



MAGISTER EN CIENCIAS MÉDICAS CON MENCIÓN EN IIH Y EPIDEMIOLOGÍA
HOSPITALARIA

“Factores de riesgos asociados a la infección por *Staphylococcus aureus* resistente a metilina en pacientes hospitalizados en el Hospital Regional de Antofagasta”

Tesis para optar al grado de Magíster en Ciencias Médicas con mención en Infecciones Intrahospitalaria y Epidemiología Hospitalaria

Claudia Fuenteseca Palavecino

Profesor Guía: Peter Mc-Coll

Santiago, Chile 2019

AGRADECIMIENTOS

A mi hijo Santiago, la luz de mis ojos, te agradezco porque siempre me has recibido con tu sonrisa, tus besos y abrazos después de las jornadas de estudio.

A mis padres por su amor incondicional y su continuo apoyo.

Sandra por su apoyo infinito y cuidar de mi hijo en todo momento.

A mi equipo de trabajo por su apoyo continuo y amistad.

RESUMEN

Introducción: En Chile y en todo el mundo la resistencia a los antibióticos representa un desafío para la Salud Pública, en Chile se ha incrementado en dos veces la aparición de *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (SAMR) desde un 33,5% observada el año 1991 a un 67,7% observada el año 2008.

Objetivo: Identificar los factores de riesgos asociados a las infecciones por *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina en pacientes hospitalizados en el hospital regional de Antofagasta.

Métodos: Estudio caso control independiente en el que se incluyeron 83 pacientes que cumplían con criterio de caso y 53 pacientes que cumplían los criterios de control durante el periodo septiembre 2015 a septiembre 2016.

Resultados: Se muestran diferencias estadísticamente significativas en el número de antibióticos durante un período igual o mayor a 24 horas previo al día de inicio del cultivo entre los casos y controles, mostrando que el 88.0 % de los pacientes con *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina recibieron más de 10 tipos de antibióticos contra el 65.4 % de los pacientes con *Staphylococcus aureus* sensibles a meticilina. Con respecto a la nutrición parenteral, ventilación mecánica y sonda nasogástrica también se observaron diferencias, siendo los pacientes con *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina los que más frecuente recibieron estos procedimientos (21.7 %, 73.5 % y 80.7 % respectivamente) comparado con los que no mostraron resistencia.

Y en relación con el estado vital al egreso entre los pacientes con *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina el 44.6 % fallecieron vs el 23.1 % de los pacientes con *Staphylococcus aureus* sensibles a meticilina que fallecen.

Conclusiones: Los resultados obtenidos contribuyen a la definición de grupos en riesgo de infección por SARM en el hospital. El reconocimiento de estos factores de riesgo sirve como guía para que los profesionales de la salud y los servicios brinden atención diferenciada y anticipada consistente en la mejor selección de la terapia antimicrobiana empírica, aplicación de aislamiento de contacto, evitando así su diseminación.

LISTADO DE CONTENIDO

RESUMEN.....	3
CÁPITULO I: INTRODUCCION	7
CÁPITULO II: REVISIÓN DE LA LITERATURA	8
MARCO TEORICO.	8
CÁPITULO III: DISEÑO DE INVESTIGACIÓN	10
PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.....	10
DISEÑO DE INVESTIGACIÓN.	10
RELEVANCIA DEL ESTUDIO.....	10
OBJETIVO GENERAL.....	11
OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	11
HIPÓTESIS	11
CAPITULO IV. MUESTRA.....	12
ÁMBITO DEL ESTUDIO.....	12
MÉTODO DE MUESTREO.....	13
CRITERIOS DE INCLUSIÓN.....	14
CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.	14
FACTIBILIDAD.....	14
CAPÍTULO V. VARIABLES.....	15
VARIABLES DEPENDIENTES.....	15
VARIABLES INDEPENDIENTES.....	15
CAPÍTULO VI ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS	16
ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS	16
CAPÍTULO VII. DISCUSIÓN Y CONCLUSIÓN.....	24
DISCUSIÓN.....	24
CONCLUSIONES.....	27
CAPÍTULO VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	28
REFERENCIAS	28
ANEXOS	34

LISTADO TABLAS

Tabla N° 1 Estadísticos descriptivos de la población de estudio	16
Tabla N° 2 Factores de riesgo asociados con la aparición de <i>S Aureus meticilina</i> resistente	21
Tabla N° 3 Variables predictoras asociados con la aparición de <i>S Aureus meticilina</i> resistente	23

CÁPITULO I: INTRODUCCION

En Chile y en todo el mundo la resistencia a los antibióticos representa un desafío para la Salud Pública ¹. Dentro de los organismos con mayor relevancia clínica se encuentra *Staphylococcus aureus* quien desarrolla una resistencia a la meticilina. ¹⁻²⁻³

En Chile, la vigilancia nacional de resistencia a los antimicrobianos en agentes que pueden producir infecciones asociadas a la atención en salud, dentro de los cuales se encuentra el *Staphylococcus aureus*, está regulada a través del reglamento sobre notificación de enfermedades transmisibles de declaración obligatoria oficializada en el Decreto Supremo N°158 (2004), norma técnica MINSAL N°00175. ¹

De acuerdo, al ministerio de salud de Chile se ha incrementado en dos veces la aparición de *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (SAMR) en Chile desde un 33,5% observada el año 1991 a un 67,7% observada el año 2008. ¹

En el hospital regional de Antofagasta existe una alta prevalencia de *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina (SAMR) con un promedio de 55,2% entre el periodo 2011 al 2015. ⁴

Este estudio, propone crear un modelo predictivo en base a los factores de riesgo de infección por SAMR en nuestros pacientes. ⁵ Esto permitirá implementar medidas de contención para reducir las cepas de SAMR.

CÁPITULO II: REVISIÓN DE LA LITERATURA

MARCO TEORICO.

