

Factores asociados con la resistencia a meticilina del *S. aureus* causante de bacteremia: estudio de casos y controles emparejado

Arias-Ortíz PM¹, Calderón-Vanegas LP¹, Castillo JS², Moreno J³, Leal AL⁴.

Arias-Ortíz PM¹, Calderón-Vanegas LP¹, Castillo JS^{2,4}, Moreno Montoya J^{1,2}, Leal AL^{3,4}.

¹Universidad del Bosque.

²Instituto para la Evaluación de la Calidad y Atención en Salud -IECAS.

³Grupo para el Control de la Resistencia Bacteriana en Bogotá -GREBO.

⁴Universidad Nacional de Colombia, Facultad de Medicina, Departamento de Microbiología.

Financiación: La base de datos del presente estudio fue consolidada gracias a las subvenciones para investigación del Departamento Administrativo de Ciencia, Tecnología e Innovación – COLCIENCIAS (110140820452–2007) y de la Universidad Nacional de Colombia (DIB-2008 202010011672).

UNIVERSIDAD EL BOSQUE
Departamento Posgrados
Maestría Epidemiología
Bogotá D.C. MAYO 2015

**FACTORES ASOCIADOS CON LA RESISTENCIA A
METICILINA DEL *S. aureus* CAUSANTE DE BACTEREMIA:
ESTUDIO DE CASOS Y CONTROLES EMPAREJADO**

Tesis

Presentado por:
PAOLA MARIANA ARIAS ORTIZ, MD.
LIBIA DEL PILAR CALDERON, MD.
Estudiantes Maestría Epidemiología

Asesor Temático y Metodológico
Juan Sebastián Castillo, MD. MSc. MPH

Asesor Metodológico y Estadístico:
José Moreno, MSc, PhD.

UNIVERSIDAD EL BOSQUE
Departamento Posgrados
Maestría Epidemiología
Bogotá D.C. MAYO 2015

Página de aprobación

Nota de salvedad de Responsabilidad Institucional

“La universidad El Bosque no se hace responsable de los conceptos emitidos por los investigadores en su trabajo; sólo velará por el rigor científico, metodológico y ético del mismo, en aras de la búsqueda de la verdad y la justicia”

Agradecimientos

A los doctores Juan Sebastián Castillo Londoño y José Moreno Montoya por su dedicación, tiempo, experiencia, paciencia e interés con lo cual hicieron posible materializar esta idea.

A nuestros compañeros y amigos de la maestría, por su acompañamiento en estos últimos dos años, cuya presencia nos brindó fuerza en los momentos difíciles.

A nuestras familias por la confianza y apoyo incondicional.

A Juan Camilo cuya compañía, comprensión y entrega fueron fundamentales en el desarrollo de este proyecto

Y principalmente a Dios que es la fuerza que todo lo une.

Además agradecemos a las Instituciones y miembros participantes del grupo GREBO durante la recolección de los datos: Hospital Simón Bolívar E.S.E. (Felipe Zamora), Hospital Universitario San Ignacio (Claudia Linares), Fundación Hospital San Carlos (Jaime Saravia, Yaníz Hernández), Hospital El Tunal E.S.E. (Narda Olarte, Alberto Valderrama), Hospital de Occidente Kennedy (Andrés Almánzar, Carlos Alquichire), Fundación Cardio Infantil (Álvaro Arango, Zenaida Montañez), Hospital Universitario de la Samaritana (Carlos Pérez, Beatriz Cuevas, Nancy Osorio), Hospital Universitario Clínica San Rafael (Carlos Saavedra, Henry Oliveros), Saludcoop Jorge Piñeros Corpas (Henry

Mendoza, Adriana Martínez), Videlmédica (Johana Ávila, Janeth Delgado), Hospital Central de la Policía Nacional (Henry Mendoza, Flor Ángela Cubides), Hospital Santa Clara E.S.E (Ibeth Pernet, Claudia Cuellar), Hospital Universitario Mayor (Sonia Castañeda), Hospital Militar Central, Hospital Universitario Fundación Santafé (Guillermo Prada, Stella Vanegas), Centro Policlínico del Olaya (Catherine Rojas), Universidad Nacional de Colombia (aura Lucia Leal, Carlos Álvarez, Jorge Cortés, Ricardo Sánchez, Liliana Barrero, Andrés González, Giancarlo Buitrago, Sonia Romero, Andrés Meneses, Natalia Sossa, Gustavo Duarte, Julián Fernández, Andrés José Gómez). Les agradecemos por sus aportes técnicos y materiales.

Dedicatoria

Los momentos difíciles forman parte del camino de la vida. Algunas veces los sorteamos fácilmente y otras con gran dificultad, pero siempre encontramos un apoyo que nos brinda la fuerza necesaria y nos recuerda quiénes somos, para así lograr trascender cualquier obstáculo. Tú, Pilar, fuiste en varias oportunidades esa gran fuerza para muchos de nosotros.

Gracias

Guía de contenido

Nota de salvedad de Responsabilidad Institucional	1
Agradecimientos	2
Dedicatoria	4
Guía de contenido	5
Lista de tablas y figuras	10
Abstract	13
Introducción	14
Marco teórico	16
<i>Resistencia Bacteriana del Staphylococcus aureus</i>	16
<i>Staphylococcus aureus y su impacto en los servicios de salud</i>	18
<i>Mecanismo de acción de antimicrobianos</i>	18
• Betalactámicos	18
• Vancomicina	19

- Quinolonas19
- Aminoglucósidos 19

Factores de riesgo del individuo:.....20

- Edad y Sexo20
- Procedimientos quirúrgicos21
- Inmunidad alterada, Enfermedad crónica22
- Uso de antibióticos y dispositivos invasivos.....23

Estudios de casos y controles.....25

- Selección de controles25
- Selección de casos26

Emparejamiento:.....27

Regresión logística.....28

- Definición:28
- Construcción de la regresión logística:28
- Detección de factores de confusión:30
- Ventajas de la Regresión logística:30
- Desventajas de la regresión en los estudios observacionales:.....30

• Regresión logística condicional:	31
Problema de investigación	32
Justificación.....	33
Objetivos	34
<i>Objetivo principal:</i>	34
<i>Objetivos específicos:</i>	34
Propósito.....	35
Metodología	36
<i>Tipo de estudio y diseño general</i>	36
• Diseño y participantes.....	36
• Población	36
• Unidad de análisis y observación: criterios de selección	38
• Hipótesis	39
• Definición operacional de las variables	39
<i>Análisis de datos</i>	41
• Análisis descriptivo:	41

• Análisis bivariado:.....	41
• Análisis multivariado:.....	41
• Prueba de Bondad de ajuste	42
• Programas para análisis de datos	42
Resultados	43
Discusión.....	60
Conclusiones	67
Consideraciones éticas	68
Referencias	69
Anexos.....	76
<i>Anexo 1: Tabla de variables.....</i>	<i>76</i>
<i>Anexo 2: Instituciones participantes</i>	<i>79</i>
<i>Anexo 3. Índice de comorbilidades de Charlson.....</i>	<i>80</i>
<i>Anexo 4: Tipo de inmunosupresión.....</i>	<i>82</i>
<i>Anexo 5: Tipo de antibióticos.....</i>	<i>83</i>
<i>Anexo 6: Tipos de dispositivos</i>	<i>86</i>

<i>Anexo 7: CRF</i>	88
<i>Anexo 8: Cronograma</i>	93
<i>Anexo 9: Presupuesto del proyecto</i>	94

Lista de tablas y figuras

Tabla 1. Número de eventos por covariable según tipo de regresión	29
Tabla 2: Calculo de tamaño de muestra acorde con la prevalencia de las variables de interés descritas en los objetivos.....	37
Tabla 3. Características demográficas y clínicas según el perfil de sensibilidad a la meticilina del <i>Staphylococcus aureus</i>	47
Tabla 4. Asociación bivariada mediante regresión logística condicional entre factores de riesgo y resistencia a la metilina	51
Tabla 5. Factores asociados con la emergencia de resistencia a la metilina en el <i>Staphylococcus aureus</i> , Análisis multivariado mediante regresión logística condicional	56
Tabla 6. Prueba de Sensibilidad del modelo	58
Figura 1. Distribución por tipo de aseguramiento.....	43
Figura 2. Distribución de comorbilidades	44
Figura 3. Distribución de sitio de primo infección	45

Figura 4. Tipos de dispositivos previos a la hospitalizacion y durante la misma	45
Figura 5. Sitio de adquisición de la bacteremis.....	46
Figura 6. Efecto gradiente del número de antibiótico.....	57
Figura 7. Efecto ajustado del tipo de antibiótico en la emergencia de resistencia a la meticilina en el S.aureus causante de bacteremia en UCI.....	57

Objetivo: identificar los factores asociados con la resistencia a meticilina en el *Staphylococcus aureus* causante de bacteremia en pacientes críticamente enfermos, atendidos en Unidades de cuidado intensivo en Bogotá.

Métodos: Estudio de Casos y Controles emparejado, retrospectivo, anidado en una cohorte de pacientes atendidos en UCI entre 2006 y 2008, con diagnóstico de bacteremia por *S. aureus*, provenientes de 18 hospitales de tercer nivel en Bogotá. Los casos fueron pacientes con hemocultivo positivo para *S. aureus* resistente a meticilina (SARM), emparejados 1:1 con controles sensibles a la misma, por institución y año de hospitalización. Se analizaron mediante regresión logística condicional los factores de riesgo asociados con la presencia de SARM, con atención especial en el uso de antibiótico previo.

Resultados: De los 372 pacientes con bacteremia por *S. aureus*, 186 fueron casos y 186 controles. Factores como el uso de dispositivos vasculares y urinarios previos a la hospitalización (OR 1,986; IC95%: 1,038-3,801 y OR 2,559; IC95%: 1,170-5,596 respectivamente) junto con el número de antibióticos usados previamente, estuvieron asociados con la presencia de SARM. El uso de antibióticos estuvo asociado con la emergencia de resistencia, especialmente el uso de Carbapenémicos. Se detectó un efecto gradiente entre el número de antibióticos usados previamente y SARM.

Conclusiones: El uso racional de antibióticos, así como la vigilancia de pacientes con antecedentes quirúrgicos o expuestos al uso de dispositivos invasivos parecen intervenciones razonables para mitigar la emergencia de *S. aureus* resistente a la meticilina causante de bacteremia en pacientes críticos en nuestro medio.

Palabras Claves: *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina, Factores de riesgo, unidad de cuidado intensivo, estudio de casos y controles.

Abstract

Objective: To identify factors associated with the MRSA causing bacteremia in critically ill patients treated at an Intensive Care Units in Bogotá, Colombia.

Methods: A retrospective, matched and nested in a cohort case control study that included patients from ICU's of 18 hospitals in Bogotá, treated between January of 2006 and December of 2008 for *Staphylococcus aureus* bacteremia was performed. The cases were patients with MRSA positive cultures and controls were patients with MSSA positive cultures. Pairing 1: 1 was performed by institution and year of hospitalization. Risk factors for MRSA bacteremia were analyzed, especially prior antibiotic use. Conditional logistic regression models were used.

