROA al igual que el conocimiento del perfil epidemiológico local, e institucional son las mejores herramientas para el análisis de cada centro hospitalario, la evaluación de factores de riesgo individual impactan en factores que como lo hemos documentado no todos los factores son fáciles de prevenir, por lo tanto el presente estudio da a conocer las asociación de factores que se pueden intervenir para

generar una atención en salud, humana y segura acorde a los estándares de acreditación a los que se debe llegar como prestadores de un servicio que mejora el pronóstico y la calidad de vida, ayudando a regular el gasto, finito de nuestro sistema de salud nacional.

15. BIBLIOGRAFÍA

1- Pinzón, Alfredo Bacteriemia Acta Médica Colombiana, vol. 40, núm. 1, enero-marzo, 2015, p. 70 Asociación Colombiana de Medicina Interna Bogotá, Colombia

2.- Rosenthal V D. Central line-associated bloodstream infections in limited-resource countries: A review of the literature. Clin Infect Dis 2009; 49 (12): 1899-907.

3-Corey GR. Staphylococcus aureus bloodstream infections: definitions and treatment. Clin Infect Dis. 2009; 48 Suppl 4: S254-259.

4.- De La Rosa G, León AL, Jaimes F. Epidemiología y pronóstico de pacientes con infección del torrente sanguíneo en 10 hospitales de Colombia. Rev Chil Infectol. 2016 Apr 1;33(2):141–9.

5.- Jiménez JN, Ocampo AM, Vanegas JM, Rodriguez EA, Mediavilla JR, Chen L, et al. A comparison of methicillin-resistant and methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* reveals no clinical and epidemiological but molecular differences. Int J Med Microbiol. 2013; 303(2):76-83.

6.- Molina FJ, Díaz CA, Barrera L, de la Rosa G, Dennis R, Dueñas C, et al. [Microbiological profile of infections in the Intensive Care Units of Colombia (EPISEPSIS Colombia)]. Med Intensiva. 2011; 35(2):75-83.

7.- Reyes J, Rincon S, Diaz L, Panesso D, Contreras GA, Zurita J, et al. Dissemination of MethicillinResistant Staphylococcus aureus (MRSA), USA300 Sequence Type 8 Lineage in Latin-America. Clin Infect Dis. 2009; 49(12):1861-1867.

8.- Garza-González E, Dowzicky MJ. Changes in Staphylococcus aureus susceptibility across Latin America between 2004 and 2010. Braz J Infect Dis. 2013; 17(1):13-19.

9.- Gales AC, Jones RN, Andrade SS, Pereira AS, Sader HS. In vitro activity of tigecycline, a new glycylcycline, tested against 1,326 clinical bacterial strains isolated from Latin America. Braz J Infect Dis. 2005; 9(5):348-356.

10.-Cortes JA, Leal AL, Montañez AM, Buitrago G, Castillo JS, Guzman L, et al. Frequency of microorganisms isolated in patients with bacteremia in intensive care units in Colombia and their resistance profiles. Braz J Infect Dis. 2013; 17(3):346-352

11.- Castillo JS, Leal AL, Cortes JA, Alvarez CA, Sanchez R, Buitrago G, et al. Mortality among critically ill patients with methicillin-resistant Staphylococcus aureus bacteremia: a multicenter cohort study in Colombia. Rev Panam Salud Pública. 2012; 32(5):343-350.

12.- Barrero, Liliana I.; Castillo, Juan S.; Leal, Aura L.; Sánchez, Ricardo; Cortés, Jorge A.; Álvarez, Carlos A.; González, Andrés L.; GREBO Impacto económico de la resistencia a la meticilina en pacientes con bacteriemia por Staphylococcus

aureus en hospitales de Bogotá Biomédica, vol. 34, núm. 3, septiembre, 2014, pp. 345-353 Instituto Nacional de Salud Bogotá, Colombia.