El *Staphylococcus aureus* SAU es la principal especie patógena de su género, está presente en la flora microbiológica humana, con hasta 20% a un 30% de los humanos persistentemente asintómicamente colonizado y 50% a 60% colonizado intermitentemente,⁶ siendo causa común de infecciones diversas, tanto de origen comunitario como hospitalario.⁷⁻⁸

La variabilidad de SAU, la rápida respuesta adaptativa frente a cambios del medio y su continua adquisición de determinantes de resistencia antibiótica,² han hecho de éste un residente habitual del habitat hospitalario, donde origina IAAS y además de multiresistencia.³

El tratamiento de las infecciones por SAU en 1941, eran erradicada con penicilina, pero dos décadas mas tarde el 60% de las cepas intrahospitalarias eran ya resistentes a penicilina. Por lo que en 1959 apareció la meticilina, una penicilina semisintética, como antibiótico de elección para estas cepas resistentes.²⁻⁷

Siendo el año 1961 en Londres donde se reportó la primera cepa de *Staphylococcus aureus* meticilino resistente (SAMR) y de ahí se extendió a todo el mundo, aunque el término resistencia a meticilina incluye resistencia a B- lactamicos, las cepas SAMR presentan en general, resistencia múltiple a varios grupos de antibióticos.² A través de diversos mecanismos, estos aislados presentan resistencia al cloranfenicol, tetraciclina, macrolidos, lincosaminas, aminoglicosidos e incluso, quinolonas, describiéndose cada vez con mayor frecuencia brotes de SAMR sensible sólo a los glucopeptidos. Con esto nos limita el tratamiento de infecciones por SAMR, con las antibióticos que son mas tóxicos para el paciente y de mayor costo.⁷

Es esta capacidad de resistencia y adaptabilidad una de las principales y mas importantes causas de infección intrahospitalaria y su importancia radica en su dificultad para erradicar debido a su

capacidad de propagación por focos metastásicos y que su incidencia aumenta cada año.

Cabe señalar que las infecciones (bacteriemias) por SAMR se asocia con una tasa de mortalidad significativamente mayor en comparación a los SAU,⁹ ya que se relaciona con los retrasos en la administración de tratamiento antimicrobiano efectivo, por el efecto de los glicopéptidos es más lento en comparación a la B lactámicos.¹⁰ Teniendo una tasa de mortalidad alta sobretodo en bacteriemia con un 40%.¹¹

En diversos estudios se ha observado una alta prevalencia de los SAMR causantes de neumonía nosocomial 34,4%, infección del tracto urinario 28,3% e infección del torrente sanguíneo versus infecciones cutánea 22,4% y esto se relaciona al tratamiento de antibiótico prolongado de pacientes graves que tiene estancias hospitalarias prolongadas, siendo las UCI con mayor aislamiento de SAMR 38%.¹²

Como hemos visto hay estudios que han evaluado los factores de riesgo relacionados con la presencia de SAMR, como la co-morbilidad 93,1%, el uso de antibiótico previo 18,10% - 48.3%, estancia hospitalaria prolongada, servicio de hospitalización, uso de procedimientos invasivos diagnósticos o terapéuticos 11,20 (ventilación mecánica, catéter venoso central, catéter urinario permanente, nutrición parenteral) procedimientos quirúrgicos previo 14,8%- 55,2%, niveles bajos de albumina sérica.¹³⁻¹⁴⁻¹⁵⁻¹⁶⁻¹⁷ Sin embargo las características de los usuarios del hospital regional Antofagasta HRA no han sido estudiada.

En el presente estudio se consideró: el uso de antibiótico previo, estancia hospitalaria prolongada, servicio de hospitalización, uso de procedimientos invasivos diagnósticos o terapéuticos (ventilación mecánica, catéter venoso central, catéter urinario permanente, nutrición parenteral, sonda nasogástrica, catéter endovenoso periférico y catéter de hemodiálisis) y procedimientos quirúrgicos previo, como factores de riesgos asociados a la infección por SAMR.

CÁPITULO III: DISEÑO DE INVESTIGACIÓN

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.

La pregunta de Investigación es: ¿Cuáles son los factores que están asociados a la infección por *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina en los pacientes del hospital regional de Antofagasta?

DISEÑO DE INVESTIGACIÓN.

Para resolver esta pregunta se realizará un estudio observaciones de tipo analítico de casos y controles. El cálculo de la muestra será con base a la proporción de casos expuestos y controles expuestos en un estudio similar ¹⁸ con los siguientes resultados: tamaños de muestra y potencia para estudios de casos y controles independientes, proporción de casos expuestos de 57% y proporción de controles expuestos de 35%; controles por caso 1 y con nivel de confianza de 95 %.

Para la realización del análisis estadístico se determinaran la contribución individual de los factores estudiados con la probabilidad de la resistencia, se realizara un modelo de regresión logística, donde se ingresaran como covariables a todas las variables que estuvieran asociadas a la presencia de infección SAMR en el análisis bivariado, usando la técnica escalonada hacia adelante. Para cada caso, los modelos finales sólo incluirán variables con un nivel de significancia de $p < 0,05$ o menor. Todos los análisis se realizaran con la versión 22 del paquete estadístico SPSS.

RELEVANCIA DEL ESTUDIO.

El estudio permitirá la implementación de un sistema de detección de los pacientes con mayor riesgo de adquirir o tener SAMR, con esto se podrá implementar estudio de portadores, aplicar aislamiento de contacto en forma oportuna y optimizar los recursos.

OBJETIVO GENERAL.

Identificar los factores de riesgos asociados a las infecciones por *Staphylococcus aureus* resistente a metilina en pacientes hospitalizados en el hospital regional de Antofagasta durante el periodo septiembre 2015 a septiembre 2016.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS.

Identificar la asociación entre:

- El uso previo de antibióticos.
- La enfermedad crónica preexistente.
- El uso de procedimientos invasivos.
- Los procedimientos invasivos.
- La estancia prolongada.
- El servicio de hospitalización.

Y la generación de resistencia a la metilina por *Staphylococcus aureus*.

HIPÓTESIS

La estancia prolongada, enfermedad crónica preexistente, uso previo de antibióticos, procedimientos invasivos, procedimientos quirúrgicos y servicio de hospitalización favorecen la resistencia a metilina de *Staphylococcus aureus* en pacientes hospitalizados en el hospital regional de Antofagasta.

