

FACTORES ASOCIADOS CON EL DESARROLLO DE BACTERIEMIA COMPLICADA POR STAPHYLOCOCCUS AUREUS

León Basantes Guillermo Alfredo - Flórez Betancourt Clara Jimena
Gualtero Trujillo Sandra Milena - Hernández Parra Ángela – Osorio Pinzón
Johanna Vanessa – Valderrama Beltrán Sandra Liliana

RESUMEN

Introducción: La bacteriemia por *Staphylococcus aureus* (BSA) es reconocida en la literatura una de las más comunes y agresivas infecciones, con una mortalidad entre el 20 – 30 %, con desenlaces negativos, como estancia hospitalaria prolongada y costos elevados en salud. La frecuencia de complicaciones de la BSA varía entre 11% y 53%, y usualmente requieren manejo en Unidades de Cuidado intensivo trayendo consigo un pobre pronóstico por la dificultad de hacer el diagnóstico de manera oportuna. El objetivo de este trabajo es describir las características demográficas de pacientes con diagnóstico de BSA, el comportamiento clínico y sus desenlaces, y de manera exploratoria buscar factores de riesgo para el desarrollo de bacteriemia complicada.

Metodología: Se trata de un estudio descriptivo, con exploración analítica en el que se incluyeron pacientes adultos de una institución de cuarto nivel, con diagnóstico de bacteriemia por *Staphylococcus aureus* diagnosticado por un set de hemocultivos positivo y con al menos un set de hemocultivos de seguimiento, en el periodo entre Enero de 2006 y Diciembre de 2013. Se realizó un análisis estadístico descriptivo de las variables cuantitativas con promedios, y desviación estándar; las variables cualitativas con proporciones y frecuencias. Para buscar diferencias entre los grupos con y sin bacteriemia complicada, se realizó prueba de *t*-student para las variables cuantitativas, para las variables cualitativas se realizó ji cuadrado o test de Fisher si las frecuencias observadas eran menores a 5; de manera exploratoria, se buscaron asociaciones con una regresión logística en búsqueda de factores asociados con el desarrollo de bacteriemia complicada.

Resultados: Se obtuvieron 91 pacientes con diagnóstico de BSA, encontrando 69% con bacteriemia complicada. La edad promedio fue 68 años, en su mayoría mujeres (67%). Las comorbilidades más frecuentes fueron HTA, DM y ERC; el 16% de los pacientes correspondían a POP cardiovascular y 47% tenían dispositivos intravasculares. Las bacteriemias complicadas en su mayoría son de origen nosocomial y asociadas al cuidado de la salud, 79 pacientes (86,8%) presentaron infección por SAMS. La mayoría de los aislamientos microbiológicos fueron de SAMS. La bacteriemia prolongada fue la condición asociada más frecuente en BSA complicada, presente en el 37 % de los casos seguido de la tromboflebitis séptica y la neumonía en distribución similar. El 51% de los pacientes requirieron hospitalización en UCI, con un promedio de días mayor en el grupo de BSA complicada, (7 Vs 4 días, $p = 0.024$). El 39% de todos los pacientes requirieron ventilación mecánica. La mortalidad general fue del 23%, 18% en el grupo de BSA no complicada vs. 25% en el otro grupo, sin diferencias entre los dos grupos.

Conclusión: Encontramos 69% de los pacientes presentaban bacteriemia complicada diferente a los descrito por la literatura; con aislamiento microbiológico de *Staphylococcus aureus* meticilino-resistente menor (14.3 %), comparado con estudios previos. Los desenlaces como requerimiento de ventilación mecánica, necesidad de hospitalización en cuidado intensivo, tiempo de hospitalización y mortalidad fueron mayores en los pacientes con bacteriemia complicada. No se encontraron factores asociados al desarrollo de bacteriemia complicada, posiblemente por la limitación en el tamaño de muestra.

Palabras clave: Bacteriemia complicada, *Staphylococcus aureus*

INTRODUCCIÓN

La bacteriemia por *Staphylococcus aureus* (BSA) es reconocida en la literatura como una de las entidades más complejas del espectro de las infecciones bacterianas; es una de las más comunes y agresivas infecciones, con una mortalidad entre el 20 – 30 %.(1) Los desenlaces se relacionan con estancia hospitalaria prolongada que varían entre 7 y 30 días, incremento en los costos de atención por sobreviviente entre US\$ 5.000 y US\$ 40.000, los cuales son más elevados si el microorganismo es resistente a la meticilina (2), por lo que es importante el reconocimiento y manejo oportuno de ésta infección. En Colombia en el año 2013, el *S. aureus* se reportó como el segundo germen aislado en Unidades de Cuidado Intensivo de adultos, con un porcentaje 12.3%.(3) La tasa de mortalidad atribuible a bacteriemias por *S. aureus* no ha cambiado en las últimas décadas, persiste entre 11% y 43%.(4, 5)