13.- Náder, Natalie; Medina, Ramón Iván; Pescador, Luz Ángela; Mantilla, Barbarita María; Bravo, Juan Sebastián; Gómez, Carlos Hernando Caracterización de los pacientes con bacteriemia por *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina en un hospital militar de alta complejidad Biomédica, vol. 39, núm.1,2019I Instituto Nacional de Salud Disponible en:h <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=84359814008> DOI: 10.7705/biomedica.v39i2.4072.

14.-David MZ, Daum RS. Community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: epidemiology and clinical consequences of an emerging epidemic. Clin Microbiol Rev. 2010; 23(3):616-687.

15.-Naber CK, Baddour LM, Giamarellos-Bourboulis EJ, Gould IM, Herrmann M, Hoen B, et al. Clinical consensus conference: survey on Gram-positive bloodstream infections with a focus on *Staphylococcus aureus*. Clin Infect Dis. 2009; 48 Suppl 4: S260-270.

16.-Arroyave Rivera, Sergio; Atehortúa Barragán, Daniel; Jaimes Barragán, Fabian Actualización en Bacteriemia por *Staphylococcus Aureus* Medicina U.P.B., vol. 33, núm. 1, enero-junio, 2014, pp. 48-55 Universidad Pontificia Bolivariana Medellín, Colombia.

17.- Pittet D, Tarara D, Wenzel R P. Nosocomial bloodstream infection in critically ill patients. JAMA 1994; 271 (20): 1598-601.

18- Bouza E, Pérez-Molina J, Muñoz P. Cooperative Group of the European Study Group on Nosocomial I. Report of ESGNI-001 and ESGNI-002 studies. Bloodstream infections in Europe. Clin Microbiol Infect 1999; 5: 2s1-2s12.

19 - Reddy E A, Shaw A V, Crump J A. Community-acquired bloodstream infections in Africa: a systematic review and meta-analysis. Lancet Infect Dis 2010; 10 (6): 417-32.

20 - Goto M, Al-Hasan M N. Overall burden of bloodstream infection and nosocomial bloodstream infection in North America and Europe. Clin Microbiol Infect 2013; 19 (6): 501-9.

21 - Šuljagić V, Čobeljić M, Janković S, Mirović V, Marković-Denić L, Romić P, et al. Nosocomial bloodstream infections in ICU and non-ICU patients. Am J infect Control 2005; 33 (6): 333-40.

22 Rehm SJ, Tice A. Staphylococcus aureus: Methicillin-susceptible S. aureus to methicillin-resistant S. aureus and vancomycin-resistant S. aureus. Clin Infect Dis. 2010; 51 Suppl 2: S176-182.

23.- Al-Rawajfah O M, Stetzer F, Hewitt J B. Incidence of and risk factors for nosocomial bloodstream infections in adults in the United States, 2003. Infect Control Hosp Epidemiol 2009; 30 (11): 1036-44.

24- Cervera C, Almela M, Martínez-Martínez JA, Moreno A, Miró JM. Risk factors and management of Gram-positive bacteraemia. *Int J Antimicrob Agents*. 2009; 34 Suppl 4: S26-30.

25.- Wisplinghoff H, Bischoff T, Tallent S M, Seifert H, Wenzel R P, Edmond M B. Nosocomial bloodstream infections in US hospitals: Analysis of 24,179 cases from a prospective nationwide surveillance study. *Clin Infect Dis* 2004; 39 (3): 309-17.

26- Bunchorntavakul C, Chamroonkul N, Chavalitdhamrong D. Bacterial infections in cirrhosis: A critical review and practical guidance. *World J Hepatol*. 2016;8(6):307–21

27 Opota O, Croxatto A, Prod'hom G, Greub G. Blood culture-based diagnosis of bacteraemia: State of the art. *Clin Microbiol Infect*. Elsevier Ltd; 2015;21(4):313–22

28 Bartoletti M, Giannella M, Lewis RE, Viale P. Bloodstream infections in patients with liver cirrhosis. *Virulence*. 2016;5594(May):00–00.