CAPITULO IV. MUESTRA

ÁMBITO DEL ESTUDIO.

En el estudio se incluirán pacientes hospitalizados en el hospital regional de Antofagasta con cultivos positivos para *Staphylococcus aureus* confirmados por la unidad de bacteriología del laboratorio clínico del hospital regional de Antofagasta.

Del total de las muestras para los *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina, 104 muestras de esta base de datos cumplen con la definición de caso

Caso: pacientes adulto hospitalizados en el hospital regional de Antofagasta durante el periodo de septiembre 2015 a septiembre 2016 con cultivo positivo a SAMR

Del total de las muestras para los *Staphylococcus aureus* sensible a la meticilina, 60 muestras de esta base de datos cumplen con la definición de control

Control: pacientes adulto hospitalizados en el hospital regional de Antofagasta durante el periodo de septiembre 2015 a septiembre 2016 con cultivo positivo a SAU

MÉTODO DE MUESTREO

Se obtuvo como muestra para los casos:

Muestra Población Finita			
n	?	TAMAÑO DE LA MUESTRA	$n^{\infty} = \frac{Z^2 \sigma^2}{e^2}$ $N > n^{\infty}(n^{\infty}-1)$ $n = \frac{n^{\infty}}{1+n^{\infty}/N}$
N	104	TAMAÑO DE LA POBLACION	
Z	1,00	NIVEL DE CONFIANZA	
σ^2	1,00	VARIANZA POBLACIONAL	
e	5,0%	ERROR MUESTRAL	
n=83			

Se obtuvo como muestra para los controles:

Muestra Población Finita			
n	?	TAMAÑO DE LA MUESTRA	$n^{\infty} = \frac{Z^2 \sigma^2}{e^2}$ $N > n^{\infty}(n^{\infty}-1)$ $n = \frac{n^{\infty}}{1+n^{\infty}/N}$
N	60	TAMAÑO DE LA POBLACION	
Z	1,00	NIVEL DE CONFIANZA	
σ^2	1,00	VARIANZA POBLACIONAL	
e	5,0%	ERROR MUESTRAL	
n=53			

Se utilizará una planilla estandarizada Excel (**ANEXO N° 1**) para el vaciamiento de la información de los casos y controles, cabe destacar que será el mismo instrumento para los casos y controles.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN.

En el registro serán analizados de forma continua todos los pacientes adultos hospitalizados los servicios de pensionado, medicina, cirugía, UCM, bloque quirúrgico, UCO, UCI y UPC, con acceso a la ficha clínica completa, con cultivos positivos para *Staphylococcus aureus* desde el 01 de septiembre del 2015 al 01 de septiembre del 2016.

Si tiene más de 1 cultivo positivo para el SAMR o más de una hospitalización durante el periodo, se elegirá el primer cultivo y la primera hospitalización.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.

1. Pacientes que hayan ingresado antes del 01 de septiembre del 2015 y posterior al 01 de septiembre del 2016.
2. Pacientes ambulatorios.
3. Pacientes neonatos.
4. Pacientes pediátrico.

FACTIBILIDAD.

Este estudio es factible, ya que la unidad de bacteriología del laboratorio del HCRA, proporciona una base de datos con los pacientes hospitalizados con determinación de cultivos positivos para *Staphylococcus aureus* susceptible a la meticilina que son 286 muestra y 315 muestras para los *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina identificados en el periodo de septiembre 2015 a septiembre 2016.

CAPÍTULO V. VARIABLES

VARIABLES DEPENDIENTES.

Infección por *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina.

VARIABLES INDEPENDIENTES.

1. Fecha de ingreso, fecha de alta y días de estancia.
2. Edad.
3. Sexo.
4. Enfermedad de base.
5. Origen del paciente: Básico medicina (Pensionado, Medicina) Unidad de Cuidados Medios, Básico quirúrgico (cirugía, bloque quirúrgico de especialidades), UPC (unidad coronaria, UCI y unidad tratamiento intermedio).

Variable dependiente	Variable independiente	Variables asociadas
Infección por <i>Staphylococcus aureus</i> resistente a la meticilina	<ol style="list-style-type: none">1. Uso previo de antibiótico2. Procedimiento invasivo3. Tiempo de hospitalización4. Procedimiento quirúrgico5. Hospitalización previa6. Enfermedad crónica preexistente7. Tipo de servicio de hospitalización	<ol style="list-style-type: none">1. Edad2. Sexo

ANEXO N°2

CAPÍTULO VI ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS

ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS

Tabla 1. Estadísticos descriptivos de la población de estudio (n= 136)

VARIABLES	SAMR n=83	SAU n=53	Total	p
SEXO				
Masculino	49 (59.0 %)	35 (67.3 %)	84 (62.2 %)	0.286
Femenino	34 (41.0 %)	17 (32.7 %)	51 (37.8 %)	
INTERVALOS EDAD				
< 60 años	37 (44.6 %)	24 (46.2 %)	61 (45.2 %)	0.842
60 y + años	46 (55.4 %)	28 (53.8%)	74 (54.8 %)	
PROMEDIO EDAD	59.5 ±17.30	59.3±16.5	6.1 ±3.7	0.940
NUMERO DE ANTIBIOTICOS PREVIO				
0-3	10 (12.0 %)	18 (34.6 %)	28(20.7 %)	0.002
>3	73 (88.0 %)	34 (65.4 %)	107 (79.3 %)	
CIRUGIA				
Si	44 (53.0 %)	26 (50.0 %)	70 (51.9 %)	0.704
No	39 (47.0 %)	26 (50.0 %)	65 (48.1 %)	
PROCEDIMIENTOS				
Catéter urinario				

permanente				
No	14 (16.9 %)	15 (28.8 %)	29 (21.5 %)	0.058
Si	69 (83.1 %)	37 (71.2 %)	106 (78.5 %)	
Catéter venoso central				
No	18 (21.7 %)	17 (32.7 %)	35 (25.9 %)	0.106
Si	65 (78.3 %)	35 (67.3 %)	100 (74.1 %)	
Nutrición parenteral				
No	65 (78.3 %)	47 (90.4 %)	112 (83.0 %)	0.052
Si	18 (21.7 %)	5 (9.6 %)	23 (17.0 %)	
Ventilación mecánica				
No	22 (26.5 %)	22 (42.3 %)	44 (32.6 %)	0.030
Si	61 (73.5 %)	30 (57.7 %)	91 (67.4 %)	
Catéter de hemodiálisis				
No	70 (84.3 %)	44 (84.6 %)	114 (84.4 %)	0.962
Si	13 (15.7 %)	8 (15.4 %)	21 (15.6 %)	
Sonda nasogástrica				
No	16 (19.3 %)	21 (40.4 %)	37 (27.4 %)	0.002
Si	67 (80.7 %)	31 (59.6 %)	98 (72.6 %)	

