



Universidad de Costa Rica

Sistema de Estudios de Posgrado

Programa de Posgrado en Especialidades Médicas

Dr. Johel Mondragón Bustos

Bacteriemia por *Staphylococcus aureus* meticilino resistente (MRSA): Revisión actualizada de epidemiología, patogénesis, métodos diagnósticos y manejo.

Trabajo final de graduación sometido a la consideración del comité de la Especialidad en Medicina Interna para optar por el grado y título de Especialista en Medicina Interna.

2021



UNIVERSIDAD DE COSTA RICA  
SISTEMA DE ESTUDIOS DE POSGRADO PROGRAMA DE POSGRADO EN ESPECIALIDADES MÉDICAS  
TRABAJO FINAL DE GRADUACIÓN

Acta: EMI-019

El 2 del mes diciembre del 2021, el estudiante Johel Mondragón Bustos , carné universitario B79687 , estudiante de la Especialidad en Medicina Interna, presentó su Trabajo Final de Graduación con el proyecto titulado: "Bacteriemia por Staphylococcus aureus meticilino resistente(MRSA): Revisión actualizada de epidemiología, patogénesis, métodos diagnósticos y manejo."

Nombre	Firma	Cédula
Dr. Manuel Villalobos Zúñiga		1-0954-0701
Director o tutor de la investigación		

MANUEL ANTONIO VILLALOBOS ZUÑIGA (FIRMA)

Firmado digitalmente por MANUEL ANTONIO VILLALOBOS ZUÑIGA (FIRMA)  
Fecha: 2022.01.11 13:18:18 -06'00'

Dr. Johel Mondragón Bustos	
Estudiante.	 1-13820884

JOHEL AARON MONDRAGON BUSTOS (FIRMA)

Firmado digitalmente por JOHEL AARON MONDRAGON BUSTOS (FIRMA)  
Fecha: 2022.01.11 15:45:42 -06'00'

San José, 25 noviembre 2021

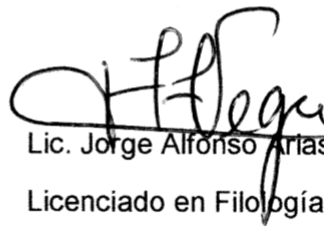
Señores  
Universidad de Costa Rica  
Sistema de Estudios de Posgrado  
Presente

Estimados señores:

Por este medio yo, Jorge Alfonso Arias Vega, mayor, casado, profesor de Español, incorporado al Colegio de Licenciados y Profesores en Ciencias, Artes, Letras y Filosofía, carné 10018, vecino de Ipís, portador de la cédula de identidad 2-300-831, hago constar:

- 1- Que he revisado el Proyecto de Graduación para optar por el grado y título de especialista en Medicina Interna, titulado: "**Bacteriemia por Staphylococcus aureus meticilino resistente (MRSA): Revisión actualizada de epidemiología, patogénesis, métodos diagnósticos y manejo**" del estudiante Johel Mondragón Bustos.
- 2- Que se le han hecho las correcciones pertinentes en acentuación, ortografía, puntuación, concordancia gramatical y otras del campo filológico.

En espera de que mi participación satisfaga los requerimientos de la Universidad, se suscribe atentamente



Lic. Jorge Alfonso Arias Vega

Licenciado en Filología Española

Carné 10018



## Índice

Introducción .....	5
<b>Definición .....</b>	<b>6</b>
Factores de riesgo.....	10
<b>Epidemiología .....</b>	<b>12</b>
<b>Patogénesis .....</b>	<b>14</b>
Generalidades .....	14
Colonización.....	15
Patogénesis MRSA.....	16
Evasión de los mecanismo del hospedero .....	18
<b>Manifestaciones clínicas .....</b>	<b>20</b>
Bacteriemia complicada por Staphylococcus aureus.....	21
Síndromes clínicos .....	23
Endocarditis infecciosa .....	25
Patogénesis.....	28
Ecocardiograma e imágenes .....	28
Infecciones Relacionadas a Catéteres (CRBSI) .....	31
<b>Métodos diagnósticos.....</b>	<b>32</b>
<b>Manejo.....</b>	<b>34</b>
<b>Tratamiento .....</b>	<b>37</b>
<b>Terapia estándar.....</b>	<b>38</b>
Glucopeptidos .....	38
Daptomicina .....	40
Linezolid.....	43
<b>Terapias alternativas .....</b>	<b>44</b>
MLSb(macrolidos, lincosamidas y estreptogramina b) .....	44
<b>Trimetoprima sulfametoxazol .....</b>	<b>44</b>
Betalactámico con afinidad por Proteína de Unión a la Penicilina 2A (PBP2A) .....	45
<b>Terapia combinada .....</b>	<b>46</b>
<b>Otras terapias no antibióticas .....</b>	<b>47</b>
Técnicas de descolonización.....	48

## Introducción

El staphylococcus aureus es un microorganismo Gram-positivo que forma parte de una especie virulenta de entre todos los estafilococos, se nombró así por el Dr. Ogston en 1882 quien describió una bacteria de la familia Micrococcaceae en forma de racimo de uvas que producía afección en la piel e inflamación purulenta. (1)

Actualmente es un microorganismo de interés de salud pública debido a su alta tasa de mortalidad y morbilidad en las últimas tres décadas con alta resistencia a varios antibióticos de uso común intrahospitalarios. Es un patógeno que en la superficie a nivel molecular presenta múltiples adhesinas y secreción de enzimas que le permiten actuar como oportunista y colonizar cavidades específicas como la nasofaringe anterior, axilas y periné. Un tercio de la población a nivel mundial se encuentra colonizado, el otro tercio presenta colonización intermitente y solo un tercio de la población no está colonizado del todo. (1)

Este patógeno cursa con la capacidad de producir infección invasiva que puede ocasionar una amplia variedad de enfermedades y síndromes clínicos debido a mecanismos mediados y no mediados por secreción de toxinas, superantígenos y replicación sanguínea de la bacteria que se disemina a diferentes sitios ocasionando siembras clínicamente aparentes o no.(2)

Este organismo puede producir desde infecciones locales relacionadas con la piel como forunculosis, celulitis, síndrome de piel escaldada hasta afectaciones sistémicas relacionadas a bacteriemias como abscesos a distancia, neumonía, osteomielitis, endocarditis y choque séptico entre otros.(3)

Debido al aumento de resistencia antibiótica por cepas MRSA y complicaciones relacionadas bacteriemias severas se describe en este capítulo una revisión actualizada de bacteriemia por staphylococcus aureus desde su patogénesis, características epidemiológicas, manifestaciones y complicaciones clínicas más frecuentes, métodos de diagnóstico y nuevas terapéuticas para abordaje de esta patología.(4)

## Definición

Se define estafilococemia como la positividad de uno o más hemocultivos por *staphylococcus aureus* asociados a fiebre o alteraciones hemodinámicas como por ejemplo hipotensión, alteración del estado de conciencia, requerimiento vasopresor para mantener presión arterial media por arriba de 65mmhg y que cumpla demás criterios de choque séptico. Se describe como recuperado al paciente asintomático que veinticuatro horas posteriores al tratamiento muestra más de un hemocultivo negativo y sin un sitio evidente de infección. (4)(5)

Se conoce como recaída y no control de sitio de infección al paciente que reingresa antes de los tres meses por bacteriemia asociada al mismo germen.

Se puede dividir el tipo de bacteriemia de acuerdo con características de cepas, mecanismo de resistencia y factores de virulencia; así como en las dos categorías siguientes de acuerdo con el lugar de adquisición de la infección:

-Bacteriemia relacionada a servicios de atención de la salud o nosocomial: por definición dos días posteriores a ingreso hospitalario.

-Bacteriemia adquirida en la comunidad: Por definición es una infección adquirida en la comunidad y no en el hospital ni asociada a servicios de atención de la salud, con MRSA como patógeno extrahospitalario.(denominado CA-MRSA)(6)(7)(8)

De acuerdo con la clasificación anterior existe un subgrupo a tomar en cuenta de pacientes con bacteriemias por CA-MRSA que presentan mecanismos de resistencia antibiótica similar a gérmenes nosocomiales y se encuentran más propensos a presentar endocarditis infecciosa los cuales son: pacientes con dispositivos intravenosos, con abordaje quirúrgico reciente y nefropatía crónica en diálisis peritoneal.(denominados CHA-MRSA)(8)(9)

Bacteriemia por *staphylococcus aureus* (BSA) es la segunda causa de bacteriemia más común a nivel mundial con un aumento de la mortalidad de alrededor de 15-25%

asociado a MRSA. En un estudio llevado a cabo en el hospital San Juan de Dios de Costa Rica entre el año 2015 y 2017 de caracterización de la bacteriemia por staphylococcus aureus evidenció que la mortalidad a 30 días es alrededor de un 34.4% en pacientes que presentan esta enfermedad.

Las complicaciones comunes BSA son: endocarditis infecciosa, osteomielitis (particularmente espondilodicitis, siembras metastásicas manifestadas como acumulaciones purulentas en tejidos a distancia; estas complicaciones usualmente presentan un cuadro muy larvado al inicio por lo que retrasa el diagnóstico y tratamiento.

Es importante conocer los factores riesgo que tiene el paciente de presentar este tipo de complicaciones por lo que se han diseñado escalas como puntaje de BSA para valorar el riesgo de complicaciones y no retrasar las acciones terapéuticas.(10)

La escala de riesgo para BSA mide cuatro factores para un total de cinco puntos: infección relacionada con la comunidad, infecciones de piel que sugieren lesiones o siembras a distancia, fiebre persistente luego de 72hrs de iniciado la antibioticoterapia y cultivo control positivo. El riesgo de presentar complicaciones es del 16% en pacientes sin factores de riesgo y cada punto de la escala le aumenta el riesgo de presentarlas, hasta llegar a un 90% en el caso de que presentara todos los factores de riesgo evaluados. (11,12)

Tabla1

Escala de Puntaje BSA

Factores riesgo para BSA complicada	Puntaje		Porcentaje de riesgo de complicaciones
CA-MRSA	1pto	1 pto	30%
Fiebre persistente	1pto	2pts	40%
Infecciones piel asociadas afectación sistémica	1pto	3ptos	70%
Hemocultivo control positivo	2 pts	5ptos	90%

Adaptada del Corey et al (5).

Esta escala es importante debido a que nos permite diferenciar una BSA complicada de una no complicada y así determinar la duración de la antibioticoterapia y buscar síndromes clínicos más frecuentes asociados a complicaciones de BSA y así disminuir el riesgo de mortalidad, aunque en estudios recientes se demostró que estas medidas no mejoraron la mortalidad en 30 días.

Según las guías de la IDSA del 2011, se debería tomar como punto de cohorte para bacteriemia complicada 7 días posteriores al diagnóstico por persistencia de cultivos positivos pero en un estudio multinacional prospectivo en 2018 que determinaba seguimiento de bacteriemias por staphylococcus aureus complicadas en varios países como España, Italia, Alemania y Taiwán se determinó que existe un aumento de mortalidad marcada de alrededor de 40% luego de 48hrs de persistencia de cultivos positivos y que este debería ser el cohorte para analizar un cambio de estrategia diagnóstica y terapéutica para bacteriemia complicada.(13)(14)



A continuación se presenta un cuadro con los criterios que definen una BSA complicada de una no complicada.

Tabla 2. Clasificación de estafilococemia

Bacteriemia *staphylococcus aureus*

---

No complicada

Afebril 72hrs posteriores a antibiótico terapia

Cultivo negativo control a las 72hrs

No datos de focos de infección metastásicos

Retiro de dispositivos intracardiacos sin evidencia de endocarditis

No evidencia o retiro de catéter venoso central

Complicada

Febril en las primeras 72hrs

Persistencia de cultivos positivos de control a las 72hrs

Evidencia de endocarditis

---

Adaptada del Nambiar et al (15,16)

### Factores de riesgo

Por definición se conoce que una BSA no complicada requiere de al menos 2 semanas de tratamiento y que una complicada al menos una extensión no menor de 4 semanas para resolución y evitar recaída o complicación.

Pero existen estudios que demostraron que hay pacientes con bacteriemias no complicadas que después de 2 semanas de tratamiento dirigido reingresan con recaída, esto traduce una BSA complicada que asocia afectación sistémica ya sea endocarditis, osteomielitis o focos metastásicos ya que las reinfecciones son poco frecuentes en la clínica.