Results: Of the 372 patients with *S. aureus* bacteremia, 186 were cases and 186 controls. Factors such as the use of vascular devices prior to hospitalization (OR 1.986, 95% CI 1.038 to 3.801) and urinary devices previous hospitalizations (OR 2.559, 95% CI 1.170 to 5.596) along with the number of previously used antibiotics are associated with the emergence of MRSA. It is a gradient effect with number of previously used antibiotics. The use of antibiotics is associated with the emergence of resistance especially using Carbapenems.

Conclusions: The rational use of antibiotics, as well as monitoring of patients exposed to surgical or invasive devices using backgrounds seem reasonable interventions to mitigate the emergence of methicillin-resistant cause of *S. aureus* bacteremia in the ICU.

Key words: Methicillin resistant *Staphylococcus aureus*; Risk Factors; Drug resistance Microbial; Intensive care units; Case-control studies.

Introducción

La emergencia de microorganismos resistentes es un fenómeno a escala global con serias implicaciones para la calidad de la atención y eficiencia de los servicios de salud(1). El *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina(SARM),es uno de los principales microorganismos causantes de infección en al ámbito hospitalario, especialmente en las unidades de cuidados intensivos (UCI), donde se destaca como agente causal en infecciones del torrente sanguíneo(2). El impacto negativo de la resistencia a la meticilina de *S. aureus* ha sido demostrado en desenlaces clínicos y económicos, especialmente derivado de un incremento en la morbilidad, la estancia hospitalaria y la demanda de intervenciones adicionales para controlar la infección(3,4). La confluencia de varios factores en los pacientes críticamente enfermos, como la existencia de comorbilidades que disminuyen la capacidad de respuesta inmune, los antecedentes de exposición intensiva a dispositivos y antibióticoterapia, hacen que la emergencia de SARM en este contexto sea un problema prioritario (5), como lo es en los hospitales colombianos (6).

Anticipar el diagnóstico de la resistencia a la meticilina en el *S. aureus* e instaurar la terapia apropiada y oportuna para mitigar su impacto, han sido las principales medidas que los estudios recomiendan en el ámbito hospitalario(7). La clasificación de los pacientes con bacteremia que pueden presentar la infección por SARM en lugar de su contraparte sensible, demanda la evaluación anticipada de factores de riesgo probados, debido a las limitaciones de diagnóstico temprano con las que se cuenta en la actualidad (8).

La emergencia de la resistencia a meticilina en pacientes con bacteremia por *S. aureus* en la UCI se ha asociado con múltiples factores que pueden clasificarse en tres grupos: a) Los relacionados con el microorganismo, principalmente la presencia de multirresistencia(9), 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 (10–13); y c) las características del medio ambiente hospitalario y comunitario (10,12,14).

En Colombia las tasas de resistencia a meticilina en *S. aureus* causante de bacteremia se encuentran alrededor del 33% de todos los aislamientos. A pesar de una tendencia a la reducción en este marcador, de resistencia, la mortalidad y los desenlaces negativos para el sistema de salud siguen siendo una preocupación (6). La identificación temprana de los pacientes con bacteremia causada por SARM entre los pacientes con infección del torrente sanguíneo por *S. aureus*, así como la intervención preventiva de los factores de riesgo relacionados con su emergencia pueden contribuir a mitigar el fenómeno; Sin embargo, no existen estudios que identifiquen de forma apropiada los factores asociados con la emergencia de la resistencia a meticilina entre los pacientes con infecciones del torrente sanguíneo en la unidad de cuidado intensivo en nuestro medio.

El presente estudio establece los factores asociados con el SARM, como agente causante de bacteremia en pacientes críticamente enfermos, atendidos en UCIs de una red de Hospitales de la ciudad de Bogotá.

Marco teórico

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.(16). 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.(17)

Debido a la abolición del uso de la meticilina como antibiótico de uso clínico, y a su reemplazo por derivados de la misma 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(18,19). Como se mencionó anteriormente, los mecanismos de resistencia del *S. aureus* están ligados a lo EGMs, que pueden ser plásmidos, transposones, secuencias de inserción, bacteriófagos, islas de patogenicidad y cassettes cromosómicos(16). El *S. aureus* adquiere resistencia a la meticilina al obtener el gen mec A localizado en el Cassette Cromosómico del Staphylococcus (CCS)(20).

El gen *mecA* 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.(21,22)

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(25).

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 le 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.(12)

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.(12)

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 (26). 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(27)

Mecanismo de acción de antimicrobianos

- *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 autolisinas, que afectan la formación de la pared bacteriana. A esta familia pertenecen subgrupos como las diferentes penicilinas, las cefalosporinas y los carbapenémicos(28,29). La producción de enzimas hidrolíticas (betalactamasas) por parte de la bacteria, le confieren resistencia a este tipo de antibióticos(30,31). 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. (28).

- *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 péptidoglucano, 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.(28,32)

- *Quinolonas*

Las Quinolonas actúan interfiriendo sobre la síntesis de ácidos nucleicos, específicamente actuando sobre gyrasas 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. (31,33,34)

- *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. (28,35)

Factores de riesgo del individuo:

- *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 recolecto los casos de SARM en el hospital Universitario de Sajonia entre el 2004 y 2007, encontrando asociación entre el SARM, 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.(36)

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* meticilino resistente. 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.(37)

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(36).

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(13).

Además, respecto a la edad, los sujetos jóvenes se han asociado con infecciones por SARM originario principalmente en la comunidad, en comparación con los adultos mayores que tienden a contraer la variante hospitalaria (25)

- *Procedimientos quirúrgicos*

Abi y colaboradores evaluaron pacientes geriátricos de Boston entre el año 2008 y el 2009, 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. (38)

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*(39). Además la presencia de comorbilidades puede aumentar el riesgo y hacer más difícil el tratamiento de las infecciones causadas por este microorganismo (40), es por esto 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(8).

El *S. aureus* 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(2). 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 este germen, para esto se han utilizado medidas de contacto preventivas disminuyendo el número de las mismas(5).

- *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 SARM 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(41). 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 SARM(5)

- *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(20). Los betalactámicos utilizados típicamente para el germen 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 MRSA 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(20,40).

Un meta-análisis publicado en el 2007 en el cual se incluyeron las publicaciones entre 1997 y 2007 procedentes de Embase y Medline, determinó la exposición a antibioticoterapia como un factor de riesgo para el desarrollo de SARM, el cual se modifica dependiendo del grupo de antibióticos utilizado. En ese estudio, el riesgo relativo fue 3

(95% IC, 2.5–3.5) para quinolonas, siendo este el más alto, 2.9 (95% IC, 2.4–3.5) para gluco péptidos, 2.2 (95% IC, 1.7–2.9) para cefalosporinas y 1.9 (95% IC, 1.7–2.2) para otros betalactámicos.(42)

Aunque las guías de la Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas - IDSA proponen la combinación de aminoglucósidos y vancomicina para el tratamiento de bacteremias por *S. aureus* cuando no hay una respuesta clínica favorable con solo Vancomicina (8), un estudio realizado en Francia sobre modelos de simulación que buscaba medir el impacto de los patrones de prescripción de antibióticos en la generación de SARM, evidenció que, más que una reducción en el uso de antibióticos, es el cambio en los patrones de antibioticoterapia lo que se asocia con la disminución de resistencia de SARM tanto en la comunidad como en el hospital(25).

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(13).

Otra investigación con una población similar fue el estudio de casos y controles de Porto y colaboradores en 2013, en el que se cuantificó la frecuencia de SARM y los factores

asociados en pacientes admitidos en un hospital universitario de Brasil. Los resultados evidenciaron una mayor asociación entre pacientes con SARM y el uso de dispositivos vasculares, respiratorios y gástricos, así como el uso de altas dosis de antibióticos del tipo Cefalosporinas, Carbapenémicos y Vancomicina, especialmente de manera combinada(11).

Estudios de casos y controles

De los estudios observacionales, el estudio de casos y controles conceptualmente puede entenderse como un estudio de cohorte eficiente, ya que en lugar de utilizar toda la población de origen de los casos como unidad de comparación, se vale de una muestra de controles seleccionados de esta misma población de origen. Por tanto, los controles en el estudio de casos y controles dan una estimación de la prevalencia y demás co-variables de la población origen de los casos(43).

Ya que el investigador no influye en el sujeto de estudio, su ambiente o curso de la enfermedad, es útil para el estudio de resistencia bacteriana, pues no sería ético exponer a sujetos sanos a este germen; no obstante, las condiciones de recolección de la información y las herramientas disponibles para el control de sesgos, hacen este tipo de estudio vulnerable.

- *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(43).

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.

Es decir:

$$\frac{n \text{ controles expuestos}}{\text{Poblacion origen expuestos}} = \frac{n \text{ controles NO expuestos}}{\text{Poblacion origen NO expuestos}}$$

Cada control debe ser elegible para convertirse en un caso a partir del momento de la selección como control.

- *Selección de casos*

La selección de casos se puede realizar mediante un muestreo aleatorio en la población de origen, pues es importante una selección de casos independiente de la exposición, la cual se puede controlar posteriormente a la hora del análisis mediante el empleo de estratos(43). Un ejemplo serían los hospitales, de donde se obtienen pacientes de los diferentes centros asistenciales que originaron los casos, seleccionando sujetos con una variedad de diagnósticos diferentes(43).

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 bacteremia 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.

Emparejamiento:

Esta técnica radica en emparejar a cada sujeto expuesto con uno no expuesto, que esté en la misma categoría de un factor de exposición o co-variable de interés (que puede ser un confusor. Por tanto, esta técnica es utilizada principalmente en estudios de casos y controles, cohortes y estudios experimentales, ante la necesidad de controlar por confusores conocidos (44).

Entre las estrategias de emparejamiento se encuentran el a) emparejamiento individual, b) por frecuencia, c) por el método de las distancias mínimas euclidianas y d) por índices de balanceo.

Las ventajas derivadas del uso del emparejamiento son la construcción de un grupo control adecuado que permite ajustar la confusión y el incremento en la precisión de la estimación; sin embargo, existen ciertas desventajas que es necesario considerar: 1. Dificultad para encontrar un número suficiente de controles, 2. Pérdida de la capacidad para analizar la variable por la cual se empareja. 3. Dificultad para evaluar interacciones aditivas, 4. Requiere el uso de técnicas estadísticas especiales, 5. Compromiso de la validez externa por incremento artificial en la comparabilidad interna, que puede disminuir la representatividad de la muestra, 6. Sobre-emparejamiento: nocivo para la relación entre la variable de emparejamiento y la variable de interés y 7. Obtiene poca ganancia en la eficiencia con el uso variables confusoras débiles.(45)

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)(46).