HOSPITALIZACION PREVIA ULTIMO AÑO				
No	69 (84.1 %)	40 (76.9 %)	109 (81.3 %)	0.233
Si	13 (15.9 %)	12 (23.1 %)	25 (18.7 %)	
COMORBILIDADES				
Enf Metabólicas				
No	114 (68.7 %)	35 (67.3 %)	92 (68.1 %)	0.853
Si	52 (31.3 %)	17 (32.7 %)	43 (31.9 %)	
HTA				
No	39 (47.0 %)	24 (45.3 %)	63 (46.6 %)	0.000
Si	44 (53.0 %)	28 (52.8 %)	72(53.4 %)	
Enf Neurológica				
No	39 (47.0 %)	45 (86.5 %)	84 (62.2 %)	0.000
Si	44 (53.0 %)	7 (13.5 %)	51 (37.8 %)	
IRA				
No	63 (75.9 %)	45 (86.5 %)	108 (80.0 %)	0.133
SI	20(24.1 %)	7(13.5 %)	27 (20.0 %)	
Cardiopatía				
No	68 (81.9 %)	42 (80.8 %)	110 (81.5 %)	0.866
Si	15 (18.1 %)	10 (19.2 %)	25 (18.5 %)	
ESTADO VITAL				
Muerto	37 (44.6 %)	12 (23.1 %)	49 (36.3 %)	0.011

Vivo	46 (55.4 %)	40 (76.9 %)	86 (63.7 %)	
TIPO DE SERVICIO				
Unidad Paciente Critico	62 (74.7 %)	29 (55.8 %)	91 (77.4 %)	0.061
Medicina	4 (4.8 %)	4(7.7 %)	12 (5.5 %)	
Cirugía	11 (13.3 %)	14 (26.9 %)	36 (16.5 %)	
Unidad de Cuidados Medios	6 (7.2%)	5 (9.6 %)	17 (7.8 %)	

En este estudio fueron incluidos 136 individuos; 83 fueron casos de infección por *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina y 53 fueron casos de infección de *Staphylococcus aureus* sensible a la meticilina (controles).

La tabla 1 muestra las variables sociodemográficas y clínicas entre los sujetos estudiados. Entre los que tenían infección por SAUR predominó el sexo masculino 84 (62.2%). Respecto de la edad 55.4 % de los pacientes con resistencia a la meticilina son mayores de 60 años.

Se muestran diferencias estadísticamente significativas en el número de antibióticos durante un período igual o mayor a 24 horas previo al día de inicio del cultivo entre los casos y controles, mostrando que el 88.0 % de los pacientes con resistencia a meticilina recibieron más de 10 tipos de antibióticos contra el 65.4 % de los pacientes sensibles.

Se muestra una mayor frecuencia de pacientes con resistencia a meticilina en aquellos a los que se les realizó alguna cirugía con el 53.0 %, aunque las diferencias entre casos y controles no resultaron estadísticamente significativas.

Con relación al empleo de catéter venoso central el comportamiento fue similar entre los casos y controles, encontrándose una frecuencia ligeramente mayor de resistencia a la metilina en pacientes que recibieron este procedimiento con el 78.3 %.

Respecto a la nutrición parenteral, ventilación mecánica y sonda nasogástrica se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los casos y controles, siendo la resistencia a la metilina más frecuente entre los pacientes que recibieron estos procedimientos (21.7 %, 73.5 % y 80.7 % respectivamente) comparado con los que no mostraron resistencia.

Las hospitalizaciones previas en el último año mostraron valores similares entre los casos y controles

Con relación a las comorbilidades la frecuencia de HTA y enfermedad neurológica fue significativamente mayor entre los pacientes con resistencia a metilina con una frecuencia de 53.0 % y 53.0 % respectivamente. La enfermedad metabólica, IRA y cardiopatías mostraron frecuencias similares entre casos y controles.

El estado vital al egreso muestra diferencias estadísticamente significativas entre casos y controles.

Entre los pacientes con resistencia a la metilina el 44.6 % fallecen vs el 23.1 % de los pacientes metilina sensibles que fallecen.

Respecto al tipo de servicio se muestra el 74.7 % de los pacientes con resistencia a la metilina se encontraban en la unidad de paciente crítico, comparado con el 55.8 % que eran metilina sensibles, aunque no se encontraron diferencias estadísticamente significativas.

Tabla 2. Factores de riesgo asociados con la aparición de *Staphylococcus aureus* meticilina resistente.