Esto se debe a que existen factores de riesgo en pacientes para desarrollar BSA complicadas en una población relacionada con la comunidad y que presentan un perfil de riesgo similar a los pacientes hospitalizados, los denominados HCA-MRSA.

En este grupo de pacientes encontramos nefrópatas crónicos en programas de diálisis, pacientes en extremos de edades tanto adultos mayores como neonatos, inmunosupresos por cualquier causa ya sea malignidad, diabetes mellitus, portadores de HIV o causa autoinmune. (17)(18)

El mal control de la fuente de infección y el retraso en el inicio de la terapia antibiótica mostraron correlación con un aumento de mortalidad, no así los otros factores de riesgo mencionados previamente.(19)

Tabla 3

Factores de riesgo que predisponen a bacteriemias, según su población.

Nota: Diferencia de cepas de acuerdo con grupo poblacional

H-MRSA

---

Dispositivos intravasculares

Cirugías recientes

Diabetes mellitus

Nefrópatas crónicos en diálisis

Dispositivos intracardiacos

---

CA-MRSA

Atletas

Pobreza y hacinamiento

Uso de drogas o sustancias intravenosas

Extremos de edad

Etnia afrodescendiente

---

Tomado de Methicillin-Resistant Staphylococcus Infections (MRSA and MRSE) (19).

## Epidemiología

*Staphylococcus aureus* es un patógeno causante de infecciones tanto de la comunidad como a nivel de centros de cuidado de salud según registros desde el año 1960, pero a mediados de 1980 se ha visto un cambio en la epidemiología de las infecciones siendo el primero un aumento en la incidencia de infecciones asociadas a cuidados de la salud particularmente endocarditis infecciosa e infecciones protésicas (aumento en la incidencia de infecciones por MRSA respecto a cifras estables de MSSA), y segundo aumento de infecciones relacionadas a piel y tejidos blandos adquiridas en la comunidad en forma epidémica a partir de cepas con mayores factores de virulencia y resistencia a antibióticos beta lactámicos.(20)(21)

De acá se determinó tomar la terminología CA-MRSA para definir la infección adquirida en la comunidad como una infección no relacionada al ámbito hospitalario y HA-MRSA como una infección con más de 48hrs intrahospitalarias para definir infecciones asociadas al cuidado de la salud, estos dos tipos de definiciones se realizaron para marcar una terminología genética y de cepas de resistencia y así para efectos clínicos.(22)(23)

La cepa USA300 originaria de Europa es la más frecuente de las cepas de CA-MRSA. En Estados Unidos al día de hoy es una de las cepas principales causantes de infecciones de piel y tejido blando, además en cuanto a bacteriemia por *Staphylococcus aureus* esta cepa incluye el gen de resistencia a la meticilina *SCCmec* que contiene *mecA*, el elemento catabólico móvil de arginina (ACME), diferentes enterotoxinas como *Seq*, *Sek* y el prófago que contiene la *leucocidina de Panton Valentine* (ver tabla 4). Esto es importante debido a que se ha visto que existen islotes o cassetes móviles de expresión génica( que se explican más adelante) que conllevan *SCCmec* de varios tipos del I-V y específicamente *SCCmec* IV y V y confieren gran parte de factores de virulencia y expresión génica que además ayudan a la movilización de material genético por expresiones genómicas de virulencia que lo hacen altamente transmisible y virulento en la comunidad CA-MRSA y no así en infecciones relacionadas a HA-MRSA.(24) (25)

Lo anterior es significativo debido a que se ha visto un aumento de incidencia en infecciones severas de tipo BSA; por ejemplo, en los últimos 10 años ha aumentado la incidencia de CA-MRSA en un 70%, debido a alta movilidad genética y factores de virulencia que le confieren predisposición a presentar BSA complicada secundariamente a infecciones severas, tejidos blandos y neumonía, con un riesgo aumentado de endocarditis infecciosa, émbolos pulmonares, choque séptico entre otros. Asociado a esto hay un cambio en cuanto a factores de riesgo de la población en general ya que las infecciones se relacionan más a catéteres intravenosos y dispositivos intracardiacos, el aumento de esos casos puede explicarse por el cambio genético de cepa, su alta incidencia y complicaciones severas.(26)(27)(28)

A pesar de los cambios de terminología de CA-MRSA y HA-MRSA se han encontrado que algunos gérmenes nosocomiales presentan *SCCmec* tipo V con las características clínicas y virulencia de CA-MRSA por lo que esta terminología se encuentra en desuso y lo más importante es conocer la virulencia y traducción clínica que nos da esta cepa a la hora de iniciar manejo.(29)

Tabla4

Características de MRSA según población

Propiedades	CA-MRSA	HA-MRSA
Cassette metilino resistencia	<i>SCCmec</i> IV y V	<i>SCCmec</i> I, II, III
Cepas comunes	USA300 (ST8) ST59, ST80	USA100 (ST5) USA500 (ST8) USA800 (ST5)
<i>Leucocidina</i>	Présente in $\geq 75\%$	Presente in $< 5\%$
<i>Panton-Valentine</i>		

Resistencia antimicrobiana	$\beta$ -Lactámicos, macrolidos fluorouinolonas	$\beta$ -Lactámicos, macrolidos, clindamicina, tetraciclina, fluoroquinolonas, aminoglicosidos
Tiempo crecimiento	30 minutos	45-60 minutos
Mutación <i>agr</i>	raro	común

Adaptado del Naimi et al. (30)

## Patogénesis

### Generalidades

*Staphylococcus aureus* es un patógeno con alta expresión virulenta y con una superficie con proteínas y adhesinas que le permite ser oportunista y colonizar de los tejidos, cuando se presenta una disrupción en la barrera de la piel produce infección esto por activación del sistema inmune que activa neutrófilos y células presentadoras antigénicas que pueden controlar la infección, pero si no se detiene forman abscesos locales y a distancia. A pesar de esto una gran expresión genética de virulencia y factores de evasión inmune que contiene la bacteria no produce infección severa en todos sus hospederos, y se ha visto que en los últimos años apareció una cepa resistente a meticilina denominada USA300 portadora del gen *mecA* con diferente virulencia dependiendo del cassette *SCCmec* I-V que por sus características epidemiológicas se ha relacionado clínicamente a las que producen infección relacionada a centros de salud HA-MRSA como *SCCmec* I-II o infecciones de la comunidad CA-MRSA asociada a un perfil infeccioso relacionado con *SCCmec* tipo IV-V.(30)(31)

En este apartado se discutirá la colonización, mecanismos de patogénesis asociados a factores predominantes de virulencia, mecanismos de evasión del sistema inmune y patogénesis de bacteriemia. Existen síndromes clínicos como el choque tóxico o piel escaldada, intoxicación por alimentos que son mediados por toxinas citotóxicas, súper antígenos y toxinas pirógenas que para asuntos de este capítulo no cabe la discusión

de su patogénesis pero es importante tener en cuenta ya que su virulencia es diferente de la asociada a bacteriemias relacionadas a CA-MRSA Y HA-MRSA(32)(33)

### Colonización

Lo más común es que el hospedero se infecte de una bacteria que coloniza su piel y cavidades. El estafilococo es un microorganismo que invade la piel a través de una disrupción epitelial, una vez que se han introducido en capas más profundas, se replican y logran colonizar sitios clave, como las cavidades de la nasofaringe anterior y las axilas en alrededor de un 20%-30% de la población para el MSSA, siendo un porcentaje menor para el MRSA. Este patógeno tiene en su superficie una proteína mediadora de adhesión denominada componente microbiano de superficies reconocedor de moléculas de adhesión de la matriz(MSCRAM) que involucra proteínas como fibronectina, colágeno y factores aglutinantes que permiten adherirse a diferentes superficies y colonizar, siendo este el primer paso para producir infecciones invasoras; sin embargo, se cree que el papel más importante en adherencia lo tiene el factor de agrupamiento tipo b y los ácidos teicoicos en la pared bacteriana. Existe defensa inmunológica del hospedero por medio de fagocitosis, activación de complemento, liberación de citocinas(IL6) ,TNF y liberación de anticuerpos para evitar la infección; pero también, la acción de la microbiota de flora normal y otros comensales que compiten por colonizar la nasofaringe constituyen otro mecanismo paralelo de defensa. Otras bacterias como *streptococcus pneumoniae* secretan peroxidasa para lisar y acceder a su receptor epitelial y de esta manera competir por colonización.

Existen factores de expresión génica que regulan la virulencia de este patógeno y muchas veces a pesar de que logre colonizar sitios frecuentes no existe diseminación a regiones cercanas, se cree que esto se debe a una regulación a la baja de estos factores de virulencia por condiciones del hospedero. (33)

Hay mecanismos de escape de manera alternativa a las defensas del hospedero y consiste en que una matriz extracelular que atrapa la bacteria y la une bajo la forma de

un andamio cohesivo y de esta forma evade la fagocitosis, a este fenómeno se le conoce como fagocitosis frustrada; y a su vez bajo esta forma llamada biofilm o biopelícula, evita ser eliminado por terapias antibióticas. Al igual que los coagulasa negativos el *Staphylococcus aureus* posee una capacidad de adhesión mediante una proteína denominada ica que constituye, junto a otros elementos, un factor determinante en la adhesión al material extracelular, su colonización y finalmente la formación de biofilms.(33)

### Patogénesis MRSA

Los estafilococos tienen islotes de patogenicidad con elementos genéticos que contienen cúmulos de genes con material para la síntesis de toxinas y determinantes para la resistencia bacteriana, estos se conocen como cassette. (34)

El MRSA contiene un islote de resistencia bacteriana conocida como *staphylococcal cassette chromosome (SCCmec)*, según abreviación *SCCmec*, esto le confiere resistencia para meticilina. *SCCmec* tiene genes de recombinación críticos de movilización y otro de resistencia, como por ejemplo el gen *mecA* que le da resistencia contra los antibióticos beta-lactámicos.

El *mecA* codifica una proteína de unión conocida como proteína de unión a penicilina<sub>2a</sub> por sus siglas en inglés PBP<sub>2A</sub> que establece resistencia contra la meticilina, este tipo de proteínas se sintetizan en pared celular y se encargan de todas las reacciones catalíticas de peptidoglicanos de la síntesis de pared celular, las PBP 1-3 son muy afines a los B-lactámicos, pero PBP<sub>2A</sub> presenta muy baja afinidad por estos antibióticos lo que le confiere el perfil de resistencia contra este grupo sin afectar la integridad de la pared celular.(34)(35)

Por definición la resistencia a la meticilina es una concentración inhibitoria mínima para oxacilina mayor o igual a 4.

*SCCmec* es un islote de material genético con doce tipos de **cassettes** diferentes, la mayoría de HA-MRSA son clones de *SCCmec* I, II y III con resistencia antibiótica variada



y el 3 tipo IV y V son clones relacionados de CA-MRSA. El tipo II se caracteriza por disminución de producción de toxinas, además estos tres primeros **cassette** relacionados con HA-MRSA están involucrados con inhibir el regulador génico accesorio denominado *agr* y el regulador estafilocócico *sar* que son factores importantes en regulación y expresión génica de virulencia, esta es la explicación del porqué las infecciones por HA-MRSA tienen poca virulencia y han presentado falla para transmisión comunitaria.(36)(37)

Tabla5

Regulación génica de CA-MRSA

Determinantes de regulación génica y virulencia

---

*leucocidina de Pantón-Valentine*

Elemento móvil catabólico de arginina

Factores de regulación génica (*agr* y *sar*)

Modulinas solubles en fenol (*PSMs*)

Transmisión en medio ambiente

Respuesta del hospedero

---

Existen toxinas asociadas a diferentes islotes de patogenicidad por ejemplo leucocidina de Pantón-Valentine por sus siglas PVL toxina citolítica que causa necrosis relacionada con *SCCmec* tipo IV y V por lo que presenta asociación estrecha con CA-MRSA, y esto asociado a infecciones de tipo de tejidos blandos, fascitis necrotizante y se ha relacionado a neumonía adquirida en la comunidad no tanto así a infecciones diseminadas.(38)(39).