29 Gradel KO, Schonheyder HC, Arpi M, Knudsen JD, Ostergaard C, Sogaard M. The Danish Collaborative Bacteraemia Network (DACOBAN) database. Vol. 6, *Clinical Epidemiology*. 2014. p. 301–8.

30 Esparza CI, Sanz ER, Diaz C, Casasola G. Si fiebre, ¿hemocultivos?. *Rev Clin Española*. 2010;210(11):559–66.

31 Sabatier C, Peredo R, Vallés J. Bacteriemia en el paciente crítico. *Med Intensiva*. 2009;33(7):336–45.

32 Palraj R, Knoll BM, Baddour LM. 83 - Endocarditis sobre válvula protésica. Mandell, Douglas y Bennett. *Enfermedades infecciosas. Principios y práctica*. Elsevier España, S.L.U.; 1071-1083 p.

33 Lamy B, Dargère S, Arendrup MC, Parienti J-J, Tattevin P. How to Optimize the Use of Blood Cultures for the Diagnosis of Bloodstream Infections? A State-of-the Art. *Front Microbiol*. 2016;7(May):1–13.

34 Charalambous C, Swoboda SM, Dick J, Perl T, Lipsett PA. Risk factors and clinical impact of central line infections in the surgical intensive care unit. *Arch surg*, 1998 Nov; 133 (11): 1241-6.

35 C. Macía-Rodríguez, V. Alende-Castro, L. Vazquez-Ledo, I. Novo Veleiro, A. González-Quintela Skin and soft-tissue infections: factors associated with mortality and re-admissions *Enferm Infecc Microbiol Clín*, 35 (February (2)) (2017), pp. 76-81

36 Clark-Christoff N, Watters VA, Sparks W, Snyder P, Grant JP. Use of triple lumen subclavian catheters for administration of total parenteral nutrition, *J Parenter Enteral Nutr* 1992;16: 403-7.

37 Dezfulian C, Lavelle J, Nallamothu BK, Kaufman SR, Saint S. Rates of infection for single-lumen versus multilumen central venous catheters: a meta-analysis.

Department of Internal Medicine, University of Michigan, Ann Arbor, USA. Crit Care Med. 2003 Sep; 31 (9): 2385-90.

38 Templeton A, Schlegel M, Fleisch F, Rettenmund G, Schöbi B, Henz S, Eich G. Multilumen central venous catheters increase risk for catheter-related bloodstream infection: prospective surveillance study. Infection. 2008 Aug; 36 (4): 322-7.

39 Moro ML, Vigano EF, Cozzi Lepro A. risk factors for central venous catheterrelated infections in surgical and intensive care units. The Central Venous CatheterRelated Infection Study Group. Infection Control Hosp Epidemiol. 1994 Apr; 15 (4 Pt 1): 253-264.

40 Pimiento S, et al. Control de la cateterización venosas central en la Fundación Santa Fe de Bogotá 1991-1999. Comunicación interna Noviembre 1999.

41. Pimiento S, Escallón J, Celis E, Navarro MC, Holguin F. Accesos venosos centrales en pacientes con trauma múltiple. Panam J Trauma 1995; 6: 26-33.

42 Sheth Nk, Franson TR, Rose HD, Buckmire FL, Cooper JA, Sohnle PG.

Colonization of bacteria in polyvinyl chlor and Teflon intravascular catheters in hospitalized patients. J Clin Microbiol 1983; 18:1061—3.

43Maki DG, Ringer M. Evaluation of dressing regimens for prevention of infection with peripheral intravenous catheter gauze, a transparent polyurethane dressing, and an iodophor-transparent dressing. JAMA 1987; 258:2396—403.

44 Maki DG, Ringer M. Risk factors for infusion-related phlebitis with small peripheral venous catheters: a randomized controlled trial. *Ann Intern Med* 1991; 114: 845—54.