Factores de riesgo	SAMR n=83	SAU n=53	p	OR	IC 95 %	
NUMERO DE ANTIBIOTICOS						
0-3	10 (12.0 %)	18 (34.6 %)	0.007	3.8	1.6	3.2
>3	73 (88.0 %)	34 (65.4 %)				
Catéter urinario permanente						
No	14 (16.9 %)	15 (28.8 %)	0.048	1.9	1.0	4.1
Si	69 (83.1 %)	37 (71.2 %)				
Nutrición parenteral						
No	65 (78.3 %)	47 (90.4 %)	0.032	2.6	1.9	7.0
Si	18 (21.7 %)	5 (9.6 %)				
Ventilación mecánica						
No	22 (26.5 %)	22 (42.3 %)	0.030	2.0	1.0	3.8
Si	61 (73.5 %)	30 (57.7 %)				

COMORBILIDADES						
HTA						
No	39 (47.0 %)	24 (45.3 %)	0.000	1.3	1.7	2.2
Si	44 (53.0 %)	28 (52.8 %)				
Enf Neurológica						
No	39 (47.0 %)	45 (86.5 %)	0.000	7.2	2.9	17.0
Si	44 (53.0 %)	7 (13.5 %)				
ESTADO VITAL						
Muerto	37 (44.6 %)	12 (23.1 %)	0.006	3.3	2.1	5.2
Vivo	46 (55.4 %)	40 (76.9 %)				

El análisis multivariado (Tabla 2) demostró una asociación entre la presencia de SARM y el uso de más de 3 antibióticos o más previo al día de inicio del cultivo: (OR-3.8; IC del 95%: 1.6-3.2).

También se asoció la aparición de resistencia a la meticilina a la historia de uso de catéteres urinarios permanente (OR-1.9; IC del 95%: 1.0-4.1), de nutrición parenteral (OR-2.6; IC del 95%: 1.9-7.0) y de ventilación mecánica (OR-2.0; IC del 95 %: 1.0-3.8).

Se asociaron comorbilidades como la HTA (OR-1.3; IC del 95 %: 1.7-2.2) y la enfermedad neurológica (OR-7.2; IC del 95 %: 3.0-17.0).

También se mostró que los pacientes con resistencia a la meticilina presentaron mayor frecuencia de fallecidos (OR-3.3; IC del 95 %: 2.1-5.2).

Tabla 3. Variables predictoras asociados con la aparición de *Staphylococcus aureus* meticilina resistente.

Factores de riesgo	SAMR n=83	SAU n=53	p	OR	IC 95 %	
NUMERO DE ANTIBIOTICOS						
3 o +	73 (88.0 %)	34 (65.4 %)	0.000	2.5	1.4	3.2
COMORBILIDADES						
HTA	44 (53.0 %)	28 (52.8 %)	0.000	1.3	1.7	2.2
Enf Neurológica	44 (53.0 %)	7 (13.5 %)	0.000	7.2	3.0	17.0

Para determinar la contribución individual de los factores estudiados con la probabilidad del desenlace, se realizó un modelo de regresión logística, donde se ingresaron como covariables a todas las variables que estuvieron asociadas a la presencia de infección SAMR en el análisis bivariado, encontrándose que solamente el consumo o empleo de 3 o más antibióticos previos y la presencia de comorbilidades como HTA y enfermedad neurológica conservaron su significancia estadística (p=0.000) (Tabla 3).

CAPÍTULO VII. DISCUSIÓN Y CONCLUSIÓN

DISCUSIÓN

Algunos estudios internacionales han llegado a la conclusión de que existe una alta tasa de colonización de SARM entre los pacientes ingresados, especialmente en los casos con factores de riesgo.¹⁹⁻²⁰⁻²¹⁻²²

Aunque en el presente estudio no hubo significancia en la edad, es bien sabido que en los últimos 12 años incrementó la incidencia y prevalencia a nivel mundial del SAMR en adultos, en particular en mayores de 60 años³⁸⁻³⁹, resultados similares a los obtenidos en este estudio. Otros estudios realizados, consideran la edad avanzada como un factor de riesgo de colonización por SARM.²⁰⁻²³⁻²⁴

Entre los hallazgos de esta investigación se encuentra el consumo de antibióticos durante un período igual o mayor a 24 horas previo al día de inicio del cultivo, éste se asocia con la infección por SAMR, cuyo resultado coincide con investigaciones previas sobre el uso de antimicrobianos y resistencia en Europa, donde se comparan las tendencias de patrones de consumo y los patrones de resistencia a fármacos para dos principales patógenos *S. pneumoniae* y *E. coli*²⁵. Esta misma tendencia se ha observado en *S. aureus*²⁶ en la última década con una diseminación clonal de la resistencia a meticilina.²⁷⁻²⁸⁻²⁹⁻³⁰

El uso indiscriminado de antibióticos se ha descrito como un factor que ejerce presión de selección sobre *S. aureus* clones resistentes a la meticilina en el entorno de atención de la salud.³¹ En la presente investigación se puede apreciar que con más de tres antibióticos que consume el paciente, aumente el riesgo de resistencia a la meticilina en un 88% (73 casos).

Las medidas para controlar las infecciones aumentan el riesgo de resistencia, como se ha demostrado con otros microorganismos³². En América Latina, un estudio de Porto et al. demostraron una relación

similar entre la presencia de SARM y el uso de altas dosis de antibióticos como una monoterapia o en combinación.³³

En nuestro estudio los factores asociados que favorecen la adquisición nosocomial de infección por SARM como la manipulación diagnóstico-terapéutica (catéter venoso central, sondaje vesical, intubación orotraqueal, etc), presentó un efecto similar a los mencionados en la literatura. En este sentido se ha descrito que los pacientes con uso de dispositivos invasivos, tienen mayor tasa de colonización por SARM.³⁵

También se citan estudios que destacan entre los factores que favorecen la infección por SARM la estancia hospitalaria prolongada, cirugía previa o herida quirúrgica, las cuales estuvieron presentes en nuestro estudio en mayor frecuencia entre los pacientes con resistencia.³⁶⁻³⁷

La presencia de comorbilidades en los pacientes se ha presentado como factores de riesgo para la presencia y el pronóstico del SARM como agente causal de la bacteriemia³⁸⁻³⁹, en esta investigación se evidencia asociaciones con enfermedades neurológicas e HTA.

En la investigación se encontró asociación de la infección por SARM con una mayor mortalidad, resultados similares a los descritos en la literatura consultada que plantea que las infecciones invasivas por SARM se asocian con mayor mortalidad.¹⁹⁻⁴⁰

Así mismo el presente estudio revelo que el uso de dispositivos invasivos, como nutrición parenteral, ventilación mecánica y sonda nasogástrica se encontraba asociado a las infecciones *S. aureus* metilicina resistente, resultado totalmente compatibles con los descritos en la literatura que plantea que la infección se produce, en general, en zonas con alteraciones previas de la barrera mucocutánea debidas a intervenciones quirúrgicas e instrumentación, etc. según lo informado por Carnicer-Pont, et al.⁴¹ A partir de esta fuente endógena, *S. aureus*, que se comportaba hasta entonces como comensal,

rompe el delicado equilibrio que impedía su capacidad de proliferación y ocasiona una infección local o generalizada.