En un estudio en el HSJD de Costa Rica se analizaron las variantes genéticas de virulencia del *Staphylococcus aureus* en pacientes con infecciones moderadas a severas de tejido blando y osteomielitis en pie diabético, entre el año 2014 hasta el 2016, se quería valorar cuál variante genética y factor de virulencia (*mec A*, *pvl*, *etA*, *etB*, and *tsst*) es el más común y más virulento, se estudiaron 101 casos con un 60% de las infecciones de pie diabético por *Staphylococcus aureus* demostrando que *mec A* es la

variante genética más común y no hubo diferencia entre infecciones por tejidos blandos y osteomielitis en esta variante relacionado con producción de PBP2A asociado a meticilino resistencia. Se concluyó que el factor de virulencia PVL se relaciona con infecciones de tejido blando en pacientes con pie diabético, sin traducir peores pronósticos ni complicaciones adicionales.

Se ha visto que las infecciones por *Staphylococcus aureus* asociadas a la comunidad son más virulentas comparadas con las asociadas a centros de salud y se cree que es debido a estos factores:

- Gen de resistencia antibiótica
- Crecimiento rápido de cepas debido a regulación alta genética
- Virulencia alta relacionada con toxinas PVL o ACME(40)(41)

#### *Evasión de los mecanismos del hospedero*

*Staphylococcus aureus* tiene varios mecanismos de acción y estrategias para evadir y atacar el sistema inmune innato que son determinantes para la supervivencia. Usa cápsulas de polisacáridos para evadir opsonización, secreta citosinas que le ayudan a inhibir factores importantes en migración y señalización de inflamación; además actúa sobre puntos críticos del complemento inhibiendo las tres vías de acción: clásica, alternativa y de las manosas. Tiene un papel importante en la alteración de la hemostasia produciendo factores que inhiben puntos críticos de la coagulación como *factor coagulasa (Coa)* y *factor de vonWillebrand (vWbp)*.

A continuación un cuadro que resume la actividad de respuesta inmune del hospedero.(37)(39)

Tabla 6 Evasión del hospedero(31)

Célula diana y sistema afectado	Mecanismo de evasión
Neutrófilos	-Impiden quimiotaxis al secretar súper antígenos( <i>SSL5 Y SSL10</i> )  -Secreción de <i>CHIPS</i> (proteína inhibidora de quimiotaxis)
Alteración del complemento	-Inhibe C3 convertasa por medio de proteínas <i>SCIN I,II y III</i>  -Bloquea complemento C3 por medio de metaloproteasa
Evita opsonización y fagocitosis	-Bloquea la <i>Fcy</i> con proteína A conocida como <i>SPA(Staphylococcal protein A)</i>
Lisis de células endoteliales	-Mediado por toxinas perforinas  -Mediado por toxinas cito líticas: <i>Hla</i> y <i>HlgCB</i>
Alteración de la coagulación y hemostasia	- inhiben <i>factor coagulasa (Coa)</i> y Factor de von <i>Willebrand (vWbp)</i> .

## Manifestaciones clínicas

La bacteriemia por *staphylococcus aureus* se encuentra presente en 70-75% de todas las infecciones severas por este patógeno, la fuente más común de infección primaria son piel y tejidos blandos, dispositivos intravenosos como catéter venoso central(CVC) de corta o larga duración( para colocación de medicamento a largo plazo), dispositivos intracardiacos y osteomielitis. Se debe tener en cuenta que la fuente principal puede no ser evidente al principio y que a la hora que el patógeno se disemine por sangre periférica puede producir infecciones a distancia por lo que podríamos estar valorando una complicación de la bacteriemia y no la fuente principal. (42)

En general no se encuentra foco primario en el 25% de los casos y su cuadro clínico puede tener una presentación inicial más larvada asociada a afectación sistémica con alteraciones hemodinámicas, fiebre persistente o episódica y alteración del estado de conciencia más que síntomas relacionados con su foco primario, es importante tener en cuenta este cuadro clínico y sospechar BSA; debido a que en estudios recientes se ha visto que esta patología cursa con una mortalidad del 30% a nivel de Costa Rica y que el retraso en el diagnóstico y en el inicio de medidas terapéuticas aumentan la mortalidad.

Siempre se debe sospechar y descartar foco metastásico de infección al momento del diagnóstico de BSA ya que según epidemiología y por su patogénesis sabemos que hay afectación con alto inóculo a diferentes sistemas como por ejemplo: corazón, pulmón, riñón, hueso y sistema nervioso central.

Y debido a esto los diferentes síndromes clínicos que se presentan como por ejemplo: osteomielitis, espondilodicitis, neumonía necrotizante, endocarditis entre otros en diferentes poblaciones de riesgo.

Las poblaciones de riesgo en quienes se encuentran más frecuentemente estas presentaciones clínicas y por ende se debe tener alta sospecha de BSA, son pacientes que no necesariamente están hospitalizados pero que se encuentran inmunosupresos

por alguna causa o que por sus patologías crónicas están en estrecha relación con servicios de salud, estos cumplen el perfil HCA-MRSA, que son pacientes que se encuentran con BSA complicada, que tienen un perfil de resistencia antibiótica amplia y con factores de virulencia típicos de cepas de la comunidad(*mec A, pvl, etA, etB, and tsst*) como por ejemplo diabéticos no compensados, nefrópatas crónicos en DPCA con peritonitis a repetición, inmunosupresos como portadores de HIV u otras causas, pacientes con infección de tejidos blandos a repetición ; además de los pacientes cardíopatas con dispositivos intracardiacos y portadores de catéteres venosos de larga duración para terapias prolongadas.(43)

#### *Bacteriemia complicada por Staphylococcus aureus*

Aproximadamente un tercio de la población con BSA desarrolla una o más complicaciones 48hrs después del primer cultivo positivo; dos de los indicadores de BSA complicada son cultivo positivo y fiebre posterior de 72hrs de antibióticoterapia óptima, estos son los dos indicadores de BSA complicada con más evidencia, el cuadro puede estar asociado a choque séptico, distress respiratorio, coagulación intravascular u otra disfunción orgánica, esto es debido a que las complicaciones metástasis del BSA se originan por siembras hematógenas a distancia como una extensión de continuidad del sitio de infección, muchas de las complicaciones metastásicas a distancia son evidentes al momento del diagnóstico y otras se pueden desarrollar días después por lo que el primer paso en evaluación de un paciente con BSA es valorar si existe siembra hematógena a distancia. Y tomar en cuenta las demás manifestaciones de foco metastásicos aparte de endocarditis por ejemplo en escala de porcentajes de frecuencia(44): articulaciones 36%,renal 29%,sistema nervioso central 28%,tejido blandos y piel 18% y pulmón 15%.

BSA ya está catalogada como la primera causa de endocarditis infecciosa a nivel mundial debido al aumento de uso de drogas ilícitas intravenosas, uso de dispositivos intracardiacos y poblaciones de riesgo nosocomial e inmunosupresos. Recordar realizar un estudio de imagen estrictamente para valorar patología valvular por ejemplo con ecocardiograma transesofágico si el paciente cumple criterios de

bacteriemia complicada (dispositivos intracardiacos, control 72hrs con cultivos positivos a pesar de terapia óptima, evidencia de foco metastásicos de infección, bacteriemia recurrente). (44)

Siempre para lograr curación y eliminar al patógeno es importante recordar que la regla de oro es desde que se realiza el diagnóstico buscar cuál es la fuente de infección, focos metastásicos secundarios y darle manejo óptimo hasta eliminar el foco y así evitar persistencia y complicaciones posteriores como aumento de resistencia antibiótica y falla terapéutica. (45)(46)

Tabla 7

Terapia posterior a remoción de fuente infecciosa

Recomendación para prolongar 14 días la antibiótico terapia

---

-Posterior a remover material protésico o catéter intravenoso

-Posterior a hemocultivos de control negativos

-Ausencia de endocarditis en el contexto de BSA

-Ausencia infecciosa de foco metastásico

-72hrs afebril posterior a antibióticoterapia óptima

---

Adaptada del Horino et al. (40)

### Síndromes clínicos

La infección comienza con la colonización de los tejidos. Cuando hay una disrupción de la piel existe un procesos de invasión más específico donde *staphylococcus aureus* directa o indirectamente (a través de toxinas) contra el huésped produce infección localizada con el potencial de convertirse en el sitio primario de una infección más grave mediante la extensión contigua o la diseminación con siembras metastásicas a distancia a través de la circulación sanguínea o la invasión indirecta a través de la producción de toxinas como *PVL*, *etA*, *etB*, and *tsst-1*. Esto produce las diferentes manifestaciones clínicas que podemos encontrar en BSA.

BSA está asociada a diversos síndromes clínicos, fiebre e hipotensión son algunos de los síntomas típicos pero no se describe datos específicos patognomónicos de esta patología a nivel de historia clínica y examen físico. Puede tener un espectro amplio de presentaciones clínicas empezando por síntomas relacionados al foco primario y los síntomas alternos secundarios relacionados con diseminación hematógica como tal.

El foco primario más frecuente descrito en varios estudios corresponde a: infecciones relacionadas a catéteres, sepsis de tejidos blandos, osteomielitis e infecciones pulmonares.

La aparición de estas manifestaciones clínicas está relacionada con las características poblacionales y a las nuevas cepas emergentes de resistencia como por ejemplo las infecciones de piel y tejidos blandos asociados con cepa USA300 MRSA y los factores de virulencia como PVL y no así los pacientes con osteomielitis.

Se sabe que los pacientes que presentan BSA sin foco tienen un riesgo de mortalidad y complicaciones a 90 días, tres veces más que los pacientes con foco primario claramente identificado.

Catalogar una bacteriemia como complicada está asociada a mayor riesgo de mortalidad a 30 días, terapia antibiótica de mayor duración y mayor trabajo diagnóstico además de descartar focos metastásicos como endocarditis infecciosa.

En varios estudios se demostró que la BSA asociada a ciertos síndromes clínicos aumentó la mortalidad a 30 días por ejemplo en neumonía 30% de mortalidad, endocarditis 22% y foco no claro asociado un 20% de mortalidad.

A continuación se mencionan los síndromes clínicos más relevantes en cuanto a las manifestaciones de BSA.(47)

#### Tabla 8

#### Síndromes clínicos asociados a BSA

---

Endocarditis infecciosa

Osteomielitis

Artritis séptica

Meningoencefalitis

Neumonía necrotizante

Relacionados a catéteres

---

Bacteriemia por SBA manifestaciones(47).



### Endocarditis infecciosa

Endocarditis infecciosa (EI) es de las complicaciones más severas de BSA y la cual siempre debe descartarse una vez realizado el diagnóstico, retrasar el inicio de terapia puede llevar a complicaciones serias como: choque mixto (cardiogénico y séptico), degeneración y disrupción valvular, émbolos sépticos, absceso perivalvular entre otros.

Es importante saber que ha aumentado la incidencia en las últimas décadas y que esto se ha relacionado con cambio de los factores de riesgo, antes se pensaba que la válvulopatía reumática era uno de los principales factores de riesgo y ahora se sabe que la endocarditis por BSA está relacionado con un aumento de colocación de dispositivos intracardiacos protésicos e intravasculares. Esto como factor predominante aparte de riesgos relacionados a grupos poblacionales ya comentados previamente como los usuarios de drogas intravenosas e inmunosupresos.

En cuanto a las manifestaciones clínicas se sabe que los signos sistémicos propios de la EI, sus síntomas y signos más comunes descritos en la tabla 8 (los signos como manchas de Roth, lesiones de Janeway y nódulos de Osler se relacionan más a endocarditis subaguda por estreptococos y aun así son poco comunes) tienen cuatro escenarios clínicos establecidos:

1-Endocarditis de cavidades derechas (afectación tricúspide)

-Relacionado a usuarios de drogas intravenosas y presenta émbolos pulmonares

2- Endocarditis de cavidades izquierdas

-Embolia sistémica y da paso a otros síndromes clínicos

3- Endocarditis de las prótesis valvulares

4- Endocarditis asociada a centros de salud(48)(49)

En un estudio de investigación clínica de carácter retrospectivo y descriptivo realizado en el HSJD entre los años 2000 al 2011 que buscaba caracterizar el perfil, evolución y respuesta a tratamiento de los pacientes con endocarditis infecciosa en una cohorte de 61 pacientes; demostró que en Costa Rica los pacientes más propensos por género a presentar esta patología son hombres adultos mayores de 50 años, que cursan con estancias prolongadas de alrededor de 45 días debido a antibiòticoterapia prolongada y su principal factor de riesgo es cardiopatía estructural. Además se demostró que los hallazgos clínicos al inicio son muy inespecíficos los más comunes fueron fiebre, fatiga, soplo cardiaco y esplenomegalia. (50)

En cuanto a métodos diagnòsticos el ecocardiograma (ECO) demostró ser un estudio de rutina y de vital importancia en el diagnòstico de endocarditis. Se evidenció la mayor sensibilidad del ECO transesofágico para la identificación de vegetaciones sobre el trasntorácico especialmente en aquellos pacientes con vegetaciones menores a 10mm y también fue superior para identificar abscesos perivalvulares.