45 Bernhard Walder, MD; Didier Pittet, MD, MSc; Martin R, MD, Dphil. Prevention of Bloodstream Infection with central venous catheters treated with anti-infective agents depends on catheter type and insertion time: evidence from a meta-analysis. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2002; 23: 748-756.

46 Logghe C, Van Ossel C, DHoore W, Ezzedine H, Wauters G, Haxhe JJ. Evaluation of chlorhexidine and silver-sulfadiazine impregnated central venous catheters for the prevention of bloodstream infection in leukaemic patient: a randomized controlled trial. *J Hosp Infect* 1997; 37:145-156.

47CDC. National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) System report, data summary from January 1990—May 19. lissued June 1999. *Am J Infect Control* 1999; 27: 520—32.

48 Maki DG, Stolz SM, Wheeler S, Mermel LA. Prevention of central venous catheterrelated bloodstream infection by use of an antiseptic-impregnated catheter: a randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 1997; 127: 257-266.

49Nicholas A. Turner¹, Batu K. Sharma-Kuinkel¹, NATURE REVIEWS Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: an overview of basic and clinical research Nicholas A. Turner¹, <https://doi.org/10.1038/s41579-018-0147-4>

50McKee R, Dunsmuir R, Whitby M, Garden OJ. Does antibiotic prophylaxis at time of catheter insertion reduce the incidence of cathere-related sepsis in intravenous nutrition? *Hosp Infect* 1985; 6: 419—25.

51 Ranson MR, Oppenheim BA, Jackson A, Kamthan AG, Scarffe JH. Double-blind placebo-controlled study of vancomycin prophylaxis for central venous catheter insertion in cancer patients. *J Hosp Infec* 1990; 15: 95—102

52 Thwaites GE, Edgeworth JD, Gkrania-Klotsas E, Kirby A, Tilley R, Török ME, et al. Clinical management of *Staphylococcus aureus* bacteraemia. *Lancet Infect Dis*. 2011; 11(3):208-222.

53 Ljungman P, Hagglund H, Bjorkstrand B, Ionnqvist B, Ringden O. preoperative teicoplanin for prevention of gram-positive infections in neutropenic patients with indwelling central venous catheters: a randomized, controlled study. *Support Care Cancer* 1997; 5: 485--8.

54 Lodise TP, McKinnon PS, Swiderski L, Rybak MJ. Outcomes analysis of delayed antibiotic treatment for hospital-acquired *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Clin Infect Dis*. 2003; 36(11):1418-1423.

55 Chaves F, García-Martínez J, de Miguel S, Sanz F, Otero JR. Epidemiology and clonality of methicillin-resistant and methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* causing bacteremia in a tertiary-care hospital in Spain. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2005; 26(2):150-156.

56 Hidalgo, Marylin; Reyes, Jinnethe; Cárdenas, Ana María; Díaz, Lorena; Rincón, Sandra; Vanegas, Natasha; Díaz, Paula Lucía; Castañeda, Elizabeth; Arias, César A. Perfiles de resistencia a fluoroquinolonas en aislamientos clínicos de cocos Gram positivos provenientes de hospitales colombianos, 1994-2004 Biomédica, vol. 28, núm. 3, septiembre, 2008, p. 460 Instituto Nacional de Salud Bogotá, Colombia

57 Cohen B, Larson EL, Stone PW, Neidell M, Glied SA. Factors associated with variation in estimates of the cost of resistant infections. Med Care. 2010;48:767-75. [http:// dx.doi.org/10.1097/MLR.0b013e3181e358b9](http://dx.doi.org/10.1097/MLR.0b013e3181e358b9)

58 Saginur R, Suh KN. Staphylococcus aureus bacteraemia of unknown primary source: where do we stand? Int J Antimicrob Agents. 2008; 32 Suppl 1: S21-25.