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 a 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 (Stepwayapproach)(46)

Con la inclusión de las variables en el modelo existen tres tipos de error descritos: 1.El sobre ajuste (error tipo I), ocurre cuando se incluyen demasiadas variables correlacionadas en el modelo final, ocasionando sobre estimación de la asociación, 2. El sub ajuste (error tipo II) por el contrario ocurre cuando algunas variables de importancia se omiten del modelo, y 3. El ajuste paradójico (error tipo III) que ocurre cuando una variable particular da como resultado una asociación incorrecta u opuesta al efecto real. Para evitar estos errores se han sugerido un número mínimo de eventos por variable (EPV) para cada método multivariado (Tabla 1). En regresión logística, que es el método multivariado de mayor uso en los estudios observacionales, el número sugerido de eventos por variable es de 10 por cada evento observado(49).

Tabla 1. Número de eventos por covariable según tipo de regresión

Método multivariado	Número de eventos por variable
Regresión lineal múltiple	4-10
Regresión de riesgos proporcionales	10
Regresión logística	10

La identificación del modelo más apropiado se realiza mediante el cociente de verosimilitud, procurando el modelo más parsimonioso, es decir que con menor número de covariables explica la mayor variabilidad.

- *Detección de factores de confusión:*

En el proceso de incorporación y eliminación de variables, cuando se modifican los estimadores de riesgo de la exposición de interés al eliminar o ingresar una variable, se debe sospechar el estar ante un confusor. Un confusor podría ser incluido en la regresión así no cumpla los criterios determinados inicialmente, porque el confusor está íntimamente relacionado con las demás variables. Los resultados del modelo final que ajusta adecuadamente los datos se interpretan como el cambio en la variable cuando el resto de las covariables permanecen constantes (46).

- *Ventajas de la Regresión logística:*

Su principal ventaja radica en el poder de controlar múltiples variables simultáneamente; sin embargo, si se incluyen muchas variables en el modelo en comparación con el número de eventos, la estimación del modelo se vuelve incorrecta. Para estimar el impacto de la exposición sobre el desenlace se incluyen en el modelo los confusores y la exposición como variables independientes, y el desenlace como dependiente(50). Otra de sus ventajas es la simplicidad en la interpretación de los resultados.

- *Desventajas de la regresión en los estudios observacionales:*

En las técnicas de análisis la principal dificultad radica en el tamaño de muestra, pues tanto en la estratificación como en los análisis multivariados es necesario contar con un número mínimo de sujetos con el desenlace de interés para poder utilizarlos sin perder poder, validez y precisión. Otra debilidad de los modelos de regresión se presenta si las

covariables incluidas no están equilibradas haciendo posible que el ajuste del modelo se base en supuestos no válidos, aumentando los sesgos. Aunque los intervalos de confianza estrechos son deseables porque indican la precisión de la estimación, en los modelos de regresión se pueden obtener intervalos de estas características con estimaciones falsas, debido al no cumplimiento de los supuestos. Por ejemplo cuando los tamaños de muestras son muy grandes y el número de controles supera al del grupo intervenido del análisis de los datos, es posible que el investigador se deje tentar en buscar entre todos los modelos posibles aquel que mejor se ajuste a sus datos, sin tener en cuenta los supuestos de cada modelo (49).

- *Regresión logística condicional:*

En el contexto de los estudios de casos y controles emparejados, al análisis mediante el Mac Nemar Test y la regresión logística condicional son utilizados de manera frecuente, como se había mencionado anteriormente, al tener datos emparejados se requieren de técnicas estadísticas especiales. (51)

La regresión logística condicional se desarrolló para evitar los sesgos que sufría la regresión logística ordinaria ante la presencia de pocos datos(parejas) por estrato. Sin embargo, no se puede desconocer que la regresión logística condicional no está exenta de sesgos, cuando cierto tipo de datos emparejados son poco frecuentes o cuando el modelo contiene demasiados parámetros. Esto conlleva a falsas inferencias en la modificación del efecto de confusión, efecto dosis respuesta, períodos de inducción, y puede interactuar con otros sesgos(52).

Problema de investigación

El *S. aureus* meticilino resistente es uno de los microorganismos que con más frecuencia se aísla en el ámbito hospitalario, especialmente en las unidades de cuidados intensivos(2), con un efecto negativo en los desenlaces clínicos y económicos del proceso de atención(3,4).

Los factores clásicos descritos asociados a la resistencia del *S. aureus* en infecciones del torrente sanguíneo son: el sexo, la edad y las presencia de comorbilidades en relación con las condiciones del paciente (12). Por otra parte el uso de dispositivos y antibióticos previos como factores exposicionales y los perfiles de resistencia del microorganismo como factores propios del germen. (6,13,36)

Este estudio pretende determinar los factores de riesgo que se asocian a pacientes con *S. aureus* meticilino resistente en nuestro medio, mediante un diseño de casos y controles, con el fin de realizar una identificación temprana de pacientes con bacteremia en riesgo de desarrollar SARM.

Justificación

La investigación en los factores que promueven y determinan la resistencia bacteriana(53) debe contribuir a mejorar los programas organizados para prevenir la aparición de la resistencia, como fenómeno de interés en el ámbito hospitalario, de esta forma debe ayudar a reducir su efecto negativo en los sistemas de salud, incluyendo el consumo inadecuado de recursos(3). 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(54).

En las unidades de cuidados intensivos de la ciudad de Bogotá, se ha observado que la bacteremia por el *Staphylococcus aureus* representa un marcador que requiere atención e intervención oportuna, debido al efecto demostrado de este germen sobre la mortalidad y los costos directos de atención en las instituciones(6,54).

Estudios recientes han medido el impacto económico del *Staphylococcus aureus* meticilino resistente en nuestro sistema de salud, encontrando un aumento hasta del 70% en los costos asociados con la atención de estos pacientes una vez se ajusta por otras covariables de interés(27)

La realización de este proyecto de investigación busca contribuir a determinar localmente los factores de riesgo para el desarrollo de resistencia del *Staphylococcus aureus* en infecciones del torrente sanguíneo en pacientes críticos, y analiza con especial atención el uso previo de antibióticos como factor de riesgo.

Objetivos

Objetivo principal:

Identificar los factores asociados con la resistencia a meticilina en el *Staphylococcus aureus* causante de bacteremia en pacientes críticamente enfermos, atendidos en unidades de cuidado intensivo de Bogotá.

Objetivos específicos:

- 1- Describir las características clínicas y demográficas de los pacientes con bacteremia en estado crítico causada por *Staphylococcus aureus* resistente y sensible a la meticilina.
- 2- Comparar las características clínicas y demográficas de los pacientes con bacteremia en estado crítico causada por *Staphylococcus aureus* resistente y sensible a la meticilina.
- 3- Determinar el efecto de la exposición previa a antibiótico sobre la emergencia de resistencia a la meticilina en el *Staphylococcus aureus* causante de bacteremia en pacientes críticamente enfermos.

Propósito

Este estudio permitirá conocer los factores de riesgo y su relación con la aparición *S. aureus resistente a meticilina* como agente causal de bacteremia en UCI en nuestro medio, lo cual debe permitir generar medidas preventivas dirigidas que disminuyan la incidencia de este germen, especialmente en las unidades de cuidados intensivos.

Metodología

Tipo de estudio y diseño general

- *Diseño y participantes*

Estudio de casos y controles en pacientes diagnosticados con bacteremia causada por *S. aureus* atendidos durante enero de 2006 y diciembre de 2008, en 41 unidades de cuidados intensivos en 18 hospitales públicos y privados de alta complejidad en Bogotá. El presente estudio de casos y controles se anidó en un estudio de cohortes orientado a caracterizar el pronóstico y desenlaces de la bacteremia por *S. aureus*(54).

- *Población*

Universo

El grupo para el control de la resistencia bacteriana de Bogotá, GREBO, desde el año 2003 implementó un Sistema de vigilancia de la resistencia bacteriana a partir de la información de una red de laboratorios clínicos de la ciudad, siguiendo las recomendaciones de la Organización Mundial de la Salud con el apoyo de la Secretaría Distrital de Salud de Bogotá(55).

Posteriormente, la Universidad Nacional de Colombia, la Secretaría de Salud de Bogotá y la Asociación Colombiana de Infectología participaron en el desarrollo de una cohorte multicéntrica que identificó las infecciones en sangre causadas por *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae* y *Pseudomonas aeruginosa* a partir de la información disponible del

Sistema Distrital de Vigilancia de la resistencia bacteriana en Bogotá (SIVIBAC), en el cual incluían instituciones de tercer nivel de complejidad, que tenían completa la información correspondiente al periodo entre enero 2006 a diciembre de 2008(6). Estas instituciones disponían de la confirmación de los perfiles de susceptibilidad sugestivos de gérmenes con betalactamasas de espectro extendido, BLEE, mediante el sistema automatizado VITEK®(bio Mérieux Inc., Marcy l'Étoile, France) o MicroScan® (Siemens Healthcare Diagnostics Inc., Tarrytown, New York, United States).

Población de estudio

De la información registrada, se originó una muestra de 372 pacientes con bacteremia por *S. aureus*, con un total de 186 parejas, mediante un emparejamiento 1:1 entre casos y controles, el cual se realizó por institución y por año de hospitalización. A continuación se presenta el cálculo de tamaño comparando el poder obtenido al utilizar todas las parejas de la muestra vs solo las necesarias para obtener un poder del 80%, la fórmula utilizada fue la desarrollada por Connor en 1987 para estudios de casos y controles cuando hay emparejamiento (56).

Tabla 2: Calculo de tamaño de muestra acorde con la prevalencia de las variables de interés descritas en los objetivos

Variable	No			proporción	
	parejas	poder	nivel de confianza	casos	controles
Cirugía	186	100%	95%	63%	36%
Antibióticos	186	100%	95%	70%	29%

dispositivos vasculares	186	97,10%	95%	59%	39%
dispositivos urinarios	186	100%	95%	72%	27%
	No			proporción	proporción
Variable	parejas	poder	nivel de confianza	casos	controles
Cirugía	56	80%	95%	63%	36%
Antibióticos	25	80%	95%	70%	29%
dispositivos vasculares	100	80%	95%	59%	39%
dispositivos urinarios	21	80%	95%	72%	27%

- *Unidad de análisis y observación: criterios de selección*

Se definieron como casos los pacientes mayores de 15 años hospitalizados en UCI, con bacteremia causada por *S. aureus* resistente a la meticilina, confirmada por hemocultivo acorde con los criterios de los sistemas de vigilancia de infecciones usados en el medio (57). La determinación de la resistencia a meticilina se realizó mediante sistemas automatizados VITEK®(bioMérieux Inc., Marcy l'Étoile, France) o MicroScan®(Siemens Healthcare Diagnostics Inc., Tarrytown, New York, UnitedStates).

La selección de los controles se llevó a cabo entre los pacientes de la institución donde fue diagnosticado cada caso, en el mismo año de hospitalización y correspondiente a una bacteremia causada por *S. aureus* sensible a la meticilina. Se excluyeron pacientes con bacteremia polimicrobiana, sin disponibilidad de un registro clínico legible, o previamente incluidos en el estudio (segundo aislamiento).