En cuanto a cultivos se demostró que aumenta la sensibilidad si se toman dos cultivos periféricos con un porcentaje de error de un 20% en relación con un no crecimiento bacteriano cuando ya se ha iniciado la terapia antibiòtica.

En cuanto a etiología *Staphylococcus aureus* es el segundo patògeno más común con un perfil de resistencia antibiòtica a las penicilinas y oxacilina. Además con una excelente sensibilidad a la vancomicina y linezolid del 100% y en menor porcentaje rifampicina y gentamicina. Cabe mencionar que en Costa Rica el perfil de sensibilidad a la oxacilina en el caso de *staphylococcus aureus* es baja, menor al 30% y que en casos específicos de válvulas nativas mejora en un 50% por lo que la combinación de gentamicina y oxacilina no es una opción empírica recomendable en este país debido al perfil microbiològico de la infecciones adquiridas en la comunidad predominantes de MRSA. (50)

Tabla9

Cuadro clínico Endocarditis

Signos clínicos y complicaciones de endocarditis bacteriana

Signo	Frecuencia
Fiebre	86-96%
Nuevos soplos	48%
Empeoramiento de soplo ya existente	20%
Hematuria	26
Embolismo	17%
Esplenomegalia	11%
Nódulos de Osler	8%
Lesiones de Janeway	5%
Manchas de Roth	3%
Complicaciones endocarditis	
Evento cerebrovascular	17-20
Falla cardiaca aguda	14-33%
Absceso intracardiaco	14-20%
Anormalidades de conducción cardiaca	8%
Embolización no cerebral	23-33%

Tomado del Wang et al.

## Patogénesis

El daño al endotelio cardíaco, forma una lesión trombótica estéril debido a cúmulo de matriz extracelular y fibrina, que es necesario para que se desarrolle endocarditis. Los mecanismos de daño endotelial incluyen: trauma directo de catéteres, dispositivos intravasculares y flujo sanguíneo turbulento de válvulas protésicas o lesión congénita. La endocarditis trombótica estéril resultante proporciona un medio de inóculo en el paciente con BSA. Los estafilococos utilizan adhesinas (MSCRAMM) como el factor de aglutinación A y proteína A de la fibronectina para unirse a proteínas de la matriz extracelular del huésped estas se unen a las válvulas y las coloniza produciendo inflamación local y esto promueve el crecimiento de las vegetaciones, constituyéndose en biofilm bacteriano. Existen mecanismos de evasión del huésped por el *staphylococcus aureus* como el uso de cápsula, evitar fagocitosis y alterar el ambiente para evitar acción de los neutrófilos por medio de especies reactivas de oxígeno y esto se traduce en resistencia antibiótica.

En cuanto a los criterios diagnósticos los actuales son los de DUKE modificados donde lo recomendado es que si un paciente presenta falla cardíaca aguda asociado a endocarditis infecciosa por BSA tiene criterio de intervención quirúrgica inmediata y para esto hay que realizar método de imágenes de previo para valorar el tipo de lesión y si existe vegetaciones con válvulopatía sintomática a valorar el tamaño de las mismas. En general las indicaciones para llevar a cabo la cirugía en pacientes con endocarditis infecciosa son: falla cardíaca aguda, válvulopatía sintomática, absceso perivalvular, bloque atrioventricular o absceso paraortico.(44)(45)

## Ecocardiograma e imágenes

El ecocardiograma (ECO) es una de las herramientas de imágenes ultrasonografías más importantes para evidenciar endocarditis infecciosa y sus complicaciones como vegetaciones, abscesos, fístulas, perforación de valvas, regurgitación valvular y dehiscencia de válvula protésica. La ecografía transtorácica (ETT) tiene un 65-70% de

detección de vegetaciones de > 2mm de diámetro no protésicas por lo que en pacientes con BSA y bajo riesgo de endocarditis se puede realizar ETT para valorar válvulas nativas; en cuanto válvulas protésicas o dispositivos intracardiacos y sospecha de absceso. El estudio de imagen de elección sería ecocardiograma transesofágica (ETE) con detección de más de 90% de vegetaciones con falsos negativos en un 10% por lo que si existe sospecha alta de BSA complicada con endocarditis se recomienda repetir el estudio en una semana.

La angiografía cardiaca computarizada tiene excelente resolución y detecta con mejor visualización abscesos para cardiacos y lesiones aneurismáticas, además de eliminar artefactos en imágenes de válvulas protésicas y dispositivos intracardiacos.

Pero es menos sensible y más costo efectivo que el ETE para detectar vegetaciones menores de 1mm, por lo que en pacientes BSA complicada con sospecha de endocarditis infecciosa el Gold estándar para detección sería ETE. Existe otro método como por ejemplo la tomografía por emisión de positrones con F-fluorodesoxiglucosa por sus siglas en inglés (FDG-PET / CT) que puede ser útil para la detección de sitios de infección embólicas periféricas y cardíacas, pero todavía no son de uso rutinario ni han sido recomendado por guías.(51)(52)

## Tabla10

### Criterios DUKE

#### Criterios DUKE para diagnóstico de endocarditis

---

##### Criterio mayor

##### 1-Hemocultivo positivo

Microrganismo tipo de endocarditis infecciosa de dos hemocultivos separados

En este caso *Staphylococcus aureus*

Hemocultivo positivo persistente, recuperación de microorganismo consistente con endocarditis infecciosa:

Hemocultivos separados por 12hrs de diferencia

##### 2-Evidencia de compromiso endocardio

ECO positiva:

Masa oscilante en válvula o en estructuras de soporte en el trayecto de chorros regurgitantes o material implantado.

Absceso o nueva lesión valvular

##### Criterios menores

1-Predisposición: trastornos cardiacos o uso de drogas intravenosas

2-Fiebre > 38.0

3-Fenómenos vasculares :embolia arterial mayor, infartos pulmonares sépticos, aneurisma micotico, hemorragia intracraneal, hemorragia conjuntival y lesiones de janeway

4-Fenómenos inmunológicos: glomerulonefritis, nódulos osler, manchas de roth y factor reumatoideo

5-Evidencia microbiológica que no cumple criterio mayor

---

Nota se hace diagnóstico: 2 criterios mayores, 1 criterio mayor y 3 tres menores o 5 criterios menores. Murray et alt(48).

### *Infecciones Relacionadas a Catéteres (CRBSI)*

El uso de catéteres es común a nivel hospitalario en el tratamiento de los pacientes críticamente enfermos, por cuanto facilita el manejo de las infusiones intravenosas, de la terapia de soporte nutricional, el monitoreo hemodinámico, la plasmaféresis y la hemodiálisis. Tipos de catéteres intravenosos no tunelizados tenemos: catéter venoso central (CVC), catéteres centrales de inserción periférica (PICCS) y otros usados en unidades críticas como pulmonar arterial central (Swan-Ganz). Con sitio de inserción variados acceso yugular, subclavio, femoral, supraclavicular entre otros.

*Staphylococcus aureus* es el patógeno más común que causa infección de catéteres y a nivel nosocomial la infección relacionada a catéteres es una de las causas más comunes de bacteriemia por *staphylococcus aureus* por sus cifras en inglés CRBSI (Catheter Related BloodStream Infection). Otras complicaciones relacionadas a infección de catéteres son: tromboflebitis, endocarditis infecciosa e infección local. Ha sido evidenciado en varios estudios que medidas de higiene a la hora de la colocación como higiene y lavado de manos son factores importantes para disminuir el riesgo de infección relacionada a catéteres así como el uso de jabón bactericida local para asepsia y tópico en catéter in situ . Otro factor de riesgo importante para CRBSI es la duración del catéter pero ya se vio que en un estudio grande no demostró diferencia entre catéteres colocados de menos 7 días de duración comparado a los más de 7 días de duración en términos de aumento de riesgo de infección, sino que los datos clínicos que más relacionaron a CRBSI fueron signos sistémicos de septicemia y signos locales de infección.

La patogénesis de CRBSI está relacionada con colonización y formación de biofilms por lo que las recomendaciones para el manejo de CRBSI son similares para infecciones por MRSA Y MSSA.

El catéter debe retirarse tan pronto como se considere el diagnóstico. Está demostrado que el retiro del catéter está asociado con respuesta clínica y disminuye el riesgo de mortalidad, existe una excepción clínica a esta regla y es en catéteres tunelizados de hemodiálisis que no pueden ser retirados, en estos casos se recomienda antibióticoterapia sistémica y local (con las terapias cerradas de candado que consisten en pasar antibiótico a través del catéter para eliminar biofilms). (42)(53)

Se toma como día 1 de antibióticoterapia al primer día después de hemocultivos negativos. Los tratamientos de primera línea son glucopeptidos pero se puede considerar un cambio a la terapia con Linezolid o daptomicina si cultivos negativos en pacientes con respuesta lenta, nefrotoxicidad o en aquellos con cepas con sensibilidad intermedia. (A nivel de CCSS no contamos con daptomicina, se discutirá más en el capítulo de antibióticoterapia)

La duración de la terapia dependerá de la presencia de complicaciones. Si la respuesta es buena y no hay evidencia de una BSA complicada completar 14 días de terapia.(Se abordara más detalladamente en capítulo de manejo y tratamiento).(54)

### Métodos diagnósticos

En BSA uno de los retos más importantes es identificar tempranamente el patógeno causal y su sensibilidad debido a que esto traduce mejores resultados clínicos en mortalidad, estancia hospitalaria y complicaciones. El método convencional es el cultivo de MRSA que dura de 48-72hrs para tener cultivo definitivo y sensibilidad, que es un método con alta sensibilidad, accesible en costos pero que por duración podría correlacionar con complicaciones clínicas. Existen otros métodos moleculares y no moleculares que recientemente se han practicado que son pruebas rápidas y con mayor sensibilidad, hay varios estudios que demuestran que estas pruebas permiten mejor control de infección, disminución de días de bacteriemia, disminución de mortalidad y cambio de terapia empírica a terapia dirigida más que todo en los estudios por bacteriemias por MSSA disminuyó costos y hospitalización en promedio en 1.6 días.



Combinar la prueba rápida con un plan de administración de antibióticos guiado por servicio de infectología ha demostrado que reduce el riesgo de mortalidad.(55)

Los medios de cromatografía por agar son una adaptación a los cultivos convencionales que permiten identificar el crecimiento de cepas resistentes en medios con antibióticos lo que permite identificar MRSA, se sabe que estos medios de 18-24hrs tienen una sensibilidad muy baja pero alta de alrededor de 87% a las 48hrs. La especificidad de 18 a 24 h de los medios cromogénicos para detectar MRSA fue significativamente mayor que la especificidad del cultivo tradicional. En la práctica clínica, se ha demostrado que el uso de medios cromogénicos reduce el tiempo de tratamiento dirigido contra MRSA en 12 h.(56)

Otro método innovador para detección de MRSA es la reacción en cadena de polimerasa en tiempo real conocida como PCR en tiempo real detecta una porción de ADN donde el gen *SCCmec* específico de MRSA se encuentra con el gen *orfX* del estafilococo, sirve para distinguir cepas de MRSA de MSSA o estafilococos coagulasa negativos resistentes a la meticilina de forma rápida y están disponibles en el país.(57)

Las pruebas se pueden realizar directamente en muestras obtenidas de sangre o de un hisopo nasal o de heridas, y los resultados suelen estar disponibles de 1 a 3 h. Sin duda es el método más rápido y sensible con alrededor de 92% comparado con métodos cromogénicos, lo que si se puede evidenciar es que estos dos métodos alternativos en estudios han disminuido el tiempo de estancia hospitalaria.

Otro método alternativo es la inmunocromatografía que es una prueba que funciona por medio de anticuerpos que detectan proteínas como por ejemplo PBP2A en la pared celular bacteriana producido por el *mec A* y que mediante una prueba donde un anticuerpo reconoce esta proteína en un medio de latex se aglutina.