59 Portillo BC, Moreno JE, Yomayusa N, Alvarez CA, Cardozo BEC, Pérez JAE, et al. Molecular epidemiology, and characterization of virulence genes of community-acquired and hospitalacquired methicillin-resistant Staphylococcus aureus isolates in Colombia. Int J Infect Dis. 2013; 17(9):e744-749.

60 Jakub M Kwiecinski, Alexander R Horswill, Staphylococcus aureus bloodstream infections: pathogenesis and regulatory mechanisms, Current Opinion in Microbiology, Volume 53, 2020, Pages 51-60, ISSN 1369-5274, <https://doi.org/10.1016/j.mib.2020.02.005>.

61 Vesga O, Toro JM. Sepsis por *Staphylococcus aureus*. *Acta Med Colomb*. 1994; 19:116-24.

62 Cosgrove S. The relationship between antimicrobial resistance and patient outcomes: Mortality, length of hospital stay, and health care costs. *Clin Infect Dis*. 2006;42:S82-9. <http://dx.doi.org/10.1086/499406>

63 Friedman ND, Kaye KS, Stout JE, McGarry SA, Trivette SL, Briggs JP, et al. Health care--associated bloodstream infections in adults: a reason to change the accepted definition of community-acquired infections. *Ann Intern Med*. 2002; 137(10):791-197.

64 Shorr AF, Tabak YP, Killian AD, Gupta V, Liu LZ, Kollef MH. Healthcare-associated bloodstream infection: A distinct entity? Insights from a large U.S. database. *Crit Care Med*. 2006; 34(10):2588-2595.

65 Siegman-Igra Y, Fourer B, Orni-Wasserlauf R, Golan Y, Noy A, Schwartz D, et al. Reappraisal of community-acquired bacteremia: a proposal of a new classification for the spectrum of acquisition of bacteremia. *Clin Infect Dis*. 2002; 34(11):1431-1439.

66 Graffunder EM, Venezia RA. Risk factors associated with nosocomial methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) infection including previous use of antimicrobials. *J Antimicrob Chemother*. 2002 Jun;49(6):999-1005. doi: 10.1093/jac/dkf009. PMID: 12039892.

67 Ernst EJ, et al. Importance of control group selection for evaluating antimicrobial use as a risk factor for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteraemia. *Infection Control & Hospital Epidemiology* 2005; **26**: 634–637.

68 Bakowski E, et al. Risk factors for bacteraemia and predictors of mortality of patients with bloodstream infection with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *American Journal of Infectious Diseases* 2008; **4**: 174–178

69 Pogorzelska-Maziarz M, Furuya EY, Larson EL. Risk factors for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteraemia differ depending on the control group chosen. *Epidemiol Infect.* 2013 Nov;141(11):2376-83. doi: 10.1017/S0950268813000174. Epub 2013 Feb 21. PMID: 23425708; PMCID: PMC4065413.

70 Davis JS, Sud A, O'Sullivan MV, Robinson JO, Ferguson PE, Foo H, van Hal SJ, Ralph AP, Howden BP, Binks PM, Kirby A, Tong SY. Combination Antibiotics for Methicillin Resistant *Staphylococcus aureus* (CAMERA) study group; Australasian Society for Infectious Diseases Clinical Research Network. Combination of vancomycin and beta-lactam therapy for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia: a pilot multicenter randomized controlled trial. *Clin Infect Dis.* 2016;62:173–180

71 Global strategy for containment of antimicrobial resistance. Geneva, World Health Organization, 2001. (http://www.who.int/drugresistance/WHO_Global_Strategy_English.pdf, accessed 3 January 2014)

72 Secretaría Distrital de Salud de Bogotá. Boletín Epidemiológico Distrital de Infecciones asociadas al cuidado de la salud, 2010. Fecha de consulta: 21 de diciembre de 2012. Disponible en: <http://www.saludcapital.gov.co/sitios/VigilanciaSaludPublica/Todo%20IIH/Bolet%C3%ADn%20SIVIBAC%202010.pdf>.