Toda la información fue extraída usando un CRF (formato de reporte de caso), el cual fue diseñado para el proyecto y leído mediante escáner para crear la base de datos en el software Teleform(58)

- *Hipótesis*

Existe asociación entre factores como: el uso previo de antibióticos, antecedente de dispositivos invasivos, cirugía previa y la presencia de resistencia a la meticilina en la bacteremia causada por *S. aureus*.

- *Definición operacional de las variables*

La información demográfica y clínica de cada individuo fue extraída de la historia clínica por un equipo de médicos entrenados, mediante el uso de herramientas estandarizadas de captura de información. Se aclararon dudas y discrepancias en la captura de información en un comité en cada institución con profesionales de Infectología y control de infecciones.

El uso de antibiótico previo a la hospitalización fue determinado por la exposición a antibióticos endovenosos los tres meses previos al ingreso hospitalario en el que fue atendida la bacteremia según el registro en la historia clínica. El uso de dispositivos invasivos fue determinado acorde con lo reportado en la historia clínica. Se determinó si el uso de dispositivos fue previo a la hospitalización o durante la estancia de la hospitalización antes del ingreso a UCI. Los dispositivos fueron clasificados como vasculares centrales (catéter venoso central, marcapasos transcutáneo, válvula protésica, dispositivo

endovascular, fistula artero venosa y catéter mahurkar), dispositivos respiratorios (tubo endotraqueal, tubo de toracostomía, tubo a mediastino, catéter pleural y cánula de traqueostomía), dispositivos urinarios (sonda vesical, sonda de cistotomía y nefrostomía), dispositivos gastrointestinales(prótesis, catéter biliar, catéter peritoneal, sonda nasogástrica, orogástrica y nasoyeyunal, gastrostomía, ileostomía y colostomía) y otros dispositivos (catéter a sistema nervioso central, dispositivos ortopédicos y drenajes).

El antecedente de cirugía se definió por el reporte de al menos un procedimiento quirúrgico mayor en los 30 días previos al hemocultivo, en el cual se realizó el diagnóstico de la bacteremia, o reporte de cirugía en los 12 meses previos si fue implantado material protésico. Se consideró antecedente de estancia en UCI, el registro en la historia clínica de al menos un día de hospitalización en este tipo de servicio, previo a la bacteremia y hasta 6 semanas previas al ingreso a la hospitalización.

Las comorbilidades se obtuvieron al desagregar el índice de Charlson(59) que incluye: enfermedad vascular periférica, úlcera péptica, enfermedad del tejido conectivo, enfermedad hepática, SIDA, hemiplejia y demencia. La categoría de cáncer se desagregó en pacientes con tumores hematológicos, tumores sólidos con metástasis y tumores sólidos sin metástasis. Se consideró inmunosuprimido todo paciente con antecedente de cualquiera de las siguientes condiciones: uso de corticoides superior a 20 mg al día por más de 15 días, quimioterapia en los seis meses previos, antecedentes de trasplantes, desnutrición grave o albúmina <2,5mg/dl, diabetes mellitus no controlada, falla de órgano (cirrosis o insuficiencia renal), neoplasia, infección por VIH, enfermedad autoinmune, quemadura grave y síndromes genéticos de inmunodeficiencia primaria.

La Bacteremia fue secundaria con diferentes focos fuente, determinado por la variable sitio de primo-infección, 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(57). Ver anexo 1 y 2.

Análisis de datos

- *Análisis descriptivo:*

Las variables cuantitativas se describieron utilizando media y desviación estándar. Las cualitativas por frecuencias absolutas y relativas, acorde con el perfil de susceptibilidad del *S. aureus*.

- *Análisis bivariado:*

La asociación entre los factores de riesgo y la emergencia de resistencia se realizó con estimaciones crudas y ajustadas mediante regresión logística condicional(51,52), considerando el emparejamiento realizado en cada institución. Las comorbilidades provenientes del índice de Charlson fueron introducidas en los modelos con valor de referencia no presencia de la comorbilidad.

- *Análisis multivariado:*

Para construir el modelo ajustado se utilizó la regresión logística condicional multivariada, se seleccionaron las variables reportadas en la literatura y se procedió a su

eliminación progresiva mediante una estrategia *stepwise backward*. Para evaluar la asociación entre el tipo de antibiótico previo y la resistencia a meticilina, se ajustaron modelos individuales para cada grupo de antibióticos: betalactámicos, carbapenémicos, quinolonas, aminoglucósidos y vancomicina. En cada caso solo se incluyeron en los modelos finales variables con un nivel de significancia inferior a un valor de p de 0.05.

El grupo de carbapenémicos se extrajo de betalactámicos, ya que en la literatura se ha descrito un efecto importante de este subtipo de antibióticos de manera independiente. En el anexo 5 se encuentran los antibióticos que constituyen cada familia incluida en el estudio.

- *Prueba de Bondad de ajuste*

Se realizó el análisis de sensibilidad del modelo multivariado final, mediante el criterio de información de Akaike y la prueba bayesiana, junto con la aplicación de la prueba de Wald para cada una de las variables que constituían el modelo.

- *Programas para análisis de datos*

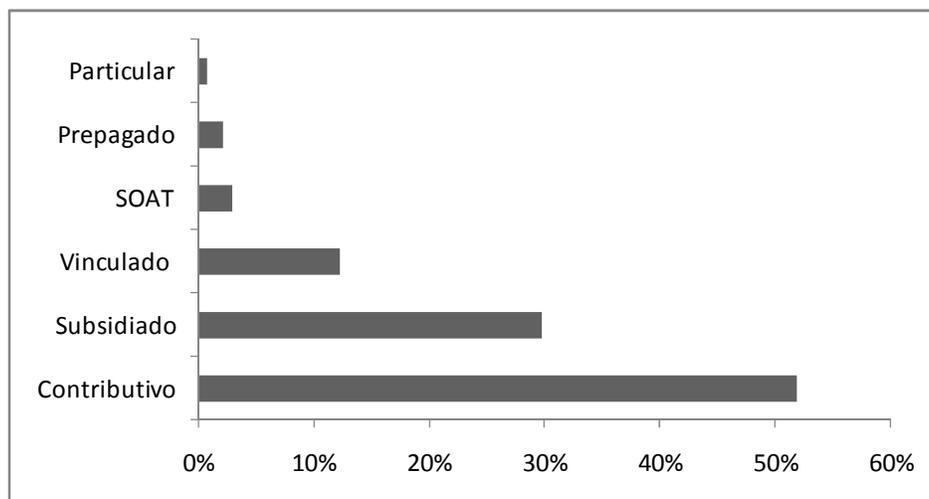
Todos los análisis se desarrollaron en el paquete estadístico Stata, versión 12(60), las figuras se diseñaron en el software GraphPad, Versión 6.05 (Trial).

Resultados

En total se incluyeron 372 sujetos, 186 fueron casos de bacteremia por SARM y 186 controles de bacteremia por SASM emparejados por institución y año de hospitalización. La edad promedio de la muestra fue 58,33 años (RI 27,99 DS 19,43), de los cuales 151 (40,59%) eran mujeres.

El tipo de aseguramiento de los sujetos en el estudio se distribuyó de la siguiente manera: contributivo fue el más frecuente con 193 pacientes (51,88%), seguido por subsidiado 111 (29,84%), población pobre no afiliada 46 (12,37%), SOAT 11 (2,96%), medicina prepagada 8 (2,15%) y pago particular 3 (0,81%), ver figura 1.

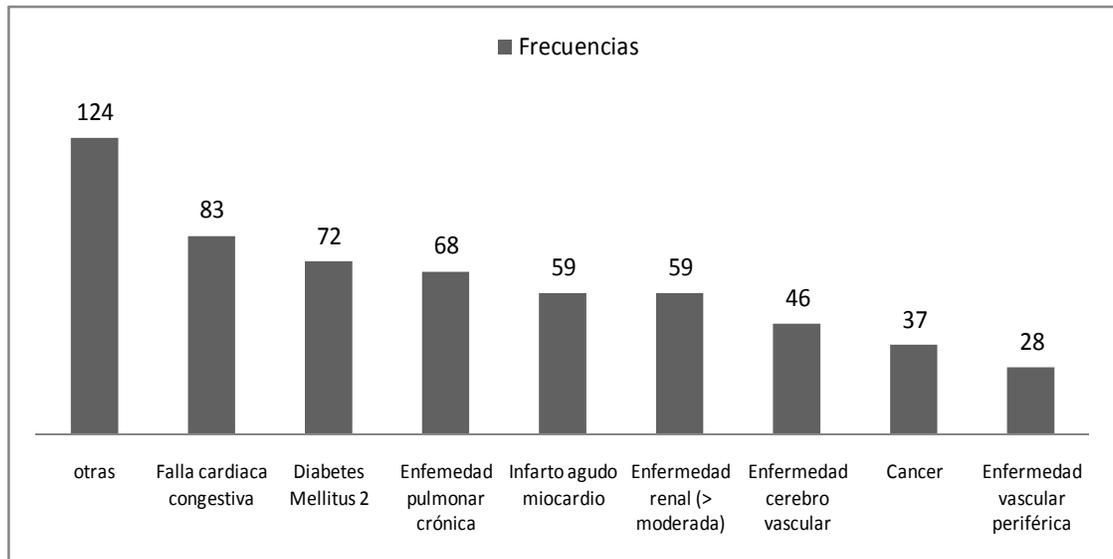
Figura 1. Distribución por tipo de aseguramiento



Las causas más frecuentes de inmunosupresión fueron diabetes en 66 pacientes (17,74%), falla orgánica 58 (15,59%), cáncer 33 (8,87%) y quemadura mayor 22 (5,91%).

Así como las comorbilidades más frecuentes fueron falla cardiaca congestiva 83 (22,32%), diabetes tipo 2 en 72 sujetos (19,35%), enfermedad pulmonar crónica 68 (18,28%), infarto agudo de miocardio 59 (15,86%) y enfermedad renal moderada 59 (15,86%) ver figura 2.

Figura 2. Distribución por comorbilidades



Del total de 372, 83 sujetos presentaron falla cardiaca, 264 no y 25 correspondieron a datos no disponibles. De manera similar no se encontraron datos disponibles para las diferentes comorbilidades: 15 para enfermedad pulmonar crónica, 14 en infarto agudo miocardio, 16 en enfermedad renal (> moderada), 13 en enfermedad cerebro vascular, 31 en diabetes mellitus 2, 18 para enfermedad vascular periférica, 54 en cáncer y 88 en otras.

Los sitios de primo infección en orden de frecuencia fueron: vascular 147, respiratorio 56 y piel y tejidos blandos 35 ver figura 3. Los dispositivos invasivos más frecuentes fueron: catéteres vasculares, 294 antes de la hospitalización y 101 antes de la bacteremia;

dispositivos respiratorios, 224 antes de la hospitalización y 65 antes de la bacteremia y urinarios, 251 y 38 respectivamente ver figura 4.