Esta prueba que es un test de aglutinación por latex tiene 97% de sensibilidad y 100% de especificidad es la más costosa pero distingue MRSA de MSSA aún en muestras muy escasas. (58)(59)

## Manejo

La BSA por MRSA es una infección severa que asocia alta mortalidad y existen características demográficas y clínicas del hospedero que nos pueden orientar a mayor riesgo de una BSA complicada como por ejemplo que sea de sexo femenino, infección adquirida en la comunidad, paciente con cardiopatía estructural y que presente manifestaciones neurológicas como cuadro inicial, todos estos son factores de riesgo que implican aumento de la mortalidad. Como se describió en la sección de definición una BSA no complicada es la que presenta los siguientes datos: cultivos control negativos, afebril 72hrs después del inicio de los antibióticos, una infección con foco evidente y controlable como por ejemplo relacionado a catéteres(suspender el mismo), ECO sin datos de lesiones ni vegetaciones valvulares, no dispositivos intracardiacos e infección sin evidencia de focos metastasicos y una BSA complicada es la que tenga alguno de los criterios previos positivos. Se sabe que la recomendación es que la duración del tratamiento antibiótico en BSA no complicada sean 14 días posteriores a cultivos negativos y de 4-6 semanas en BSA complicada. Recomendaciones establecidas en el manejo de bacteriemia son realizar una historia clínica y un examen físico completos, obtener hemocultivos de control para documentar la resolución de la bacteriemia después del inicio del tratamiento, drenar los abscesos y retirar el material protésico infectado.

Existen otras estrategias que siguen siendo controversiales como anticoagulación en trombosis de catéter o realizar ECO transesofágico a todos los pacientes en general, estas medidas se discutirán adelante.(60)

Un primer paso importante en el tratamiento de la bacteriemia por MRSA es identificar y eliminar la fuente de infección. Si la fuente es un catéter intravascular, debe retirarse lo antes posible después del diagnóstico; y si es por herida con infecciones de tejidos blandos por continuidad debe desbridarse. Los pacientes con endocarditis por MRSA y una válvula protésica deben ser evaluados para cirugía de reemplazo valvular, al igual que aquellos con endocarditis de válvula nativa si la infección es extensa o complicada.

Cuando BSA es persistente, las fuentes ocultas de infección deben identificarse mediante resonancia magnética o tomografía computarizada e intentar eliminarse mediante procedimiento quirúrgico. El tratamiento empírico debe indicarse tomando en cuenta la sensibilidad y resistencia de las cepas, factores riesgo del paciente para presentar BSA complicada, exposición previa a antibióticos y antecedente de procedimientos invasivos.(61)

Generalmente la terapia de primera línea debería iniciarse con vancomicina o daptomicina pero para bacteriemias secundarias lo ideal aparte de eliminar la causa es dirigir antibióticoterapia para foco primario(ver tabla 11 de recomendaciones de esquemas de tratamiento para BSA complicada) por ejemplo se sabe que en pulmón la daptomicina no tiene evidencia y que la vancomicina no tiene buena penetración a nivel de tejido pulmonar por lo que en caso de BSA complicada secundaria a neumonía asociada a ventilación(VAP) o neumonía asociada a servicios de salud(HAP) se recomienda iniciar terapia combinada glucopeptidos con linezolid o clindamicina; o oxacilina en caso de MSSA, además en caso de válvulas protésicas se ha visto buenos beneficios clínicos en término de curación al agregar al esquema rifampicina. Lo demás de las terapias estándares, alternativas y combinadas se discuten más adelante. (62)

Tabla11

Recomendaciones tratamiento

Condición clínica	IDSA	Guía Europea
BSA no complicada	Vancomicina o daptomicina(6 mg / kg)una vez diariamente durante 2 semanas	Dosis de vancomicina hasta la concentración plasmática mínima de 15 a 20 mg / L durante 10 a 14 días  Considere cambiar a linezolid VO en pacientes con una respuesta rápida y cultivos negativos
BSA complicada	Vancomicina o daptomicina(6 mg / kg)una vez diariamente durante 4-6 semanas	Vancomicina o cambie a daptomicina si hay mala respuesta  use daptomicina de primera línea en pacientes con:  -infección potencialmente mortal  -LRA  -Uso previo de glucopeptidos o resistencia a la vancomicina  durante 4-6 semanas
Endocarditis infecciosa válvulas protésicas	Vancomicina + rifampicina 300 mg iv duranté ≥6 sémanas más gentamicina 1 mg / kg / dosis IV cada 8 h durante 2 semanas	Vancomicina 30-60 mg / kg / día IV en 2-3 dosis mas rifampicina 900-1200 mg IV 2-3 dosis duranté ≥6 semanas

---

			y gentamicina 3 / mg / kg / día 1-2 dosis durante 2 semanas
Bacteriemia persistente a pesar de vancomicina	Cepas susceptible: daptomicina (10 mg / kg / día).		dalfopristin y quinupristin 7.5mg/kg/dosis cada 8hrs mas linezolid VO 600mg cada día por 4-6 semanas(58)
	Cepa resistente: dalfopristin y quinupristin 7.5mg/kg/dosis cada 8hrs		

---

### Tratamiento

La proporción de infecciones por *staphylococcus aureus* debidas a MRSA está aumentando y están más relacionadas a la comunidad. Además, existe una creciente evidencia de que los pacientes con bacteriemia por MRSA tienen un peor pronóstico que pacientes con similares infecciones debidas MSSA.

El *staphylococcus aureus* es un patógeno que ha presentado un cambio epidemiológico mostrando mayor incidencia en la última década en sus cepas genéticas de meticilino resistencia por gen de la *mecA* y de mayor prevalencia de MRSA no solo en ambiente nosocomial sino en mayor incidencia a nivel de la comunidad, esto ha llevado al uso extendido de glucopeptidos como la vancomicina con evidente disminución de la sensibilidad por lo que ya aparecen infecciones relacionadas a la comunidad con cepas que muestran resistencia y con sensibilidad intermedia a la vancomicina conocidas como VISA que por definición tienen una concentración inhibitoria mínima (MIC) de alrededor de 4–8 ug/mL , seguidas de cepas con MIC 8–16ug/mL a la vancomicina conocidas como heteroVISA con siglas hVISA por sensibilidad heterogénea, además de casos reportados de resistencia con MIC > 16ug/ml que se conoce como VRSA, definido como resistencia total a la vancomicina, primer caso de aparición desde 2002.(63)

Por lo anterior en esta sección se pretende analizar la terapia actual BSA complicadas y no complicadas así como duración de la misma y estrategias en caso de resistencia antibiótica a la terapia con glucopeptidos, combinaciones en diferentes contextos clínicos y nuevas estrategias terapéuticas. (43)

### Terapia estándar

#### Glucopeptidos

El antibiótico de más uso en esta categoría es la vancomicina, se sabe que es uno de los antibióticos pilares para tratar BSA complicadas y no complicadas por MRSA a nivel mundial, es un antibiótico bactericida pero tiene menos actividad bactericida que los betalactámicos por lo que no son la primera opción para MSSA. Las cepas de MRSA con valores más bajos de MIC de vancomicina se han asociado con mayores tasas de éxito del tratamiento con vancomicina en comparación con las cepas que tienen valores más altos de MIC, mientras que el aumento de MIC de vancomicina para BSA puede predecir una mayor tasa de falla terapéutica con aumento de mortalidad a 30 días y un periodo más extenso de tratamiento de la bacteriemia.(64)

Se ha visto que los glucopeptidos están relacionados con un mayor aumento de la mortalidad en infecciones severas en comparación con los betalactámicos. Se define sensibilidad a la vancomicina con MIC menor de 2 ug/mL, existen dos tipos: sensibilidad intermedia y resistente ambas con mecanismos de resistencia diferentes.

Como se mencionó anteriormente según El Comité Internacional de Estándares Clínicos de laboratorio (CSLI) según las guías del 2012 determinó la susceptibilidad de la resistencia a vancomicina y los glucopeptidos colocándolos en 4 categorías diferentes (estos ejemplifican dos mecanismos de resistencia):

-Sensible a vancomicina:<2ug/ml

-GISA/VISA: MIC 4–8 ug/mL

-hVISA: MIC 8–16 ug/mL

-VRSA: MIC >16 ug/mL

En cuanto VISA se sabe que se identificaron por primera vez en Japón por medio de una cepa que se conoce como MU50 que por mutaciones genéticas presentaba genes de tipo *vraR*, *graRS* y *walRk* que tienen un papel fundamental en la estructura de la pared celular bacteriana y que por regulación genética hacen la pared celular de peptidoglicanos más gruesa, se sabe que los glucopeptidos tienen su mecanismo de acción en atacar y romper la estabilidad de la pared celular de la bacteria por medio de unión a los enlaces D-ala-D-ala terminal, estos genes de la cepa MU50 hacen pared celular más gruesa con varias terminaciones D-ala-D-ala para así atrapar a la vancomicina en la pared y así evitar la destrucción y apoptosis. Los hVISA se descubrieron a partir de la cepa Mu3 y se conocen como heteroVISA porque se encontró entre sus colonias subpoblaciones pequeñas de  $10^5$ – $10^6$  con susceptibilidad heterogénea a la vancomicina y capacidad de crecimiento en concentraciones mayores de 4mg/dl de vancomicina, esto está en relación con posible fallo terapéutico. (58)

Los VRSA se definen con MIC >16ug/ml y se caracterizan por resistencia completa a la vancomicina similar a la que presentan los *enterococcus spp*, estos tienen *Tn1546* o *Tn1547*, siendo dos transposones que codifican una serie de genes que modifican D-ala-D-ala terminal el precursor de la pared bacteriana de peptidoglicano que es el objetivo de los glucopeptidos y lo cambia por D-ala-D-ala lactato este precursor de pared tiene poca afinidad por glucopeptidos y confiere resistencia. Se ha visto que estos transposones tienen un patrón de encodamiento que da un plásmido que se conoce como *van A* que da el fenotipo asociado a la resistencia de glucopeptidos y este fenotipo en ensayos experimentales se ha visto que se pasa por transmisión génica a los estafilococos desde otras especies como los enterococos. En las infecciones estafilocócicas resistentes a vancomicina se han visto relacionadas a infecciones concomitantes por enterococos o antecedente de infección previa.(65)

Es importante saber que este fenotipo *van A* en muchas ocasiones es altamente transferible por efectos virulentos desencadenantes diferentes al uso de antibióticos de previo y que la mayoría de los laboratorios no lo buscan como tamizaje inicial para

sensibilidad a la vancomicina y puede salir negativo en el test genético automático inicial por lo que puede ser más prevalente en la población de lo que dicen los estudios epidemiológicos.

Tanto VISA, hVISA, VRSA son más asociados a MRSA que ha MSSA y se ha visto que no está relacionada a infecciones severas aunque en la última década ha estado más relacionada a BSA complicada con endocarditis infecciosa aguda.

En cuanto a la vancomicina se utiliza dosis ajustada del fármaco guiado por concentración donde una concentración óptima es de 15mg/dl a 20mg/dl en un rango meta, los estudios han demostrado que la eficacia de la vancomicina se mide mejor mediante el área bajo la curva (AUC) resultante de la relación de concentración-tiempo entre la concentración inhibitoria mínima (MIC) sostenida en 24hrs donde una relación mayor de 400 traduce buenos resultados clínicos y de efectividad.

Por otro lado, concentraciones de vancomicina mayores de >20mg/dl están asociada a efectos adversos como nefrotoxicidad.

En conclusión el uso de vancomicina es el estándar en bacteriemia por MRSA pero de ha demostrado que con MIC de 2 o mayores hay evidencia de fallo de terapéutico y que los regímenes de ajuste de dosis por concentraciones induce a error y malos resultados clínicos en cuanto a curación. A continuación se colocan recomendaciones de tratamiento de guías de vancomicina.(66)

### Daptomicina

Es un lipopetido semisintético con potente actividad contra infecciones severas e invasivas por MRSA, tiene un mecanismo de acción único contra Gram positivos, está recomendado su uso en guías de IDSA y europeas como primera línea en bacteriemias complicadas y endocarditis de cavidades derechas.

Su mecanismo de acción inhibe síntesis generalizada de material ADN, ARN y proteínas lo que ocasiona lisis de la célula por medio de una reacción dependiente de calcio, este



lipopetido se une a la membrana celular pero no la penetra ni la destruye, solo inicia su actividad calcio dependiente.