El factor de morbilidad será variable y dependerá de factores propios del huésped, del tipo de infección y de la precocidad del tratamiento.

En este mismo sentido el estudio de Porto, et al. determinó que los antecedentes de catéteres vasculares, ventilación mecánica y sonda nasogástrica representaban un factor de riesgo ³³. El mayor riesgo de infección por SARM puede explicarse por factores como la colonización bacteriana de dispositivos, una mayor exposición a la manipulación, por tanto, a la transmisión cruzada, y además una mayor exposición al uso de antimicrobianos profilácticos que podría tener un efecto selectivo sobre el microorganismo.

El SAMR es un microorganismo que suele presentar una alta capacidad de diseminación epidémica, la presencia de pacientes colonizados por este tipo de bacterias es una de sus principales vías de propagación dentro de los centros de atención de salud, lo que resulta necesario determinar un modelo predictivo del nivel de riesgo que presenta cada paciente, para así realizar estudios de vigilancia microbiológica locales que permitan una detección precoz de los pacientes colonizados por este tipo de bacterias. La detección de un paciente infectado y/o colonizado por una de estas bacterias nos permitirá adoptar medidas preventivas como aislamiento de contacto y así prevenir su diseminación.

CONCLUSIONES

Entre los enfermos con SARM predomina el sexo masculino y los mayores de 60 años, tienen más hospitalizaciones y reciben más antibióticos, tanto por vía oral como intravenosa, que aquellos colonizados con SAU.

Los pacientes colonizados por SARM tienen más frecuentemente antecedentes de cirugías previas que aquellos colonizados con SAU.

Los riesgos se identificaron como exposición previa a catéteres urinarios, nutrición parenteral, ventilación mecánica, y exposición previa e intensiva a diversos antibióticos, así como se identificaron también la presencia de comorbilidades como enfermedad neurológica e HTA, las infecciones invasivas por SARM se asociaron con una mayor mortalidad.

Los resultados obtenidos contribuyen a la definición de grupos en riesgo de infección por SARM en el hospital. El reconocimiento de estos factores de riesgo sirve como guía para que los profesionales de la salud y los servicios brinden atención diferenciada, aislamiento de contacto y anticipada consistente en la mejor selección de la terapia antimicrobiana empírica.

CAPÍTULO VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

REFERENCIAS

1. Instituto de salud pública de Chile. Ministerio de salud. Boletín de resistencia antimicrobiana. Chile; 2015.
2. GIL D de M. M. Staphylococcus aureus: Microbiología y aspectos moleculares de la resistencia a meticilina. Revista chilena de infectología. 2000;17(2).
3. Joachim A, Moyo S, Nkinda L, Majigo M, Mbagha E, Mbembati N et al. Prevalence of methicillin-resistant Staphylococcus aureus carriage on admission among patients attending regional hospitals in Dar es Salaam, Tanzania. BMC Research Notes. 2017;(10):1-7.
4. Base de datos del laboratorio que recopila todos los aislamientos microbiológicos del hospital regional Antofagasta reportados en el periodo 2011a 2015.
5. Lee A, Pan A, Harbarth S, Patroni A, Chalfine A, Daikos G et al. Variable performance of models for predicting methicillin-resistant Staphylococcus aureus carriage in European surgical wards. BMC Infectious Diseases. 2015;15(1).
6. Mostofsky E, Lipsitch M, Regev-Yochay G. Is methicillin-resistant Staphylococcus aureus replacing methicillin-susceptible S. aureus?. Journal of Antimicrobial Chemotherapy. 2011;66(10):2199-2214.
7. Rincón S, Panesso D, Díaz L, Carvajal L, Reyes J, Munita J et al. Resistencia a antibióticos de última línea en cocos Gram positivos: la era posterior a la vancomicina. Biomédica. 2014;34(0):191.
8. Platzer M L, Aranís J C, Beltrán M C, Fonseca A X, García C P. Colonización nasal bacteriana en población sana de la ciudad de Santiago de Chile: ¿Existe portación de Staphylococcus aureus metilino resistente comunitario?. Revista de otorrinolaringología y cirugía de cabeza y cuello.

2010;70(2).

9. Ganga R, Riederer K, Sharma M, Fakhri M, Johnson L, Shemes S et al. Role of SCCmec Type in Outcome of Staphylococcus aureus Bacteremia in a Single Medical Center. *Journal of Clinical Microbiology*. 2009;47(3):590-595.
10. Wang J, Hsu L, Lauderdale T, Fan W, Wang F. Comparison of Outcomes among Adult Patients with Nosocomial Bacteremia Caused by Methicillin-Susceptible and Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus: A Retrospective Cohort Study. *PLOS ONE*. 2015;10(12):e0144710.
11. Young Kyung Y, Dae Won P, Jang Wook S, Hyo Youl K, Yeon-Sook K, Chang Seop L, et al. Effects of inappropriate empirical antibiotic therapy on mortality in patients with healthcare-associated methicillin-resistant Staphylococcus aureus bacteremia: a propensity-matched analysis. *BMC Infectious Diseases* 2016 16:331-12.
12. FLUIT, A. C., WIELDERS, C. L. C., VERHOEF, J. Y SCHMITZ, F. Epidemiology and Susceptibility of 3,051 Staphylococcus aureus Isolates from 25 University Hospitals Participating in the European SENTRY Study.
13. McKinnell J, Miller L, Eells S, Cui E, Huang S. A Systematic Literature Review and Meta-Analysis of Factors Associated with Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus Colonization at Time of Hospital or Intensive Care Unit Admission. *Infection Control & Hospital Epidemiology*. 2013;34(10):1077-1086.
14. Chambers H. The Changing Epidemiology of Staphylococcus aureus?. *Emerging Infectious Diseases*. 2001;7(2):178-182.
15. Van Hal S, Jensen S, Vaska V, Espedido B, Paterson D, Gosbell I. Predictors of Mortality in Staphylococcus aureus Bacteremia. *Clinical Microbiology Reviews*. 2012;25(2):362-386.
16. Haley C, Mittal D, LaViolette A, Jannapureddy S, Parvez N, Haley R. Methicillin-Resistant

Staphylococcus aureus Infection or Colonization Present at Hospital Admission: Multivariable Risk Factor Screening To Increase Efficiency of Surveillance Culturing. *Journal of Clinical Microbiology*. 2007;45(9):3031-3038.