Figura 3. Distribución de sitio de primo infección

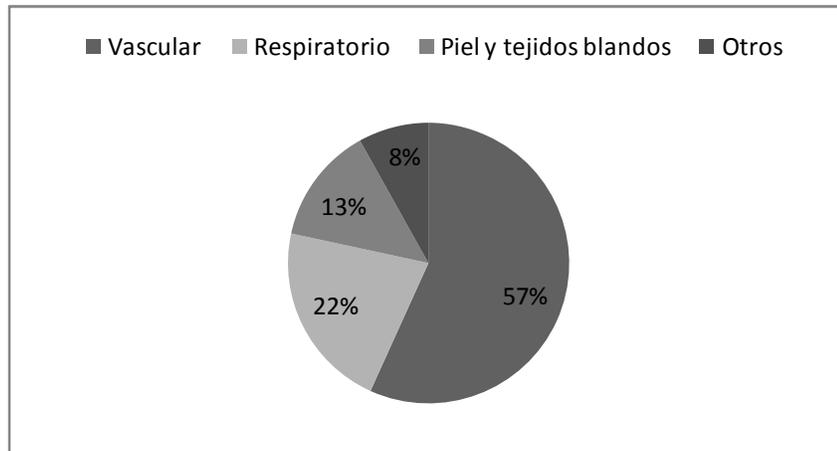
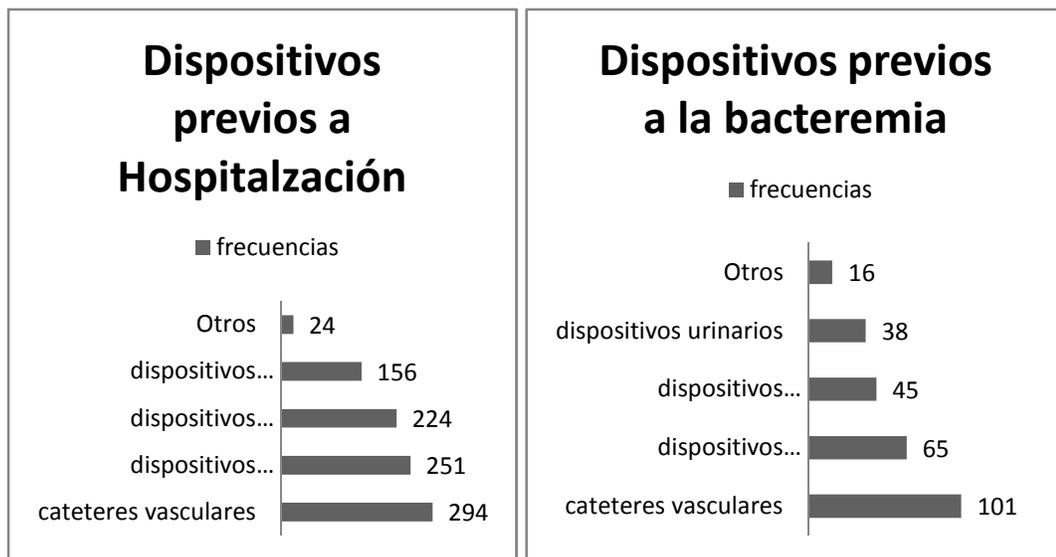
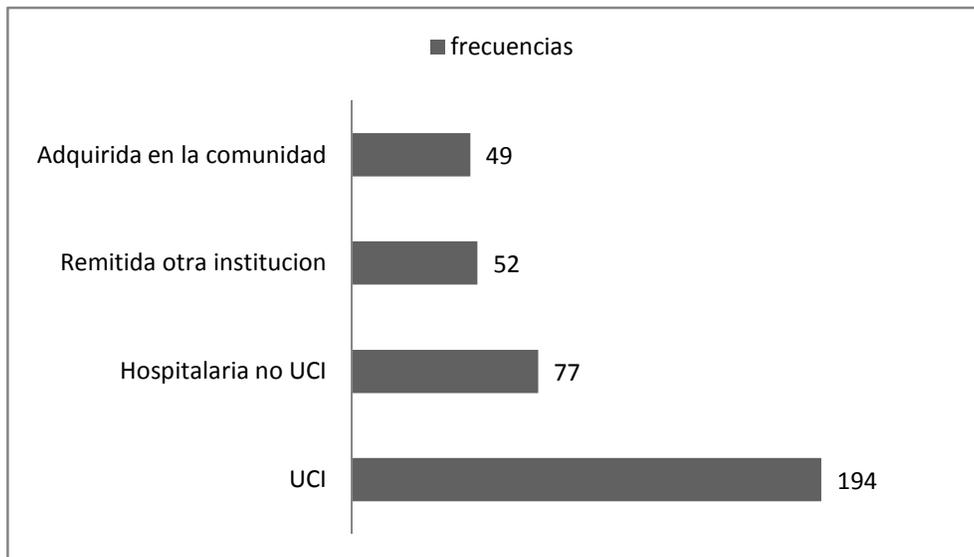


Figura 4. Exposición dispositivos previo a la hospitalización y durante la misma



El sitio de adquisición más frecuente de la bacteremia fue el hospital en comparación con el comunitario, ver figura 5. Los tipos de UCI de los que provenían los participantes fueron clasificados en: médica, de donde provenían 269 participantes; intermedia, con 27; quirúrgica, con 26 sujetos; coronaria 24 sujetos; quemados 23 y pediátrica 1.

Figura 5. Sitio de adquisición de la bacteremia



Del total de la muestra, 200 pacientes (53,76%) tuvieron el antecedente de haber estado expuestos a antibióticos, siendo los betalactámicos el grupo de mayor frecuencia 171 (45,97%), seguido por carbapenémicos 50 (13,44%), aminoglucósidos 39 (10,48%), vancomicina 39 (10,48%) y quinolonas 29 (7,8%). Se aclara que un sujeto pudo haber estado expuesto a más de un tipo de antibiótico.

VARIABLES	SARM		SASM	
	(n=186)		(n=186)	
Factores de riesgo	N	%	N	%
Enfermedad pulmonar crónica	31	45,59	37	54,41
Infarto agudo miocárdio	25	42,37	34	57,63
Enfermedad renal (> moderada)	31	52,54	28	47,46
Enfermedad cerebro vascular	20	43,48	26	56,52
Diabetes Mellitus 2	40	55,56	32	44,44
Enfermedad vascular periférica	17	60,71	11	39,29
Cáncer	20	54,05	17	45,95
otras	48	53,33	42	46,67
Hospitalización previa	105	54,40	88	45,60
Estancia en UCI previa	33	58,93	23	41,07
Cirugía previa	125	63,13	73	36,87
Dispositivos invasivos al ingreso hospitalario	86	52,44	78	47,56
Tipo de dispositivos*				
catéteres vasculares	166	56,46	128	43,54
dispositivos respiratorios	136	60,71	88	39,29
dispositivos urinarios	145	68,72	66	31,28
dispositivos gastrointestinales	92	58,97	64	41,03
Otros	18	75,00	6	25,00

Variables	SARM		SASM	
	(n=186)		(n=186)	
Factores de riesgo	N	%	N	%
Dispositivos previos a la bacteremia	176	52,69	158	47,31
Tipo de dispositivos*				
catéteres vasculares	64	63,37	37	36,63
dispositivos respiratorios	47	72,31	18	27,69
dispositivos urinarios	29	76,32	9	23,68
dispositivos gastrointestinales	34	75,56	11	24,44
otros	18	75,00	6	25,00
Uso de Antibiótico previo a la bacteremia*	143	71,50	57	28,50
previo hospitalización	52	70,27	22	29,73
durante la hospitalización	130	74,71	44	25,29
Tipo de Antibiótico previo a la bacteremia*				
Betalactámicos	129	75,44	42	24,56
Carbapenémicos	46	92,00	4	8,00
Aminoglucósidos	34	87,18	5	12,82
Quinolonas	26	89,66	3	10,34
Vancomicina	30	76,92	9	23,08
Sitio adquisición bacteremia				

Variables	SARM		SASM	
	(n=186)		(n=186)	
Factores de riesgo	N	%	N	%
Adquirida en la comunidad	13	26,53	36	73,47
Remitida otra institución	26	50,00	26	50,00
Hospitalaria no UCI	42	54,55	35	45,45
UCI	105	54,12	89	45,88
Se conoce fuente de infección	127	49,03	132	50,97
Sitio primo infección				
Vascular	73	49,66	74	50,34
Respiratorio	24	42,86	32	57,14
Piel y tejidos blandos	18	51,43	17	48,57
Otros	12	57,14	9	42,86

Variables NO excluyentes*

La comparación de las características basales entre los grupos de SARM y SAMS se resume en la tabla 3. En ninguno de los subtipos de aseguramiento se presentaron diferencias significativas ($p=0,09$). Tampoco al establecer dos grupos de aseguramiento en términos de atención y cubrimientos así: subsidiado vs Contributivo, Privado, Particular, SOAT y Vinculado ($p=0,09$).

Tampoco se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos según sexo ($p=0,250$), edad ($p=0,918$), comorbilidades ($p=0,340$), inmunosupresión ($p=0,34$),

antecedente de hospitalización previa (p=0,31), estancia en UCI previa (p=0,21), sitio primario de infección (p=0,56), o disponibilidad de foco primario (p=0,69). Aunque no se hallaron diferencias significativas en la presencia general de dispositivos invasivos previos a la hospitalización (p=0,36), si las hubo en los subgrupos según tipos de dispositivo. Ver tabla 3.

En la tabla 3 también se muestran diferencias significativas entre los grupos de SARM y SASM para el antecedente de cirugía previa (67,2% vs. 39,2%), el uso previo de dispositivos durante la hospitalización (94,6% vs. 84,9%), el antecedente de uso de antibióticos endovenosos previo (76,9% vs. 30,6%) y el sitio de adquisición de la bacteremia.