Por definición según CSLI la susceptibilidad a daptomicina se da con MIC <1mg/L, de las cepas sensibles a vancomicina el 97%, son susceptibles a daptomicina, se sabe que cepas con sensibilidad intermedia a vancomicina sea o no heterogénea en su mayoría no son susceptibles a daptomicina , el mecanismo de acción de resistencia se explica debido a un engrosamiento de la pared celular donde la daptomicina no logra alcanzar la cadena de peptidoglicanos y realizar la reacción dependiente de calcio.

Entre las cepas con un valor una MIC de vancomicina de 4 mg / L sólo el 20% son sensibles a la daptomicina, y entre las cepas con un valor de MIC de vancomicina de 8-16 mg / L sólo el 7% son sensibles a la daptomicina. Entre los primeros siete aislados de VRSA , todos menos uno siguen siendo susceptibles a la daptomicina en un estudio de resistencia en BSA entre 2002-2006.(61,68)

La eficacia de la terapia con daptomicina como bactericida es concentración-dependiente y tiene acción con concentraciones > de 20mg/dl, con un efecto post-antibiótico de alrededor de 6hrs, la dosis que se recomienda en endocarditis y bacteriemia es 6 mg/kg pero se ha visto una alta de tasa de resistencia por lo que se propone subir las dosis a 10mg/kg que esto ha mejorado los parámetros clínicos pero con más efectos a nivel de toxicidad principalmente riesgo de rabdomiolisis y otros efectos adversos menos comunes como daño al sistema nervioso periférico manifestado como parestias y disquinesias. La exposición previa a vancomicina reduce per se la susceptibilidad a la daptomicina y se ha demostrado en algunos estudios que esto no pasa con exposición a otros antibióticos, a pesar de esto tiene recomendación en pacientes con MIC intermedias a vancomicina.

A pesar de que VISA y VRSA tiene poca susceptibilidad a la daptomicina con estas desventajas, la daptomicina tiene recomendación en endocarditis de cavidades derechas con falla terapéutica a la vancomicina ya que se ha visto que por su efecto post antibiótico amplio por ser concentración-dependiente a diferencia de la vancomicina,

la daptomicina mantiene una actividad bactericida ampliada lo que permite reducir poblaciones de hasta  $9.5 \log_{10}$  de cepas de MRSA como el alto inóculo que se encuentra en vegetaciones valvulares y gérmenes que se hallan en fase estacionaria. Daptomicina tiene excreción renal per se y se ha visto que la lesión renal aguda es más frecuente con vancomicina. La daptomicina no tiene evidencia en bronconeumonía severa debido a que el factor surfactante pulmonar disminuye considerablemente su eficacia.(61)

## Tabla12

### Usos clínicos Daptomicina

#### Recomendaciones para uso de Daptomicina en infección por MRSA

---

- Usos:
- Endocarditis cavidades derechas
  - Infección severa de tejidos blandos
  - Bacteriemia complicada
  - Infecciones severas asociadas biofilms
  - Nefrotoxicidad
  - MIC>1mg/dl para glucopeptidos

Contraindicadas:

- Neumonía severa

Nota:

---

Basado en recomendación guía europea

### Linezolid

Es del grupo de las oxazolidinonas, inhibe la síntesis de proteínas uniéndose a la fracción *23SrARN* de la unidad ribosomal *50S*, es bacteriostático y tiene actividad contra Gram positivos y juega un papel importante inhibiendo la secreción de *TSST-1* y otras toxinas asociadas a MRSA con *mec A*, por lo que son útiles en ciertos escenarios clínicos.(70)(71)

Tiene recomendación de uso en infección de tejidos blandos, neumonía adquirida en a comunidad(NAC),neumonía nosocomial(HAP) y neumonía asociada a ventilación(VAP) por MRSA, con una ventaja que su formulación vía oral tiene 100% de biodisponibilidad por lo que rápidamente logra concentraciones terapéuticas en plasma y esto facilita traslape de vía intravenosa a vía oral, sin evidencia de nefrotoxicidad pero si con varios casos reportados por mielosupresión, neuropatía periférica y neuropatía óptica. Por esto no se recomienda terapias prolongadas con este antibiótico más de 27 días.

Hay varios estudios randomizados doble ciego como por ejemplo Kollef MH et all y Wunderink RG et all(71,72) que se comparó la linezolid versus la vancomicina para VAP y HAP que evidenciaron más curación y sobrevida en el grupo de linezolid, por lo que se sabe que para HAP y VAP linezolid es una mejor opción; no tanto así en bacteriemia complicada que un gran estudio **open-label** que comparaba linezolid versus vancomicina versus oxacilina en pacientes con bacteriemia relacionada a catéteres se tuvo que suspender antes debido a la alta mortalidad relacionada al grupo de linezolid, y este aumento de mortalidad se dio más que todo en pacientes con infección con Gram negativos concomitante, por lo que la FDA puso alerta y contraindicación con el uso de este antibiótico para bacteriemia.(70)

Por lo que linezolid es excelente para HAP, VAP y NAC por MRSA, pero no para bacteriemias complicadas ni para endocarditis, existen estudios sin diferencia en cuanto a mortalidad con la combinación glucopeptidos más linezolid en BSA comparado con vancomicina.

Por esto como recomendación linezolid nunca se debe usar como terapia empírica ni tampoco como monoterapia sino solo como terapia combinada o secundaria para BSA, una opción es usar en pacientes con estos antecedentes que asocian nefrotoxicidad y fallo terapéutico a vancomicina.(72)

### Terapias alternativas

#### MLSb (macrolidos, lincosamidas y estreptogramina b)

Mecanismo de acción se da por inhibir síntesis de proteínas por la unión al ribosoma 50s, la resistencia procede por cualquiera de los tres mecanismos clásicos: modificación de la diana bacteriana del fármaco, modificación-inactivación del fármaco en sí y disminución de la acumulación intracelular del fármaco. El estafilococo tiene mecanismo de resistencia propia por codificación de genes de tipo:*mefA*, *mefE*, *S. xylosus.msrA*,*msrB*, *erpB* que le permiten tener estos dos mecanismos de resistencia: modificación del ribosoma y la salida del fármaco; estos son los mecanismos propuestos de resistencia y por ende basada en esto no hay evidencia de uso de MLSb en BSA complicada ni en endocarditis excepto estreptogramina A-B (dalfopristin y quinupristin).

En este grupo se ha demostrado actividad bactericida contra cepas con sensibilidad intermedia a MSSA, cuando se combina con un beta lactámico.(73,74)

#### Trimetoprima sulfametoxazol

El TMP-SMX es uno de los antibióticos más antiguos con mecanismo ya conocido el cual inhibe síntesis del ácido tetrahidrofólico importante en la síntesis metabólica bacteriana, en infecciones asociadas a estafilococos se sabe que puede utilizarse como segunda línea y que existen varios estudios que comparan TMP-SMX versus vancomicina donde TMP-SMX evidenció ser inferior que la vancomicina en mortalidad y en curación.

En estudio randomizado a doble ciego, Maekowitz et al, que comparó TMP-SMX versus vancomicina en un grupo de 228 pacientes usuarios de drogas intravenosas con sospecha de BSA, de los cuales 65 pacientes tenían BSA por MRSA. Este estudio evidenció que del 64% de los cuales tenían BSA en general, la vancomicina fue superior con un 98% de curación comparado con TMP-SMX; hubo un subgrupo de pacientes con BSA por MSSA que presentó más mortalidad en ambos brazos y esto se relacionó con el impacto que tienen los betalactámicos en disminución de la mortalidad en MSSA.(75)

Las infecciones por MRSA intravasculares, abscesos o las que presentan un alto grado de tejido necrótico no deben considerarse para el tratamiento con este fármaco, porque la disponibilidad de timidina exógena puede inactivar el TMP-SMX. La recomendación es utilizar en infecciones con baja carga bacteriana, como es el caso de la osteomielitis crónica y situaciones clínicas sin infección severa potencialmente mortal.

El TMP-SMX tiene utilidad en bacteriemia tratada con hemocultivos negativos y siembras en hueso o piel no resueltas que asocien como efecto adverso los glucopeptidos por ejemplo nefrotoxicidad.(76)

#### *Betalactámico con afinidad por Proteína de Unión a la Penicilina 2A (PBP2A)*

Mejorar la habilidad de los betalactámicos para unirse a la PBP2A ha sido un área de investigación especial, la estructura de PBP2A y el bloqueo potencial de PBP2A- $\beta$ -lactámicos indica que el sitio activo de la enzima está cerrado en el estado de reposo y, por lo tanto, es difícil de alcanzar con el fármaco.

Cuando la enzima se expone a precursores de la pared celular o  $\beta$ -lactámicos con farmacóforos (componente central molecular con rasgos esenciales para actividad biológica), las interacciones alostéricas en otras porciones de PBP2A desencadenan la apertura del sitio activo, proporcionando acceso al fármaco del sitio bloqueado.

El éxito de esta interacción probablemente depende de la cadena lateral de pentaglicina hidrófoba del precursor y por lo tanto la presencia de farmacóforos hidrófobos en la

molécula de betalactámico. Esto plantea problemas de solubilidad, que se resolvieron mediante la administración del compuesto como pro fármaco, como el ceftobiprol medocaril.(55,59,68)

El antibiótico de esta clase se llama ceftarolina tiene actividad contra *staphylococcus aureus* con MIC susceptibles para MRSA de 0.5-2mg/dl y MSSA con MIC de 0.12mg/dl-0.25mg/dl. Este antibiótico tiene indicación en infecciones de tejidos blandos y NAC no estafilocócica, esto se debe a que el estudio grande que se realizó , AWARE no contempló NAC por *staphylococcus aureus* y tampoco existen estudios que valoren mortalidad de ceftarolina como monoterapia en BSA complicada u otras infecciones severas como endocarditis infecciosa o osteomielitis.

Por lo que el uso clínico del fármaco se ve comprometido por la falta de un estudio comparativo en las principales enfermedades por MRSA.

Se han informado series de casos de tratamiento de rescate en bacteriemia, neumonía y endocarditis por MRSA refractarias (incluida la infección de la válvula protésica) y sugieren que el fármaco puede ser una opción eficaz, solo o en terapia combinada.(77)

#### Terapia combinada

Existe una falta notoria de alternativas para infecciones profundas o potencialmente mortales. La vancomicina es una de las primeras opciones en tales situaciones pero debido al bajo potencial bactericida y a cepas cada vez más resistentes se ha intentado combinar con diferentes antibióticos; sin embargo la terapia combinada hasta este momento no ha sido ineficaz. De las combinaciones que se han estudiado es agregar rifampicina al tratamiento estándar con vancomicina pero en el estudio ARREST confirmó que además de la terapia estándar con vancomicina; la rifampicina no confiere beneficio adicional en términos de acortamiento de días de duración ni en disminuir la mortalidad en pacientes con BSA complicada con endocarditis infecciosa de válvulas nativas. (52)

Aunque no existen estudios definitivos que apoyen su uso, se recomienda (opinión de expertos según las guías) la adición de gentamicina o rifampicina a corto plazo en pacientes con endocarditis de válvulas protésicas.

Además de esto se ha estudiado combinar vancomicina con aminoglucidos como gentamicina; en ensayos in vitro se ha visto que ha dado buenos resultados, pero en estudios in vivo no mejoró la mortalidad.(55)

Diferentes estudios documentaron disminución de la recurrencia de la BSA a 6 meses pero sin relacionarse con disminución de mortalidad y como desventaja esta combinación asoció mayor porcentaje de efectos adversos como ototoxicidad y nefrotoxicidad. Por lo que no es recomendable esta terapia.