73 Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: Development and validation. *J Chronic Dis.* 1987;40:373-83. [http://dx.doi.org/10.1016/0021-9681\(87\)90171-8](http://dx.doi.org/10.1016/0021-9681(87)90171-8).

74 Craven DE, Kunches LM, Lichtenberg DA, Kollisch NR, Barry MA, Heeren TC, et al. Nosocomial infection and fatality in medical and surgical intensive care unit patients. *Arch Intern Med.* 1988;148:1161-8. <http://dx.doi.org/10.1001/archinte.1988.00380050165024>

75 Fowler VG Jr, Olsen MK, Corey GR, Woods CW, Cabell CH, Reller LB, et al. Clinical identifiers of complicated *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Arch Intern Med.* 2003; 163(17):2066-2072.

76 Park SY, Park K-H, Bang KM, Chong YP, Kim S-H, Lee S-O, et al. Clinical significance, and outcome of polymicrobial *Staphylococcus aureus* bacteremia. *J Infect.* 2012; 65(2):119-127.

77 Tacconelli E, Venkataraman L, de Girolami PC, D'Agata EMC. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteraemia diagnosed at hospital admission: distinguishing between community-acquired versus healthcare-associated strains. *J Antimicrob Chemother.* 2004; 53(3):474-479.

78 Naves KSC, Vaz da Trindade N, Gontijo Filho PP. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bloodstream infection: risk factors and clinical outcome in non-intensive-care units. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2012; 45(2):189-193.

79 Horan, Mary Andrus TC. CDC/NHSN surveillance definition of health care-associated infection and criteria for specific types of infections in the acute care setting. *Am J Infect Control*. 2008;36(November):309

80 Aizen E, Ljubuncic Z, Ljubuncic P, Aizen I PI. Risk factors for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* colonization in a geriatric rehabilitation hospital. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2007;62(10):1152–6.

81 Carnicer-Pont D, Bailey K a, Mason BW, Walker a M, Evans MR, Salmon RL. Risk factors for hospital-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteraemia: a case-control study. *Epidemiol Infect* [Internet]. 2006 Dec [cited 2014 Jun 14];134(6):1167–73. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2870517&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>

82 Abi-Haidar Y, Gupta K, Strymish J, Williams S a, Itani KMF. Factors associated with post-operative conversion to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* positivity or infection in initially MRSA-negative patients. *Surg Infect (Larchmt)* [Internet]. 2011 Dec [cited 2014 Jul 25];12(6):435–42. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22142319>

83 Taylor AR. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections. *Prim Care* [Internet]. Elsevier Inc; 2013 Sep [cited 2014 Apr 30];40(3):637–54. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23958361>

84 Zacharioudakis IM, Zervou FN, Ziakas PD, Mylonakis E. Meta-Analysis of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Colonization and Risk of Infection in Dialysis Patients. *J Am Soc Nephrol* [Internet]. 2014 Mar 20 [cited 2014 May 16];1–11. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24652802>

85 Vidal PM, Trindade P a, Garcia TO, Pacheco RL, Costa SF, Reinert C, et al. Differences between “classical” risk factors for infections caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) and risk factors for nosocomial bloodstream infections caused by multiple clones of the staphylococcal cassette chromosome mec type IV. *Infect Control Hosp Epidemiol* [Internet]. 2009 Feb [cited 2014 May 16];30(2):139–45. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19146463>

86 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* [Internet]. 2011 Feb 1 [cited 2014 Jan 11];52(3):e18–55. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2120891068>

87 Porto JP, Santos RO, Pinto P, Filho G, Ribas RM. Active surveillance to determine the impact of methicillin resistance on mortality in patients with bacteremia and influences of the use of antibiotics on the development of MRSA. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2013;46(December):713–8.

88 Javier Gómez Prevalence of catheter-related haemodialysis infections in Hospital Universitario San Rafael, Bogotá, Colombia, doi: <http://dx.doi.org/10.22265/acnef.5.2.283>