Tabla 4. Asociación bivariada mediante regresión logística condicional entre factores de riesgo y resistencia a la meticilina

Factores de riesgo	OR*	P	IC 95%	
Sexo F	1,27	0,250	0,843	1,921
Edad	0,99	0,918	0,988	1,010
Aseguramiento tipo				
Subsidiado				
Contributivo	0,61	0,135	0,328	1,162
Prepagado	1,10	0,897	0,229	5,375

Factores de riesgo	OR*	P	IC 95%	
Vinculado	0,69	0,348	0,330	1,477
Particular	0	0,991	0,000	-
SOAT	0,68	0,554	0,194	2,408
Inmunosupresión	1,22	0,340	0,807	1,845
Tipos de Inmunosupresión**				
Diabetes no controlada	1,46	0,169	0,849	2,533
Falla orgánica	1,09	0,775	0,619	1,900
Cáncer	1,23	0,579	0,593	2,547
Quemadura	1,00	1,000	0,343	2,914
Otros	1,24	0,512	0,650	2,367
Comorbilidades*				
Falla cardiaca congestiva	0,64	0,082	0,387	1,058
Enfermedad pulmonar crónica	0,76	0,319	0,450	1,295
Infarto agudo miocardio	0,64	0,137	0,359	1,150
Enfermedad renal (> moderada)	1,09	0,741	0,628	1,922
Enfermedad cerebro vascular	0,69	0,255	0,372	1,299
Diabetes Mellitus 2	1,32	0,292	0,786	2,225

Factores de riesgo	OR*	P	IC 95%	
Enfermedad vascular periférica	1,52	0,291	0,695	3,348
Cáncer	1,20	0,601	0,604	2,386
otras	1,11	0,690	0,659	1,875
Hospitalización previa	1,33	0,316	0,762	2,316
Estancia en UCI previa	1,46	0,219	0,795	2,712
Cirugía previa	3,37	0,000	2,180	5,225
Dispositivos invasivos al ingreso hospitalario	1,23	0,363	0,787	1,924
Tipo de dispositivos*				
catéteres vasculares	4,78	0,000	2,574	8,900
dispositivos respiratorios	3,32	0,000	2,103	5,248
dispositivos urinarios	3,04	0,000	1,868	4,960
dispositivos gastrointestinales	2,03	0,002	1,298	3,179
Otros	3,18	0,016	1,239	8,198
Dispositivos previos a la bacteremia	3,59	0,002	1,629	7,926
Tipo de dispositivos*				
catéteres vasculares	2,21	0,001	1,361	3,603
dispositivos respiratorios	3,22	0,000	1,780	5,845

Factores de riesgo	OR*	P	IC 95%	
dispositivos urinarios	3,62	0,001	1,666	7,907
dispositivos gastrointestinales	3,59	0,000	1,756	7,357
otros	0,86	0,782	0,289	2,544
Uso de Antibiótico previo a la bacteremia*	7,88	0,000	4,893	12,716
previo hospitalización	3,92	0,000	2,005	7,668
durante la hospitalización	8,41	0,000	5,151	13,755
Tipo de Antibiótico previo a la bacteremia*				
Betalactámicos	8,48	0,000	5,209	13,826
Carbapenémicos	15,46	0,000	5,420	44,143
Aminoglucósidos	8,31	0,000	3,158	21,888
Quinolonas	10,21	0,000	3,021	34,544
Vancomicina	4,23	0,000	1,890	9,474
Sitio adquisición bacteremia				
Adquirida en la comunidad				
Remitida otra institución	1,26	0,015	1,229	6,840
Hospitalaria no UCI	3,36	0,002	1,544	7,340
UCI	3,35	0,001	1,659	6,767

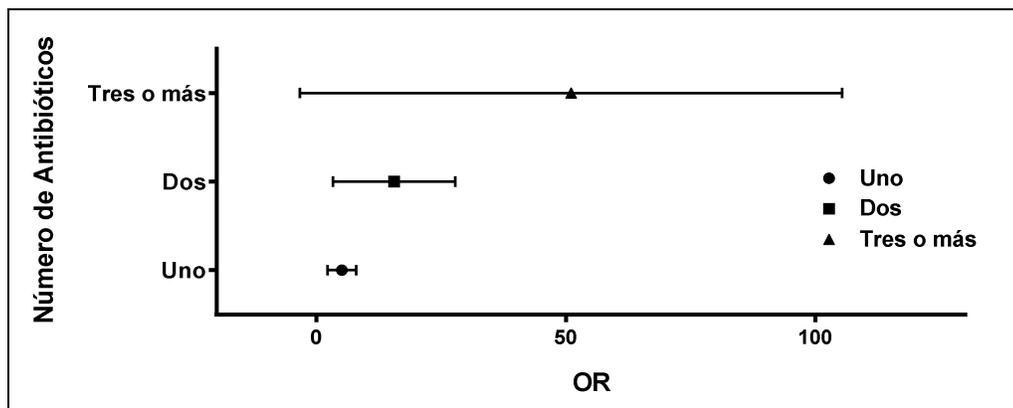
que el OR se incrementó progresivamente en la medida que aumentaba el número de grupos de antibióticos al que se exponían los sujetos: una familia (OR 4,565; IC95%: 2,541-8,203), dos familias (OR 12,405; IC95%: 5,286-29,111) y tres o más familias (OR 31,742; IC95%: 8,967-112,367). En la figura 1 se observa el aumento progresivo del OR, en la medida que aumenta el número de antibióticos al que es expuesto el paciente.

Tabla 5. Factores asociados con la emergencia de resistencia a la metilina en el *Staphylococcus aureus*, Análisis multivariado mediante regresión logística condicional

FACTOR ASOCIADO	OR*	P	IC
Cirugía previa	1,760	0,037	1,034 - 2,994
Número de antibióticos endovenosos previos			
uno	4,565	0,000	2,541 - 8,203
dos	12,405	0,000	5,286 - 29,111
tres o más	31,742	0,000	8,967 - 112,367
Dispositivos urinarios previos a la hospitalización	2,559	0,019	1,170 - 5,596
Dispositivos vasculares centrales previos a la hospitalización	1,986	0,038	1,038 - 3,801
Pseudo R2	=	0.3115	

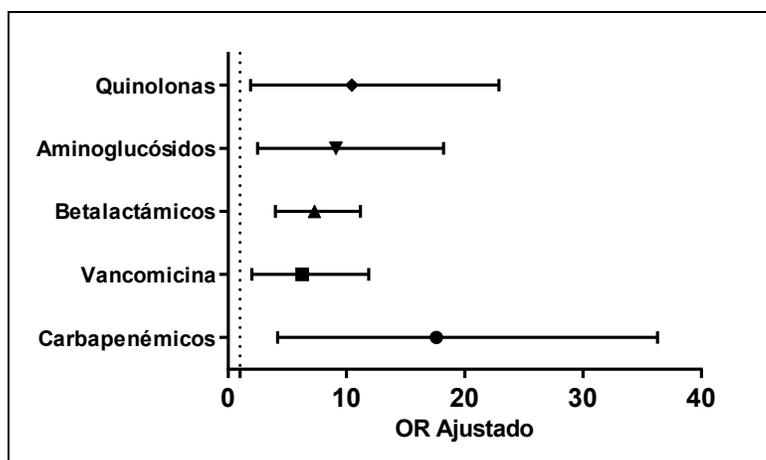
* OR crudos estimados mediante regresión logística condicional

Figura 6. Efecto gradiente del número de antibiótico.



El efecto del tipo de antibiótico, ajustado por el antecedente de cirugía previa, y la presencia de dispositivos vasculares y urinario, se resume en la figura 2. Los carbapenémicos mostraron el mayor efecto sobre la emergencia de SARM, en comparación con quinolonas, betalactámicos, aminoglucósidos y el glicopéptido vancomicina.

Figura 7. Efecto ajustado del tipo de antibiótico en la emergencia de resistencia a la meticilina en el *S. aureus* causante de bacteremia en UCI



Estimadores con nivel de significancia $<0,005$, ajustados por cirugía previa, exposición a dispositivos vasculares, respiratorios y urinarios.

Tabla 6. Prueba de Sensibilidad del modelo

Variables incluidas en el modelo	Obs	df	AIC₁	BIC₂
1. Cirugía previa, antibióticos previos, dispositivos vasculares y urinarios previos a la hospitalización	370	6	328,0878	351,5689
2. Antibióticos previos, dispositivos vasculares y urinarios previos a la hospitalización, urinarios previos a la bacteremia	372	6	332,2146	355,728
3. Cirugía previa, antibióticos previos, dispositivos vasculares y urinarios previos a la hospitalización, urinarios previos a la bacteremia.	370	7	326,6552	354,0497

₁Criterio de información Akaike, ₂Criterio de información Bayesiano

De acuerdo con la prueba Bayesiana, el modelo que mejor se ajusta a los datos es el No. 1. (BIC 351,5689) que incluye las variables: Cirugía previa, antibióticos previos, dispositivos vasculares y urinarios previos a la hospitalización. Por otro lado, mediante el criterio de información de Akaike el modelo con mejor ajuste es el No.3, que además de las variables incluidas en el No.1 contiene el uso de dispositivos urinarios previos a la

bacteremia. Siendo la prueba Bayesiana más estricta para escoger el modelo con mejor ajuste en relación con el número de parámetros; se eligió el modelo No. 1.

Según la prueba de Wald, la Cirugía previa, el uso de antibióticos previos, dispositivos vasculares y urinarios previos a la hospitalización determinan la presencia de SARM, ya que el valor de p en todas fue estadísticamente significativo.

Discusión

La exposición previa a cursos de antibiótico, seguido de los antecedentes de intervenciones y dispositivos previos, constituyen los principales antecedentes que deben hacer sospechar la presencia de resistencia a la meticilina en los pacientes con bacteremia y asilamiento de *S. aureus*

Este es uno de los pocos estudios de casos y controles que evalúa los factores asociados a SARM en pacientes con bacteremia en la UCI, con un tamaño de muestra superior a 100 sujetos(10,12,13) y en el cual se incluyen varios tipos de UCI de diferentes hospitales, con diversos tipos de pacientes. Además, la asociación entre algunas familias de antibióticos, el efecto gradiente entre el número de antibióticos usados previamente y la emergencia de *S. aureus* resistente a la meticilina son hallazgos novedosos en este estudio.

Acorde con lo encontrado en estudios realizados en Inglaterra y Brasil(2,13), no se observaron diferencias estadísticamente significativas con respecto a la edad entre los sujetos con SARM y SAMS de la muestra. Aunque no hubo emparejamiento por edad, solo por institución y año de hospitalización, los grupos quedaron balanceados por esta variable. Sin embargo, la edad se ha relacionado con la presencia de las cepas hospitalarias, las cuales tienden a estar presentes en los pacientes mayores(25). Es posible que el efecto de la edad sea explicado por otras variables como el antecedente de uso de antibióticos, dispositivos y cirugía previa como se evidenció en el análisis multivariado.

Similar a lo que ocurre con la edad, diferentes estudios tampoco han encontrado diferencias con respecto al sexo como factor de riesgo para la presencia de SARM (2,13,37). Solo un estudio demostró frecuencias de SARM en hombres alemanes que llegaban a ser casi el doble en comparación con las mujeres, pero este hallazgo fue debido a la mayor presencia de comorbilidades y mayor uso de dispositivos en los hombres (36). Además, hay que resaltar que en el estudio anteriormente mencionado solo se realizaron análisis bivariados, sin ajustar por otras variables que tienen un efecto importante en la vía causal.

El tipo de aseguramiento fue otra de las variables que no tuvo influencia en el desarrollo de SARM, lo que sugiere que los pacientes en estado crítico analizados eran comparables en sus condiciones basales o en la atención por parte del personal de salud.