Se probó también agregar a la vancomicina o daptomicina un betalactámico anti-estafilocócico como cefazolina, cloxacilina o oxacilina en BSA por MRSA por una duración prolongada; el estudio CAMERA2, evidenció que esta combinación disminuyó considerablemente los días de bacteriemia como ventaja secundaria pero con aumento de la mortalidad y nefrotoxicidad por lo que no cumplió con los objetivos principales y no se recomienda esta combinación.(78)

La combinación de daptomicina más ceftarolina tiene un efecto bactericida agregado en los aislamientos que presentaban una MIC aumentada para daptomicina que se evidencia en mejores resultados clínicos, todo esto fuera de recomendación oficial de las guías.(79)

#### Otras terapias no antibióticas

Se están investigando varias estrategias no antibióticas para evitar la resistencia a los antibióticos de *Staphylococcus aureus*. Estas abarcan nuevos péptidos antimicrobianos, moduladores de virulencia, resensibilización de antibióticos, inmunomodulación, bacteriófagos con endolisinas de fagos y vacunas. Son un campo experimental y de momento no hay evidencia que disminuyen mortalidad o ventajas clínicas en BSA. (80)

### Técnicas de descolonización

*Staphylococcus aureus* es un microorganismo que tiene en su patogénesis por medio de adhesinas y otros mecanismos capacidad para colonizar diferentes cavidades corporales, y esto es un paso importante para producir infección. Se ha visto en años recientes que existen pacientes con riesgo alto de presentar infecciones severas por *staphylococcus aureus* estos son adultos mayores, nefrópatas crónicos, cuidado crítico y los sometidos a cirugía; por lo que es de especial importancia hablar de técnicas de descolonización. Existen técnicas de tamizaje para evidenciar colonización y demostraron que en muchas ocasiones el germen relacionado es genéticamente similar al que patógeno que produce infección por lo que se considera que descolonizar a cierto tipo de la población podría traducir menor riesgo de infección en algunos escenarios clínicos.(80)

Las técnicas de tamizaje más usadas para detectar colonización por *staphylococcus aureus* son cultivo y técnicas moleculares como reacción en cadena de la polimerasa (PCR). Generalmente se toman muestras de cavidades potencialmente colonizadas como la nasofaringe anterior, axilas y cavidad pélvica, el lugar más común es el hisopado nasal y es el que ha demostrado reducir riesgo de infección al descolonizar.

Se ha visto que en ciertos grupos poblacionales como: infección recurrente de tejidos blandos, pacientes críticos de UCI, sometidos a cirugía, nefrópatas crónicos en diálisis peritoneal y adultos mayores institucionalizados, existe alguna ventaja en descolonizar para evitar infecciones severas de tipo BSA y complicaciones. (81-83)

Se ha demostrado en diversos meta-análisis que en pacientes sometidos a cirugía y nefrópatas crónicos en diálisis peritoneal, las técnicas de descolonización si reducen el porcentaje de riesgo de infección y disminución de la mortalidad cuando la descolonización se realiza dirigida hacia los pacientes con hisopado nasal positivo por *staphylococcus aureus*. En cambio en pacientes de UCI en un meta-análisis demostró mayor reducción de mortalidad cuando se descolonizaba a todos los pacientes independientemente de que el tamizaje se encuentre positivo.(81,83)



Las técnicas de descolonización más usadas son lavado nasal con mupirocina dos veces al día por 5 días, mpivodona yodada 6 horas previo a procedimiento quirúrgico y como terapia agregada baños de clorhexidina en caso de infección recurrente de tejidos blandos.(80)(82)

## Bibliografía

1. Micrococcus Poisoning. *J Anat Physiol* [Internet]. octubre de 1882 [citado 21 de octubre de 2021];17(Pt 1):24-58. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1310127/>
2. Texto completo [Internet]. [citado 21 de octubre de 2021]. Disponible en: <https://cmr.asm.org/content/cmr/26/3/422.full.pdf>
3. PubMed Central Full Text PDF [Internet]. [citado 21 de octubre de 2021]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3884195/pdf/fimmu-04-00507.pdf>
4. David MZ, Daum RS. Community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: epidemiology and clinical consequences of an emerging epidemic. *Clin Microbiol Rev.* julio de 2010;23(3):616-87.
5. Corey - 2009 - *Staphylococcus aureus* bloodstream infections defi.pdf.
6. Hsu R-B. Risk factors for nosocomial infective endocarditis in patients with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Infect Control Hosp Epidemiol.* julio de 2005;26(7):654-7.
7. Valente AM, Jain R, Scheurer M, Fowler VG, Corey GR, Bengur AR, et al. Frequency of infective endocarditis among infants and children with *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Pediatrics.* enero de 2005;115(1):e15-19.
8. Jensen AG, Espersen F, Skinhøj P, Rosdahl VT, Frimodt-Møller N. Increasing frequency of vertebral osteomyelitis following *Staphylococcus aureus* bacteraemia in Denmark 1980-1990. *J Infect.* marzo de 1997; 34(2):113-8.
9. Chong YP, Moon SM, Bang K-M, Park HJ, Park S-Y, Kim M-N, et al. Treatment Duration for Uncomplicated *Staphylococcus aureus* Bacteremia To Prevent Relapse: Analysis of a Prospective Observational Cohort Study. *Antimicrob Agents Chemother*

[Internet]. marzo de 2013 [citado 18 de octubre de 2021];57(3):1150-6. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3591920/>

10. Fowler VG, Olsen MK, Corey GR, Woods CW, Cabell CH, Reller LB, et al. Clinical identifiers of complicated *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Arch Intern Med*. 22 de septiembre de 2003; 163(17):2066-72.

11. Kuehl R, Morata L, Boeing C, Subirana I, Seifert H, Rieg S, et al. Defining persistent *Staphylococcus aureus* bacteraemia: secondary analysis of a prospective cohort study. *Lancet Infect Dis* [Internet]. diciembre de 2020 [citado 18 de octubre de 2021];20(12):1409-17. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1473309920304473>

12. Mitchell DH, Howden BP. Diagnosis and management of *Staphylococcus aureus* bacteraemia. *Intern Med J*. diciembre de 2005; 35 Suppl 2:S17-24.

13. 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 Off Publ Infect Dis Soc Am*. 1 de febrero de 2011;52(3):e18-55.

14. Hawkins C. Persistent *Staphylococcus aureus* Bacteremia An Analysis of Risk Factors and Outcomes. *Arch Intern Med* [Internet]. 24 de septiembre de 2007 [citado 18 de octubre de 2021];167(17):1861. Disponible en: <http://archinte.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/archinte.167.17.1861>

15. Nambiar K, Seifert H, Rieg S, Kern WV, Scarborough M, Gordon NC, et al. Survival following *Staphylococcus aureus* bloodstream infection: A prospective multinational cohort study assessing the impact of place of care. *J Infect*. diciembre de 2018; 77(6):516-25.

16. Ringberg H, Thorén A, Lilja B. Metastatic complications of *Staphylococcus aureus* septicemia. To seek is to find. *Infection*. junio de 2000; 28(3):132-6.

17. Wang F-D, Chen Y-Y, Chen T-L, Liu C-Y. Risk factors and mortality in patients with nosocomial *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Am J Infect Control* [Internet]. marzo de 2008 [citado 20 de octubre de 2021];36(2):118-22. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0196655307004683>
18. Lee NE, Taylor MM, Bancroft E, Ruane PJ, Morgan M, McCoy L, et al. Risk Factors for Community-Associated Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Skin Infections among HIV-Positive Men Who Have Sex with Men. *Clin Infect Dis* [Internet]. 15 de mayo de 2005 [citado 21 de octubre de 2021];40(10):1529-34. Disponible en: <https://academic.oup.com/cid/article-lookup/doi/10.1086/429827>
19. Turner NA, Sharma-Kuinkel BK, Maskarinec SA, Eichenberger EM, Shah PP, Carugati M, et al. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: an overview of basic and clinical research. *Nat Rev Microbiol*. abril de 2019;17(4):203-18.
20. Tattevin et al. - 2012 - Concurrent Epidemics of Skin and Soft Tissue Infec.pdf.
21. Wertheim HFL, Melles DC, Vos MC, van Leeuwen W, van Belkum A, Verbrugh HA, et al. The role of nasal carriage in *Staphylococcus aureus* infections. *Lancet Infect Dis*. diciembre de 2005; 5(12):751-62.
22. Miller LG, Perdreau-Remington F, Bayer AS, Diep B, Tan N, Bharadwa K, et al. Clinical and epidemiologic characteristics cannot distinguish community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection from methicillin-susceptible *S. aureus* infection: a prospective investigation. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 15 de febrero de 2007; 44(4):471-82.
23. Eguia JM, Chambers HF. Community-acquired Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: Epidemiology and Potential Virulence Factors. *Curr Infect Dis Rep*. diciembre de 2003;5(6):459-66.

24. Grumann D, Nübel U, Bröker BM. Staphylococcus aureus toxins--their functions and genetics. *Infect Genet Evol J Mol Epidemiol Evol Genet Infect Dis*. enero de 2014;21:583-92.
25. Klevens RM, Morrison MA, Nadle J, Petit S, Gershman K, Ray S, et al. Invasive Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus Infections in the United States. : 9.
26. Lin MY, Hayden MK, Lyles RD, Lolans K, Fogg LF, Kallen AJ, et al. Regional Epidemiology of Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus Among Adult Intensive Care Unit Patients Following State-Mandated Active Surveillance. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2 de mayo de 2018; 66(10):1535-9.
27. Lee AS, de Lencastre H, Garau J, Kluytmans J, Malhotra-Kumar S, Peschel A, et al. Methicillin-resistant Staphylococcus aureus. *Nat Rev Dis Primer [Internet]*. 7 de junio de 2018 [citado 21 de octubre de 2021];4(1):18033. Disponible en: <http://www.nature.com/articles/nrdp201833>
28. Köck R, Becker K, Cookson B, van Gemert-Pijnen JE, Harbarth S, Kluytmans J, et al. Methicillin-resistant Staphylococcus aureus (MRSA): burden of disease and control challenges in Europe. *Eurosurveillance [Internet]*. 14 de octubre de 2010 [citado 21 de octubre de 2021];15(41). Disponible en: <https://www.eurosurveillance.org/content/10.2807/ese.15.41.19688-en>
29. Staphylococcal Infections - ClinicalKey [Internet]. [citado 4 de octubre de 2021]. Disponible en: <https://www-clinicalkey-com.ezproxy.sibdi.ucr.ac.cr/#!/content/book/3-s2.0-B9780323532662002721?scrollTo=%23hl0000370>
30. Naimi TS. Comparison of Community- and Health Care-Associated Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus Infection. *JAMA [Internet]*. 10 de diciembre de 2003 [citado 19 de octubre de 2021];290(22):2976. Disponible en: <http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jama.290.22.2976>

31. Kwiecinski JM, Horswill AR. Staphylococcus aureus bloodstream infections: pathogenesis and regulatory mechanisms. *Curr Opin Microbiol* [Internet]. febrero de 2020 [citado 19 de octubre de 2021];53:51-60. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S136952742030028X>
32. Jenkins A, Diep BA, Mai TT, Vo NH, Warrenner P, Suzich J, et al. Differential Expression and Roles of Staphylococcus aureus Virulence Determinants during Colonization and Disease. Gilmore MS, editor. *mBio* [Internet]. 27 de febrero de 2015 [citado 19 de octubre de 2021];6(1). Disponible en: <https://journals.asm.org/doi/10.1128/mBio.02272-14>
33. Krismer B, Weidenmaier C, Zipperer A, Peschel A. The commensal lifestyle of Staphylococcus aureus and its interactions with the nasal microbiota. *Nat Rev Microbiol* [Internet]. noviembre de 2017 [citado 20 de octubre de 2021];15(11):675-87. Disponible en: <http://www.nature.com/articles/nrmicro.2017.104>
34. Robinson DA, Kearns AM, Holmes A, Morrison D, Grundmann H, Edwards G, et al. Re-emergence of early pandemic Staphylococcus aureus as a community-acquired methicillin-resistant clone. *Lancet Lond Engl*. 2 de abril de 2005; 365(9466):1256-8.
35. Hartman BJ, Tomasz A. Low-affinity penicillin-binding protein associated with beta-lactam resistance in Staphylococcus aureus. *J Bacteriol*. mayo de 1984;158(2):513-6.
36. Diep BA, Otto M. The role of virulence determinants in community-associated MRSA pathogenesis. *Trends Microbiol* [Internet]. agosto de 2008 [citado 19 de octubre de 2021];16(8):361-9. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0966842X08001315>
37. Liu GY. *Molecular Pathogenesis of Staphylococcus aureus Infection*. : 7.