17. Naves K, Trindade N, Gontijo Filho P. Methicillin-resistant Staphylococcus aureus bloodstream infection: risk factors and clinical outcome in non-intensive-care units. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*. 2012;45(2):189-193.
18. Oztoprak, N, Aydin, M, Akinci, E, Korkmaz, M. Risk factors for ICU-acquired methicillin-resistant Staphylococcus aureus infections. *AJIC*. 2006;34(1): 1-5.
19. Datta R., Huang S.S. Risk of infection and death due to methicillin-resistant Staphylococcus aureus in long-term carriers *Clin Infect Dis*, 47 (2008), pp. 176-181.
20. Gopal Rao, Michalczyk P., Nayeem. N, Walker G., L. Wigmore Prevalence and risk factors for methicillin-resistant Staphylococcus aureus in adult emergency admissions--A case for screening all patients? *J Hosp Infect*, 66 (2007), pp. 15-21.
21. Chen L.F., Chastain C., Anderson D.J. Community-acquired methicillin-resistant Staphylococcus aureus skin and soft tissue infections: Management and prevention *Curr Infect Dis Rep*, 13 (2011), pp. 442-450.
22. J. González del Castillo, F.J. Martín-Sánchez, F.J. Candel, J. Picazo La infección por SARM en urgencias *Enferm Infecc Microbiol Clin*, 30 (2012), pp. 109-112.
23. U. Geary, U. Kennedy Toma de decisiones clínicas en Medicina de Urgencias y Emergencias *Emergencias*, 22 (2010), pp. 56-60.
24. R. Montalvo, L. Huaroto, J. Alvarezcano, E. Ticona, Y. García Prevalencia de portadores nasales por Staphylococcus aureus metilino-resistente en personal de salud del servicio de Cuidados Intensivos, Hospital Nacional Dos de Mayo *Rev Peru Epidemiol*, 13 (2009), pp. 1-5.

25. Sande-Bruinsma N, Grundmann H, Verloo D, Ferech M et al. European Surveillance of Antimicrobial Consumption Project Antimicrobial drug use and resistance in Europe. *Emerg Infect.* 2008 Nov; 14 (11): 1722-1730.
26. Ochoa V, Guzman A, Caicedo Y. Infección por estafilococo aureus meticilino resistente adquirido. *Gastrohnp.* 2007 Jul; 14 (2); S46-S57.
27. Leal Al, Álvarez Ca, Cortes Ja, Ovalle Mb, et al. Resultados de la vigilancia de la resistencia bacteriana año 2012 componente pediátrico y adulto. *Boletín informativo GREBO.* 2013; No 5: 15-17.
28. Leal Al, Álvarez Ca, Cortes Ja, Ovalle Mb, et al. Resultados de la vigilancia de la resistencia bacteriana año 2013 componente pediátrico y adulto. *Boletín informativo GREBO.* 2014; No 6: 15-17.
29. Cortes A, Gómez CA, Cuervo SI, Leal AL. Implicaciones en Salud Pública de Staphylococcus aureus Meticilino Resistente Adquirido en la Comunidad en Bogotá, Colombia. *Rev. salud pública [serial on the Internet].* 2007 Sep [cited 2019 July 30]; 9(3): 448-454. Available from: http://www.scielosp.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0124-00642007000300013&lng=en. <http://dx.doi.org/10.1590/S0124-00642007000300013>.
30. Leal A, Schmalbach J, Álvarez C, Buitrago G, Méndez M, Grebo. Canales Endémicos y Marcadores de Resistencia Bacteriana, en instituciones de Tercer Nivel de Bogotá, Colombia. *Rev. salud pública.* 2006 May; Sup. 8 (1): 59-70.
31. Arias C a, Rincón S, Chowdhury S, Martínez E, Coronell W, Reyes J, et al. MRSA USA300 clone and VREF--a U.S.-Colombian connection? *N Engl J Med.* 2008;359:2177-9. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMc0804021>.

32. Acconelli E, De Angelis G, Cataldo MA, Pozzi E, Cauda R. Does antibiotic exposure increase the risk of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) isolation? A systematic review and meta-analysis. *J Antimicrob Chemother.* 2008;61:26-38. <http://dx.doi.org/10.1093/jac/dkm416>.
33. Porto JP, Santos RO, Pinto P, Filho G, Ribas RM. Active surveillance to determine the impact of methicillin resistance on mortality in patients with bacteremia and influences of the use of antibiotics on the development of MRSA. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2013;46:713-8. <http://dx.doi.org/10.1590/0037-8682-0199-2013>.
34. Olarte NM, Valderrama IA, Reyes KR, Garzón MI, Escobar JA, Castro BE, et al. Colonización por *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina en una unidad de cuidados intensivos de adultos de un hospital colombiano: caracterización fenotípica y molecular con detección de un clon de circulación en la comunidad. *Biomédica.* 2010;182:353-61. <http://dx.doi.org/10.7705/biomedica.v30i3.269>.
35. R. Warren *Staphylococcus aureus*--A cross sectional study of prevalence and risk factors in one general practice *Aust Fam Physician*, 41 (2012), pp. 325-328.
36. Mandell. *Principles And Practice on Infectious Diseases*. Fifth Edition 2000.
37. Lowy FD. *Staphylococcus aureus* Infections. *NEJM* 1998; 339:520-532.
38. Corbacho MS, Sarria J, Hernández MJ, Muniesa P, Jiménez MJ, Arribas JL. Cambios en los patrones epidemiológicos por *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina en un hospital de tercer nivel. Experiencia 5 años. *Med Clin* 2000; 114: 136-138.
39. Sopena N, Sabria M. *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina. *Med Clin* 2002; 118: 671-676.
40. Farley J.E., Ross T., Krall J., Hayat M., Caston-Gaa A., T. Perl, et al. Prevalence, risk factors, and

molecular epidemiology of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* nasal and axillary colonization among psychiatric patients on admission to an academic medical center. *Am J Infect Control*, 41 (2013), pp. 199-203.