La bacteriemia complicada por *S. aureus*, definida por la presencia de condiciones clínicas como son bacteriemia mayor de 72 horas, metástasis infecciosas y endocarditis, es una entidad aún más seria desde el punto de vista clínico, pues se presenta entre 11 y 53 % de los casos de bacteriemia, y usualmente requieren manejo en Unidades de Cuidado intensivo trayendo consigo un pobre pronóstico por la dificultad de hacer el diagnóstico de manera oportuna. El predictor más robusto de BSA complicada es la persistencia de hemocultivos positivos posterior a las 48 – 96 h.(6, 7)

Numerosos estudios han identificado factores de riesgo asociados a esta infección; algunos no modificables, como las características del huésped, enfermedad subyacente, origen de la infección o el perfil de susceptibilidad del microorganismos aislado y otros por el contrario, modificables, como el inicio precoz de antibioticoterapia apropiada y la remoción temprana del foco infeccioso que origina la bacteriemia, planteando entonces la posibilidad de que el reconocimiento y manejo oportunos disminuyan de manera significativa la mortalidad y morbilidad de este grupo de pacientes con factores de riesgo documentados para presentar *bacteriemia* por este microorganismo. El objetivo de este trabajo es describir las características demográficas de pacientes con diagnóstico de BSA, el comportamiento clínico y sus desenlaces, y de manera exploratoria buscar factores de riesgo para el desarrollo de *bacteriemia* complicada.

METODOLOGÍA

Se trata de un estudio descriptivo, con exploración analítica en el que se incluyeron pacientes adultos de una institución de cuarto nivel, con diagnóstico de bacteriemia por *Staphylococcus aureus* diagnosticado por un set de hemocultivos positivo y con al menos un set de hemocultivos de seguimiento., en el periodo entre Enero de 2006 y Diciembre de 2013. Los criterios de exclusión fueron pacientes con bacteriemia polimicrobiana, muerte o alta hospitalaria antes de positividad en los hemocultivos y pacientes con BSA insignificante (aislamiento en sólo un hemocultivo, sin correspondencia clínica y/o sin necesidad de tratamiento antibiótico). Los pacientes se recolectaron de manera consecutiva; se recolectó la información en una base de datos *online* de Google Drive incluyendo las características demográficas, comorbilidades,

características de la infección, tratamiento antibiótico, y desenlaces.

Se realizó un análisis estadístico descriptivo de todas las variables teniendo en cuenta su naturaleza; las variables cuantitativas se reportaron con promedios, y desviación estándar; las variables cualitativas se reportaron en términos de proporciones y frecuencias. Se realizó la prueba de Kolmogorof Smirnov para determinar si la distribución de la muestra era paramétrica. Para buscar diferencias entre los grupos con y sin bacteriemia complicada, se realizó prueba de *t*-student para las variables cuantitativas, si la distribución era normal, de lo contrario se realizó la prueba de U Mann Whitney. Para las variables cualitativas se realizó χ^2 -cuadrado o test de Fisher si las frecuencias observadas eran menores a 5. Adicionalmente, de manera exploratoria, se buscaron asociaciones con el fin de buscar factores relacionados con el desarrollo de bacteriemia complicada; para esto se realizó un análisis multivariado, con una regresión logística; se incluyeron aquellas variables con significancia estadística del análisis bivariado ($p < 0,2$), las que además tenían plausibilidad biológica. Todos los valores de *p* se consideraron significativos si eran menores de 0,05. Se utilizó el software SPSS 20. Este protocolo fue aprobado por el Comité de Investigación y Ética de la Fundación Abood Shaio.

RESULTADOS

Se obtuvieron 91 pacientes con diagnóstico de BSA, encontrando 69% con bacteriemia complicada. La edad promedio fue 68 años, en su mayoría mujeres (67%). Las comorbilidades más frecuentes fueron HTA, DM y ERC, sin diferencias entre los grupos con bacteriemia complicada y no complicada; no se encontraron diferencias en los antecedentes quirúrgicos de la población. Solo el 3,3% de los pacientes se les realizó algún procedimiento de cirugía cardiovascular, 11% fueron procedimientos percutáneos y 44% tenían dispositivos intravasculares, sin diferencias entre los dos grupos. (Tabla 1).