La presencia de comorbilidades y el estado inmunológico de los pacientes claramente se ha presentado como un factor de riesgo para la colonización e infección de SARM como agente causante de bacteremia y como factor pronóstico en poblaciones similares (10,11). Sin embargo, esto no fue probado en la población de este estudio. La calidad en la información podría ser un factor determinante, ya que el subregistro de estas variables derivado de la naturaleza retrospectiva de la información y la dificultad para confirmarlas mediante entrevista a los pacientes constituye una limitación en este estudio. Es importante contar con la totalidad de la información referente a enfermedades concomitantes de los sujetos de estudio, pues está íntimamente relacionada con las variables que en este estudio fueron determinadas como factores de riesgo, tales como la cirugía previa.

El antecedente de cirugía previa fue identificado como un factor asociado a SARM, tanto en el modelo multivariado, como en los modelos ajustados por cada tipo de antibiótico. La explicación principal a este hecho puede estar relacionada con la exposición intensiva a cursos de antibiótico con finalidad terapéutica o profiláctica y la infección del sitio operatorio que desarrollan algunos pacientes al ser sometidos a procedimientos quirúrgicos(38).

La exposición previa a antibióticos surge como el principal factor de riesgo para la presencia de SARM como agente causante de bacteremia en la UCI en la red de hospitales tenida en cuenta en el estudio. El uso previo de dispositivos vasculares y urinarios tienen un efecto similar, la presencia de estos antecedentes define una población de riesgo que debe ser identificada y en la cual se pueden anticipar las consecuencias negativas de la infección por este marcador(54)

En el contexto latinoamericano, un estudio realizado por Porto y colaboradores, había comprobado una relación similar entre la presencia de SARM y el uso de altas dosis de antibióticos de tipo cefalosporinas, carbapenémicos y vancomicina, como monoterapia o en combinación(11). Como se esquematiza en la figura 2, el efecto de los diferentes tipos de antibióticos se evidenció de forma independiente en la emergencia de SARM. Un efecto importante del uso previo de carbapenémicos en la aparición de resistencia a la meticilina se expuso en el presente estudio, seguido en orden de importancia de otros efectos demostrados en la literatura como el antecedente de uso de vancomicina, Quinolonas y betalactámicos(42).

Aunque se considera el *S. aureus* como un patógeno naturalmente resistente a los carbapenémicos, el antecedente de exposición previa a este grupo terapéutico como factor de riesgo para SARM, se encuentra en línea con lo evidenciado previamente por Tacconelli y colaboradores, sobre esta familia de antibióticos como factores asociados con la aparición de microorganismos resistentes en el ámbito hospitalario, representado patrones de consumo de antimicrobianos de amplio espectro que deben ser revisados en el contexto local (61). El uso de antibióticos de manera indiscriminada, ha sido descrito como un factor que ejerce presión de selección en los clones de *S. aureus* resistentes en el contexto local (9).

El uso de carbapenémicos también puede estar relacionado con infección previa por gram negativos multiresistentes, por lo que el consumo de estos se debe al tratamiento de infecciones previas causadas por otros microorganismos de frecuente aparición como *A. baumannii*, *P. aeruginosa* entre otras bacterias gram negativas multiresistentes, que se encuentran asociadas con la resistencia de cocos gram positivos(62,63). Una vez es expuesto el *S. aureus* a los carbapenémicos, podría generar resistencia cruzada a los antibióticos betalactámicos causando la emergencia SARM.

Hay que aclarar que en este estudio se desconocen las infecciones previas o concomitantes de los sujetos de estudio, los gérmenes aislados y sus fenotipos asociados a las mismas, lo que podría constituirse como un factor confusor entre la presencia de patógenos gram negativos multiresistentes y el SARM.

Además, los carbapenémicos(63) al igual que la vancomicina(20) son usados como monoterapia empírica para bacterias multiresistentes, lo que puede estar asociado a un riesgo más alto de SARM en comparación con los demás familias de antibióticos. Este estudio muestra además que las combinaciones de diferentes familias de antibióticos incrementan aún más el riesgo mediante mecanismos desconocidos.

La presencia de dispositivos invasivos como factor de riesgo para la emergencia de SARM en infecciones del torrente sanguíneo es un factor probado en estudios previos, como lo demuestran Carnicer-Pont y colaboradores (13). El estudio de Porto y colaboradores también establece el antecedente de dispositivos vasculares, respiratorios y gástricos como factor de riesgo(11). El riesgo incrementado de infección por SARM puede explicarse por factores como la colonización bacteriana de los dispositivos y la mayor exposición al uso de antimicrobianos profilácticos lo que podría tener un efecto selector en el microorganismo.

En el presente estudio, los dispositivos vasculares y urinarios previos a la hospitalización permanecieron como variables asociadas con el aislamiento de SARM, una vez se ajustó por otras covariables; esto plantea retos para su seguimiento y prácticas de uso en los hospitales donde son utilizados con frecuencia.

También se sabe que el *S. aureus* es un conocido saprofito de la piel y el SARM puede estar presente en piel y en reservorios hospitalarios como los catéteres vasculares los cuales al colocarlos rompen la barrera natural de la piel, siendo una ruta de acceso directa para infecciones del torrente sanguíneo(13).

Cabe resaltar como limitación importante en este estudio la falta de valoración de otras variables relacionadas con la presencia de SARM y el uso de dispositivos, como la colonización previa de los mismos y otras variables del medio ambiente hospitalario (2,37). No obstante, una fortaleza es el emparejamiento por institución el cual garantiza exposiciones ambientales similares tanto en los casos como en los controles.

El origen de la bacteremia relacionado con el nivel de resistencia a la meticilina, siendo los aislamientos de origen comunitario predominantemente susceptibles a la meticilina(6), no fue probado en este estudio. La mayoría de las infecciones fueron consideradas de origen hospitalario en la institución tratante (79% SARM vs. 66,7% SASM) o remitidas de otra institución (14% en ambos grupos). Un predominio de infecciones clasificadas como de origen comunitario se observó en los pacientes con germen susceptible a meticilina (13 SARM vs. 36 SASM). La definición molecular del tipo de aislamientos y su relación con el origen comunitario no pudo ser realizada en la presente investigación.

A pesar de las limitaciones planteadas anteriormente, en este estudio se realizó un análisis de los datos mediante regresión logística condicional, lo que permitió el uso eficiente de la totalidad de la información para determinar factores asociados a SARM. Adicionalmente, gracias al emparejamiento realizado por institución y año de hospitalización se logró controlar el efecto confusor potencial de estas variables.

Si bien se encontraron factores de riesgo difíciles de modificar, tales como la cirugía previa, otros factores como las exposiciones son susceptibles de intervención. El uso previo de antibióticos de manera indiscriminada o por el seguimiento inadecuado de las

guías intrahospitalarias, son una oportunidad de intervenir mediante medidas restrictivas para su uso dentro y fuera del hospital. El conocimiento de los perfiles de resistencia locales y el entrenamiento a los médicos en el uso racional de antibióticos son fundamentales. De igual manera, se recomienda la estandarización de protocolos de antisepsia en los procedimientos de colocación de dispositivos invasivos que fueron otro factor de riesgo determinante según los resultados de este estudio.

Conclusiones

Dentro de los análisis del presente estudio, no se demostró un efecto de riesgo entre SARM, la edad y el sexo, hallazgo acorde con lo reportado en la literatura. Sin embargo variables como comorbilidades y condiciones inmunosupresoras, que claramente están asociadas con la emergencia de SARM, no presentaron ninguna asociación en el presente estudio dado un subregistro de las mismas. Además, no se contó con información respecto a la colonización por este germen en los sujetos de investigación, ni a la caracterización del fenotipo del microorganismo, variables que ejercen un papel de riesgo para el desarrollo de resistencia.

El presente estudio aporta resultados en el contexto de una red de hospitales para la definición de grupos de riesgo de infección por SARM mediante la identificación de exposición previa a dispositivos invasivos vasculares y urinarios, el antecedente de cirugía previa y el uso previo y amplio de antibióticos. El reconocimiento de estos factores de riesgo debe orientar a los profesionales y servicios de salud, a una atención diferenciada, anticipatoria consistente en la mejor elección de los esquemas antimicrobianos empíricos, que favorezca la identificación temprana de fallos en el tratamiento instaurado y la correcta implementación de medidas de control de infecciones en los pacientes con bacteremia por *s. aureus*. La concertación de estrategias de anticipación y manejo de esta población de riesgo es una necesidad en el contexto para mitigar el impacto que tiene este marcador en los pacientes atendidos en unidades de cuidado intensivo.

Consideraciones éticas

La presente investigación, de acuerdo con el artículo 11 de la Resolución 8430 de 1993 del Ministerio de Salud, corresponde a una investigación sin riesgo. No se realizó intervención alguna sobre los pacientes. El acceso y manejo de la información de los pacientes provenientes de la historia clínica del estudio fuente, fue acorde a un protocolo evaluado y aprobado por los comités de éticas institucionales de las Instituciones Prestadoras de Servicios que participaron en el estudio, cumpliendo con los requerimientos de integralidad y confidencialidad en el manejo de la información.

Referencias

1. World Health Organization (WHO). Antimicrobial Resistance, Global Report on surveillance. Geneva; 2014.
2. Cavalcanti SMM, França ER De, Cabral C, Vilela M a, Montenegro F, Menezes D, et al. Prevalence of Staphylococcus aureus introduced into intensive care units of a University Hospital. *Braz J Infect Dis* [Internet]. 2005 Feb;9(1):56–63. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15947848>
3. Engemann JJ, Carmeli Y, Cosgrove SE, Fowler VG, Bronstein MZ, Trivette SL, et al. Adverse clinical and economic outcomes attributable to methicillin resistance among patients with Staphylococcus aureus surgical site infection. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2003 Mar 1;36(5):592–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12594640>
4. Whitby M1, McLaws ML BG. Risk of death from methicillin-resistant Staphylococcus aureus bacteraemia: a meta-analysis. *Med J Aust*. 2001;175(Sep):264.
5. Warren DK, Guth RM, Coopersmith CM, Merz LR, Zack JE, Fraser VJ. Epidemiology of methicillin-resistant Staphylococcus aureus colonization in a surgical intensive care unit. *Infect Control Hosp Epidemiol* [Internet]. 2006 Oct;27(10):1032–40. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17006809>
6. Cortes JA, Leal AL, Montañez AM, Buitrago G, Castillo JS, Guzman L. Frequency of microorganisms isolated in patients with bacteremia in intensive care units in Colombia and their resistance profiles. *Braz J Infect Dis* [Internet]. 2014;17(3):346–52. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23683574>
7. Rafael Cantón, Juan Pablo Horcajada, Antonio Oliver, Patricia Ruiz Garbajosa and JV. Inappropriate use of antibiotics in hospitals: The complex relationship between antibiotic use and antimicrobial resistance. 2013;31(Supl 4):3–11.
8. 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/21208910>
9. Arias C a, Rincon S, Chowdhury S, Martínez E, Coronell W, Reyes J, et al. MRSA USA300 clone and VREF--a U.S.-Colombian connection? *N Engl J Med* [Internet].