- 41.** Carnicer-Pont D, Bailey KA, Mason BW, Walker AM, Evans MR, Salmon RL. Risk factors for hospital-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteraemia: A case-control study. *Epidemiol Infect.* 2006;134:1167-73. <http://dx.doi.org/10.1017/S0950268806006327>.

ANEXOS

ANEXO N°1: INSTRUMENTO RECOLECTOR

N°	Sexo Mujer 1 Hombre 2	1SAU 2SAMR	Fecha detección	Edad	Diagnostico ingresos	Co morbilidad			Cirugía SI (1) NO (2)	ATB previo	N° de días ATB	Procedimiento invasivo
						1DM,2 NEO,3 HTA, 4 Enf Neurolog,						1 CUP, 2 CVC, 3NPTC, 4 VVP, 5VM, 6 Dialisis, 7 SNG, 8 Otro
						5 IRA, 6 cardipata, 7 Inmuno, 8 desnutrición						
						9 Ulcera isquemica, 10 otro						

Serv Hospitalización (1) UPC; (2) Basico Medicina; (3) Basico Quirúrgico; (4) UCM	Servicios/traslado	Fecha Ingreso	Fecha Egreso	Dias hospitalización	Hospitalizaciones previa SI:1 NO:2	Dias Hospitalización	Tipo Muestra	Sensibilidad 1:SI 2:NO						Fallece 1 No fallece 2	Fecha Fallecimiento
								Cloxa	Vanco	Cotri	Rifam	Eritro	Clinda		

ANEXO N°2: OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES

Variables		Definición conceptual	Definición operacional	Indicador
Dependiente	Infección por SAMR	El SAMR es una bacteria coco gram positiva con resistencia a la meticilina	Cultivo positivo a SAMR presente en cualquier líquido, secreción o tejido del paciente	(1) SAU; (2) SAMR
Independiente	Uso previo de antibiótico	Sustancia química producida por un ser vivo o fabricada por síntesis, capaz de paralizar el desarrollo de ciertos microorganismos patógenos, por su acción bacteriostática, o de causar la muerte de ellos por su acción bactericida.	Uso de antibiótico durante un período igual ó mayor a 24 horas previo al día de inicio del cultivo	(1) <24 hrs; (2) 24-72 hrs; (3) >72 hrs
	Tipo de servicio de hospitalización	Área designada en el hospital donde ingresa una persona enferma o herida en un hospital para su examen, diagnóstico, tratamiento y curación por parte del personal médico.	Hospitalización en uno de los siguientes servicios: Pensionado, medicina, cirugía, bloque quirúrgico, UCI, UPC, UCM y UCO registrado en historia clínica.	(1) UPC; (2) Básico Medicina; (3) Básico Quirúrgico; (4) UCM

	<p>Procedimiento invasivo</p>	<p>Es aquel procedimiento realizado por un profesional de la medicina en el cual el cuerpo es agredido químico y/o mecánicamente o mediante inyecciones de medicamentos, o se introduce un tubo o un dispositivo médico</p>	<p>Uso de catéter urinario permanente, catéter endovenoso periférico, catéter venoso central, ventilación mecánica, sonda nasogástrica, catéter de hemodiálisis y nutrición parenteral</p>	<p>(1) catéter urinario permanente; (2) catéter endovenoso central; (3) nutrición parenteral; (4) catéter venoso periférico; (5) ventilación mecánica; (6) catéter de hemodiálisis; (7) sonda nasogástrica (8) otro invasivo</p>
	<p>Tiempo de hospitalización</p>	<p>Tiempo de estancia que lleva el paciente en el hospital</p>	<p>numero de días que lleva el paciente hospitalizado</p>	<p>Indicador: (1)< 7 días; (2) 7-14 días; (3) 15-30 días; (4) >30 días</p>
	<p>Procedimiento quirúrgico</p>	<p>Práctica médica que consiste en la manipulación mecánica de estructuras anatómicas mediante instrumental quirúrgico, con la finalidad de realizar un tratamiento o un diagnóstico. La cirugía también se refiere a una especialidad de la medicina.</p>	<p>Procedimiento quirúrgico durante la hospitalización, hasta un día antes del inicio del cultivo.</p>	<p>(1) Si; (2) No</p>
	<p>Hospitalización previa</p>	<p>Tiempo que el paciente estuvo hospitalizado el último año en un servicio del HCRA</p>	<p>Días, meses, que el paciente permaneció en un servicio hospitalizado</p>	<p>(1) 1 a 2 semanas previas; (2) 3 a 4 semanas previas; (3) > de 1 mes</p>

	Enfermedad crónica preexistente	Enfermedades que el paciente ha tenido a lo largo de la vida	enfermedad metabólica, alteración en la inmunidad, afección de tejido blando, neoplasia maligna, cardiopatía y enfermedad cerebro vascular, subyacentes hasta un día antes del inicio del cultivo.	(1) enfermedad metabólica; (2) alteración en la inmunidad; (3) afección de tejido blando; (4) neoplasia maligna; (5) cardiopatía; (6) enfermedad cerebro vascular
--	----------------------------------------	--------------------------------------------------------------	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Variables		Definición conceptual	Definición operacional	Indicador
Asociadas	Edad	Años de vida que tiene el paciente	Tiempo transcurrido desde el nacimiento hasta la hospitalización de estudio	(1) > 60 años; (2) <60 años
	Sexo	Sexo del paciente, registrado en la Historia Clínica	Masculino, femenino	(1) Masculino; (2) Femenino