38. Guardabassi L, Schmidt KR, Petersen TS, Espinosa-Gongora C, Moodley A, Agersø Y, et al. Mustelidae are natural hosts of *Staphylococcus delphini* group A. *Vet Microbiol*. 12 de octubre de 2012;159(3-4):351-3.
39. Jenul C, Horswill AR. Regulation of *Staphylococcus aureus* Virulence. Fischetti VA, Novick RP, Ferretti JJ, Portnoy DA, Braunstein M, Rood JI, editores. *Microbiol Spectr* [Internet]. 12 de abril de 2019 [citado 19 de octubre de 2021];7(2). Disponible en: <https://journals.asm.org/doi/10.1128/microbiolspec.GPP3-0031-2018>
40. Spaan AN, Henry T, van Rooijen WJM, Perret M, Badiou C, Aerts PC, et al. The staphylococcal toxin Pantón-Valentine Leukocidin targets human C5a receptors. *Cell Host Microbe*. 15 de mayo de 2013; 13(5):584-94.
41. Spaan AN, Schiepers A, de Haas CJC, van Hooijdonk DDJJ, Badiou C, Contamin H, et al. Differential Interaction of the Staphylococcal Toxins Pantón-Valentine Leukocidin and  $\gamma$ -Hemolysin CB with Human C5a Receptors. *J Immunol Baltim Md 1950*. 1 de agosto de 2015; 195(3):1034-43.
42. Gold HS, Karchmer AW. Catheter-Associated *Staphylococcus aureus* Bacteremia. *Hosp Pract* [Internet]. 15 de septiembre de 1996 [citado 29 de octubre de 2021];31(9):133-50. Disponible en: <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/21548331.1996.11443351>
43. Horino T, Hori S. Metastatic infection during *Staphylococcus aureus* bacteremia. *J Infect Chemother* [Internet]. febrero de 2020 [citado 20 de octubre de 2021];26(2):162-9. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1341321X19303010>
44. Bergin SP, Holland TL, Fowler VG, Tong SYC. Bacteremia, Sepsis, and Infective Endocarditis Associated with *Staphylococcus aureus*. En: Bagnoli F, Rappuoli R, Grandi G, editores. *Staphylococcus aureus* [Internet]. Cham: Springer International Publishing; 2015 [citado 20 de octubre de 2021]. p. 263-96. (Current Topics in Microbiology and

Immunology; vol. 409). Disponible en:  
[http://link.springer.com/10.1007/82\\_2015\\_5001](http://link.springer.com/10.1007/82_2015_5001)

45. Petti CA, Fowler VG. Staphylococcus aureus bacteremia and endocarditis. *Cardiol Clin* [Internet]. mayo de 2003 [citado 20 de octubre de 2021];21(2):219-33. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0733865103000304>

46. Abraham L, Bamberger DM. Staphylococcus aureus Bacteremia: Contemporary Management. *Mo Med*. agosto de 2020;117(4):341-5.

47. Corey GR. Staphylococcus aureus bloodstream infections: definitions and treatment. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 15 de mayo de 2009;48 Suppl 4:S254-259.

48. Murray RJ. Staphylococcus aureus infective endocarditis: diagnosis and management guidelines. *Intern Med J* [Internet]. diciembre de 2005 [citado 20 de octubre de 2021];35(s2):S25-44. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1444-0903.2005.00978.x>

49. Wang A, Gaca JG, Chu VH. Management Considerations in Infective Endocarditis: A Review. *JAMA* [Internet]. 3 de julio de 2018 [citado 20 de octubre de 2021];320(1):72. Disponible en: <http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jama.2018.7596>

50. Endocarditis\_Trabajo\_Diego\_Solís.pdf.

51. Heriot GS, Tong SYC, Cheng AC, Liew D. What risk of endocarditis is low enough to justify the omission of transoesophageal echocardiography in Staphylococcus aureus bacteraemia? A narrative review. *Clin Microbiol Infect* [Internet]. diciembre de 2018 [citado 20 de octubre de 2021];24(12):1251-6. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1198743X18302532>



52. Thwaites GE, Scarborough M, Szubert A, Nsutebu E, Tilley R, Greig J, et al. Adjunctive rifampicin for *Staphylococcus aureus* bacteraemia (ARREST): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *The Lancet* [Internet]. 17 de febrero de 2018 [citado 27 de octubre de 2021];391(10121):668-78. Disponible en: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(17\)32456-X/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(17)32456-X/fulltext)
53. Munckhof WJ. Intravenous catheter-associated *Staphylococcus aureus* bacteraemia: a common problem that can be prevented. *Intern Med J* [Internet]. junio de 2005 [citado 29 de octubre de 2021];35(6):315-8. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1445-5994.2005.00848.x>
54. Mermél LA, Allon M, Bouza E, Cravén DE, Flynn P, O'Grady NP, et al. Clinical Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Intravascular Catheter-Related Infection: 2009 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* [Internet]. 1 de julio de 2009 [citado 29 de octubre de 2021];49(1):1-45. Disponible en: <https://academic.oup.com/cid/article/49/1/1/369414>
55. Garau J, Bouza E, Chastre J, Gudiol F, Harbarth S. Management of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections. *Clin Microbiol Infect* [Internet]. febrero de 2009 [citado 22 de octubre de 2021];15(2):125-36. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1198743X14604249>
56. Palavecino EL. Rapid methods for detection of MRSA in clinical specimens. *Methods Mol Biol Clifton NJ*. 2014;1085:71-83.
57. Luteijn JM, Hubben G a. A, Pechlivanoglou P, Bonten MJ, Postma MJ. Diagnostic accuracy of culture-based and PCR-based detection tests for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: a meta-analysis. *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis*. febrero de 2011; 17(2):146-54.
58. Gould IM, Cauda R, Esposito S, Gudiol F, Mazzei T, Garau J. Management of serious methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections: what are the limits? *Int J*

Antimicrob Agents [Internet]. marzo de 2011 [citado 23 de octubre de 2021];37(3):202-9. Disponible en:

<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0924857910005327>

59. Nonhoff C, Roisin S, Hallin M, Denis O. Evaluation of Clearview Exact PBP2a, a new immunochromatographic assay, for detection of low-level methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (LL-MRSA). *J Clin Microbiol.* octubre de 2012;50(10):3359-60.

60. Hassoun A, Linden PK, Friedman B. Incidence, prevalence, and management of MRSA bacteremia across patient populations—a review of recent developments in MRSA management and treatment. *Crit Care [Internet].* diciembre de 2017 [citado 21 de octubre de 2021];21(1):211. Disponible en:

<http://ccforum.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13054-017-1801-3>

61. Skiest DJ. Treatment failure resulting from resistance of *Staphylococcus aureus* to daptomycin. *J Clin Microbiol.* febrero de 2006;44(2):655-6.

62. Turner NA, Sharma-Kuinkel BK, Maskarinec SA, Eichenberger EM, Shah PP, Carugati M, et al. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: an overview of basic and clinical research. *Nat Rev Microbiol [Internet].* abril de 2019 [citado 21 de octubre de 2021];17(4):203-18. Disponible en: <http://www.nature.com/articles/s41579-018-0147-4>

63. Holland TL, Arnold C, Fowler VG. Clinical Management of *Staphylococcus aureus* Bacteremia: A Review. *JAMA [Internet].* 1 de octubre de 2014 [citado 21 de octubre de 2021];312(13):1330. Disponible en:

<http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jama.2014.9743>

64. Sievert DM, Rudrik JT, Patel JB, McDonald LC, Wilkins MJ, Hageman JC. Vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus* in the United States, 2002-2006. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 1 de marzo de 2008;46(5):668-74.

65. Evolution of Multidrug Resistance during *Staphylococcus aureus* Infection Involves Mutation of the Essential Two Component Regulator WalKR [Internet]. [citado 31 de octubre de 2021]. Disponible en: <https://journals.plos.org/plospathogens/article?id=10.1371/journal.ppat.1002359>
66. Howden BP, Stinear TP, Allen DL, Johnson PDR, Ward PB, Davies JK. Genomic analysis reveals a point mutation in the two-component sensor gene *graS* that leads to intermediate vancomycin resistance in clinical *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother.* octubre de 2008; 52(10):3755-62.
67. [vancomycin\\_dosing\\_and\\_monitoring\\_guidelines.pdf](#).
68. Holmes RL, Jorgensen JH. Inhibitory Activities of 11 Antimicrobial Agents and Bactericidal Activities of Vancomycin and Daptomycin against Invasive Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Isolates Obtained from 1999 through 2006. *Antimicrob Agents Chemother* [Internet]. febrero de 2008 [citado 24 de octubre de 2021];52(2):757-60. Disponible en: <https://journals.asm.org/doi/10.1128/AAC.00945-07>
69. Kullar R, Davis SL, Levine DP, Rybak MJ. Impact of vancomycin exposure on outcomes in patients with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia: support for consensus guidelines suggested targets. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 15 de abril de 2011; 52(8):975-81.
70. Research C for DE and. Linezolid (marketed as Zyvox) Information. FDA [Internet]. 11 de marzo de 2018 [citado 25 de octubre de 2021]; Disponible en: <https://www.fda.gov/drugs/postmarket-drug-safety-information-patients-and-providers/linezolid-marketed-zyvox-information>
71. Wunderink RG, Rello J, Cammarata SK, Croos-Dabrera RV, Kollef MH. Linezolid vs vancomycin: analysis of two double-blind studies of patients with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* nosocomial pneumonia. *Chest.* noviembre de 2003;124(5):1789-97.

72. Kollef MH, Rello J, Cammarata SK, Croos-Dabrera RV, Wunderink RG. Clinical cure and survival in Gram-positive ventilator-associated pneumonia: retrospective analysis of two double-blind studies comparing linezolid with vancomycin. *Intensive Care Med.* marzo de 2004;30(3):388-94.
73. Levin TP, Suh B, Axelrod P, Truant AL, Fekete T. Potential clindamycin resistance in clindamycin-susceptible, erythromycin-resistant *Staphylococcus aureus*: report of a clinical failure. *Antimicrob Agents Chemother.* marzo de 2005; 49(3):1222-4.
74. Weisblum B. Erythromycin resistance by ribosome modification. *Antimicrob Agents Chemother* [Internet]. marzo de 1995 [citado 31 de octubre de 2021];39(3):577-85. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC162587/>
75. Markowitz N, Quinn EL, Saravolatz LD. Trimethoprim-sulfamethoxazole compared with vancomycin for the treatment of *Staphylococcus aureus* infection. *Ann Intern Med.* 1 de septiembre de 1992;117(5):390-8.
76. Lewis PO, Heil EL, Covert KL, Cluck DB. Treatment strategies for persistent méthicillin-résistant *Staphylococcus auréus* bactéraémia. *J Clin Pharm Ther* [Internet]. octubre de 2018 [citado 21 de octubre de 2021];43(5):614-25. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/jcpt.12743>
77. Sader HS, Mendes RE, Streit JM, Flamm RK. Antimicrobial Susceptibility Trends among *Staphylococcus aureus* Isolates from U.S. Hospitals: Results from 7 Years of the Ceftaroline (AWARE) Surveillance Program, 2010 to 2016. *Antimicrob Agents Chemother* [Internet]. 24 de agosto de 2017 [citado 31 de octubre de 2021];61(9):e01043-17. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5571371/>
78. CAMERA2 - combination antibiotic therapy for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection: study protocol for a randomised controlled trial -

PubMed [Internet]. [citado 27 de octubre de 2021]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27029920/>

79. Shafiq I, Bulman ZP, Spitznogle SL, Osorio JE, Reilly IS, Lesse AJ, et al. A combination of ceftaroline and daptomycin has synergistic and bactericidal activity in vitro against daptomycin nonsusceptible methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA). *Infect Dis Lond Engl*. mayo de 2017; 49(5):410-6.

80. Sharara SL, Maragakis LL, Cosgrove SE. Decolonization of *Staphylococcus aureus*. *Infect Dis Clin North Am*. marzo de 2021; 35(1):107-33.

81. Huang SS, Septimus E, Kleinman K, Moody J, Hickok J, Avery TR, et al. Targeted versus Universal Decolonization to Prevent ICU Infection. *N Engl J Med* [Internet]. 13 de junio de 2013 [citado 23 de noviembre de 2021];368(24):2255-65. Disponible en: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1207290>

82. Kluytmans JA, Manders MJ, van Bommel E, Verbrugh H. Elimination of nasal carriage of *Staphylococcus aureus* in hemodialysis patients. *Infect Control Hosp Epidemiol*. diciembre de 1996;17(12):793-7.

83. Price A, Sarween N, Gupta I, Baharani J. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* screening in a cohort of haemodialysis patients: Carriage, demographics and outcomes. *J Hosp Infect*. 13 de enero de 2015;90.