2008 Nov 13;359(20):2177–9. Available from:
<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2762734&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>

10. Ho KM, Robinson JO. Risk factors and outcomes of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteraemia in critically ill patients: a case control study. *Anaesth Intensive Care* [Internet]. 2009 May [cited 2014 May 30];37(3):457–63. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19499868>
11. 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.
12. 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>
13. 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>
14. Zhanel GG, DeCorby M, Laing N, Weshnoweski B, Vashisht R, Tailor F, et al. Antimicrobial-resistant pathogens in intensive care units in Canada: results of the Canadian National Intensive Care Unit (CAN-ICU) study, 2005-2006. *Antimicrob Agents Chemother* [Internet]. 2008 Apr [cited 2014 Jun 13];52(4):1430–7. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2292546&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
15. Shore AC, Coleman DC. Staphylococcal cassette chromosome mec: recent advances and new insights. *Int J Med Microbiol* [Internet]. Elsevier GmbH.; 2013 Aug [cited 2014 Jul 29];303(6-7):350–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23499303>
16. Malachowa N, DeLeo FR. Mobile genetic elements of *Staphylococcus aureus*. *Cell Mol Life Sci* [Internet]. 2010 Sep [cited 2014 Jul 10];67(18):3057–71. Available from:

<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2929429&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>

17. Patel M. Community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections: epidemiology, recognition and management. *Drugs* [Internet]. 2009 Jan;69(6):693–716. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19405550>
18. Ranero ADC. Microbiología molecular para el clínico *Staphylococcus aureus* : De la genómica a la clínica. 2011;XXIV:91–4.
19. Chambers HF, Deleo FR. Waves of resistance: *Staphylococcus aureus* in the antibiotic era. *Nat Rev Microbiol* [Internet]. 2009 Sep [cited 2014 Jul 13];7(9):629–41. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2871281&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
20. Gould IM, David MZ, Esposito S, Garau J, Lina G, Mazzei T, et al. New insights into methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) pathogenesis, treatment and resistance. *Int J Antimicrob Agents* [Internet]. 2012 Feb [cited 2014 Jul 25];39(2):96–104. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22196394>
21. Hartman BJ, Tomasz A. Low-affinity penicillin-binding protein associated with β -lactam resistance in *Staphylococcus aureus*. *J Bacteriol* [Internet]. 1984;158(2):513–6. Available from: <http://www.scopus.com/inward/record.url?eid=2-s2.0-0021361020&partnerID=40&md5=e3e259162b3a7ab243b8d627bfb432e>
22. Shore AC, Coleman DC. Staphylococcal cassette chromosome mec: recent advances and new insights. *Int J Med Microbiol*. Elsevier GmbH.; 2013 Aug;303(6-7):350–9.
23. Chua K, Laurent F, Coombs G, Grayson ML, Howden BP. Antimicrobial resistance: Not community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (CA-MRSA)! A clinician's guide to community MRSA - its evolving antimicrobial resistance and implications for therapy. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2011 Jan 1 [cited 2014 Jun 13];52(1):99–114. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21148528>
24. Nichol K a, Adam HJ, Roscoe DL, Golding GR, Lagacé-Wiens PRS, Hoban DJ, et al. Changing epidemiology of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in Canada. *J Antimicrob Chemother* [Internet]. 2013 May [cited 2014 Jun 9];68 Suppl 1:i47–55. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23587778>
25. Kardas-Sloma L, Boëlle PY, Opatowski L, Brun-Buisson C, Guillemot D, Temime L. Impact of antibiotic exposure patterns on selection of community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in hospital settings. *Antimicrob Agents Chemother* [Internet]. 2011 Oct [cited 2014 Jun 13];55(10):4888–95. Available

from:

<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3187008&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>

26. Cosgrove SE, Carmeli Y. The Impact of Antimicrobial Resistance on Health and Economic Outcomes. 2003;36:1433–7.
27. Barrero LI, Castillo JS, Leal AL, Sánchez R, Cortés JA, Álvarez CA, et al. Impacto económico de la resistencia a la meticilina en pacientes con bacteriemia por *Staphylococcus aureus* en hospitales de Bogotá. 2014;345–53.
28. Calvo J, Martínez-Martínez L. Mecanismos de acción de los antimicrobianos. *TITLEREVISTA* [Internet]. 2009;27(01):44–52. Available from: <http://zl.elsevier.es/es/revista/enfermedades-infecciosas-microbiologia-clinica-28/mecanismos-accion-los-antimicrobianos-13132723-formacion-medica-continuada-2009>
29. Ozcengiz G, Demain AL. Recent advances in the biosynthesis of penicillins, cephalosporins and clavams and its regulation. *Biotechnol Adv* [Internet]. 2013 Jan [cited 2015 Jan 6];31(2):287–311. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0734975012001942>
30. Bonnet R. Growing Group of Extended-Spectrum β -Lactamases: the CTX-M Enzymes. *Antimicrob Agents Chemother* [Internet]. American Society for Microbiology; 2004 Jan;48(1):1–14. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC310187/>
31. Shaikh S, Fatima J, Shakil S, Rizvi SMD, Kamal MA. Antibiotic resistance and extended spectrum beta-lactamases: Types, epidemiology and treatment. *Saudi J Biol Sci* [Internet]. 2015 Jan [cited 2015 Jan 8];22(1):90–101. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1319562X14000941>
32. Martíneza JA, Sánchezb F. Mecanismo de acción de los antibióticos. *Jano*. 2007;(1.660):28–34.
33. Cordiés L, Reyes LA, Cordiés ML. Quinolonas y terapia antimicrobiana. *Acta Medica Cordoba*. 1998;8(1):58–65.
34. Drlica K, Malik M, Kerns RJ, Zhao X. Quinolone-Mediated Bacterial Death . *Antimicrob Agents Chemother* [Internet]. American Society for Microbiology (ASM); 2008 Feb 27;52(2):385–92. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2224783/>
35. Lacy MK, Nicolau DP, Nightingale CH, Quintiliani R. The pharmacodynamics of aminoglycosides. *Clin Infect Dis*. Oxford University Press; 1998;27(1):23–7.

36. Access O. MRSA in a large German University Hospital : Male gender is a significant risk factor for MRSA acquisition MRSA in einem deutschen Universitätsklinikum : Männliches Geschlecht ist ein signifikanter Risikofaktor für den Erwerb von MRSA. 2010;5(2):1–8.
37. 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.
38. 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>
39. Oztoprak N, Cevik MA, Akinci E, Korkmaz M, Erbay A, Eren SS, et al. Risk factors for ICU-acquired methicillin-resistant Staphylococcus aureus infections. Am J Infect Control [Internet]. 2006 Feb [cited 2014 Jun 14];34(1):1–5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16443085>
40. 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>
41. 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>
42. Tacconelli E, De Angelis G, Cataldo M a, Pozzi E, Cauda R. Does antibiotic exposure increase the risk of methicillin-resistant Staphylococcus aureus (MRSA) isolation? A systematic review and meta-analysis. J Antimicrob Chemother [Internet]. 2008 Jan [cited 2014 Jul 22];61(1):26–38. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17986491>
43. Rothman KJ. Tipos de estudios epidemiológicos. In: SANTOS D DE, editor. Epidemiología moderna. 1987. p. 75–86.
44. De Irala J, Martínez-González MÁ, Guillén Grima F. ¿Qué es una variable de confusión? TITLEREVISTA [Internet]. 117(10):377–85. Available from: <http://zl.elsevier.es/es/revista/medicina-clinica-2/que-es-una-variable-confusion-13019296-special-articles-2001>
45. Katz MH. Case control studies. Study desing and statisticals analysis: A Practical guide for clinicians. 1st ed. Cambridge; 2006. p. 27–8.

46. Peláez IM. Modelos de regresión : lineal simple y regresión logística. metodos estadisticos para enfermeria neurologica. 2006. p. 195–214.
47. Silva C. Modelos de Regresión y Correlación III. Regresión Logística. 2007;(x):81–4.
48. F MS, Z CS. Modelos de Regresión y Correlación II. Regresión Lineal Múltiple. 2007;(c):39–41.
49. Peduzzi P, Concato J, Kemper E, Holford TR, Feinstein a R. A simulation study of the number of events per variable in logistic regression analysis. *J Clin Epidemiol* [Internet]. 1996 Dec;49(12):1373–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8970487>
50. Cepeda MS, Boston R, Farrar JT, Strom BL. Comparison of logistic regression versus propensity score when the number of events is low and there are multiple confounders. *Am J Epidemiol* [Internet]. 2003 Aug 1 [cited 2013 Dec 18];158(3):280–7. Available from: <http://aje.oupjournals.org/cgi/doi/10.1093/aje/kwg115>
51. Li X. Comparison of the Missing-Indicator Method and Conditional Logistic Regression in 1:m Matched Case-Control Studies with Missing Exposure Values. *Am J Epidemiol* [Internet]. 2004 Mar 15 [cited 2014 Aug 14];159(6):603–10. Available from: <http://aje.oupjournals.org/cgi/doi/10.1093/aje/kwh075>
52. Greenland S, Schwartzbaum J a, Finkle WD. Problems due to small samples and sparse data in conditional logistic regression analysis. *Am J Epidemiol* [Internet]. 2000 Mar 1;151(5):531–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10707923>
53. Conly JM. Antimicrobial resistance - Judicious use is the key. *Can J Infect Dis Med Microbiol* [Internet]. 2004 Sep;15(5):249–51. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20707016>
54. 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 PÃ\textordmasculineblica* [Internet]. scielosp; 2012;32:343–50. Available from: http://www.scielosp.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1020-49892012001100004&nrm=iso
55. GREBO. Boletín informativo: Resultados del proyecto: “Impacto clínico y Económico de la resistencia Bacterina en hospitales del Distrito.” Bogotá; 2010 p. 1–28.

56. Connor RJ. Sample size for testing differences in proportions for the paired-sample design. *Biometrics* [Internet]. 1987 Mar [cited 2015 Feb 10];43(1):207–11. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3567305>
57. 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.
58. Cardiff TeleForm v10 System. 2008.
59. Charlson ME, Pompei P, Ales KL MC. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis*. 1987;40:373–83.
60. StataCorp. 2011 College Station, TX: StataCorp LP. 2012.
61. Tacconelli E, De Angelis G, Cataldo MA, Mantengoli E, Spanu T, Pan A, et al. Antibiotic usage and risk of colonization and infection with antibiotic-resistant bacteria: a hospital population-based study. *Antimicrob Agents Chemother* [Internet]. 2009 Oct [cited 2014 Oct 13];53(10):4264–9. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2764223&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
62. Bradley JS, Garau J, Lode H, Rolston KVI, Wilson SE, Quinn JP. Carbapenems in clinical practice: a guide to their use in serious infection. *Int J Antimicrob Agents* [Internet]. 1999 Feb [cited 2015 Jan 10];11(2):93–100. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0924857998000946>
63. I RM. Terapia de bacterias productoras de β -lactamasas de espectro extendido. 2003;24–7.