Tabla 1. Características Generales de los pacientes con Bacteriemia por *Staphylococcus aureus*

Variable	Total N = 91	BSA No Complicada n = 28 (%)	BSA Complicada n = 63 (%)	<i>p</i>
Características demográficas				
Edad \bar{x} años (DS)	68.5 (DS 13.5)	70 (DS 13.7)	67 (DS 14)	0,291
Género (%)				
Masculino	30 (33)	8 (28)	22 (35)	0,666
Femenino	61 (67)	20(71)	41(65)	
Condiciones preexistentes				
Diabetes	45 (50)	16 (57)	29 (46)	0.499
Hipertensión arterial	74 (81.3)	23 (82)	51 (81)	1
Cardiopatía isquémica	21 (23)	7 (25)	14 (22)	0.675
EPOC	31 (34)	9 (32)	22 (34)	0.924
Inmunosupresión	8 (8.8)	1 (2)	7 (11)	0.428
VIH	3 (3.3)	1 (2)	2 (7)	0.209
ERC con TRR	27 (29.7)	10 (38)	17 (27)	0.433
ERC sin TRR	23 (25.3)	6 (21)	17 (27)	0.41
Tromboembolismo venoso	10 (11)	1 (3)	9 (14)	0.271

Enfermedad arterial oclusiva	11 (12.1)	6 (21)	5 (8)	0.067
Accidente cerebro vascular	8 (8.8)	3 (11)	5 (8)	0.698
Cirrosis hepática	6 (6.6)	1 (4)	5 (8)	0.665
Cirugía cardíaca ^{*1}	18 (20)	6 (21.4)	12 (19)	0.792
Otras Cx ^{*2}	25 (27.5)	8 (28.6)	17 (27)	0.876
Procedimientos durante la hospitalización				
POP Cx Cardiovascular ^{*3}	3 (3.3)	1 (3.6)	2 (3.2)	1
Procedimientos percutáneos ^{*4}	10 (11)	4 (14.3)	6 (9.5)	0.490
Dispositivos Intravasculares ^{*5}	40 (44)	15 (53)	25 (39.7)	0.218
Desenlaces				
Hospitalización en UCI	47 (51.6)	13 (46)	34 (54)	0.664
Tiempo en UCI - \bar{x} (DS) días	6 (DS 6.5)	4 (DS 3.6)	7 (DS 7.3)	0.024
Tiempo hospitalización - \bar{x} (DS) días	29 (DS 19)	24 (DS 14)	31 (DS 21)	0.112
Ventilación Mecánica	36 (39.6)	8 (28)	28 (44)	0.208
Muerte	21 (23)	5 (18)	16 (25)	0.431

*1 Antecedente de RVM, prótesis valvular, presencia de cardiodesfibrilador o marcapasos, cirugía de grandes vasos

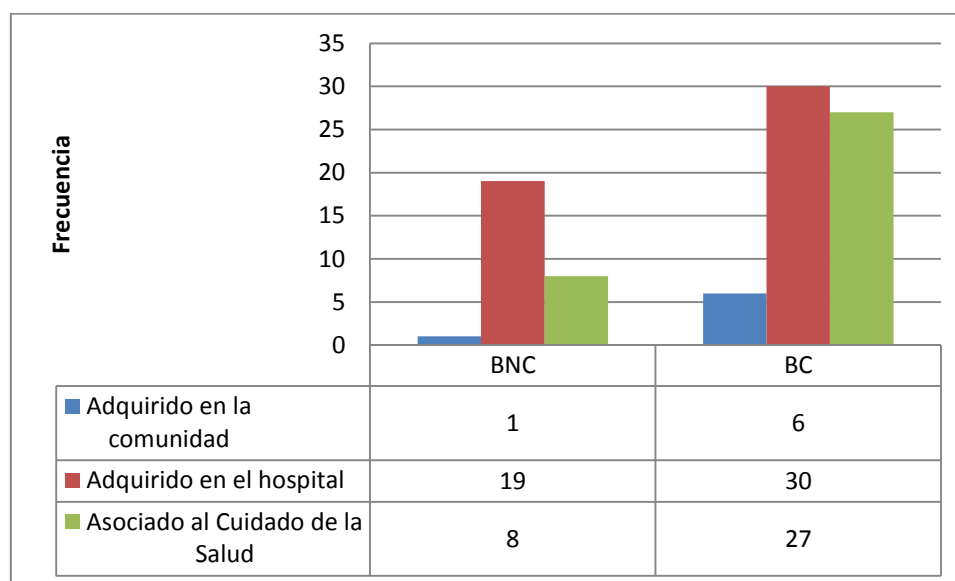
*2 Antecedente de cirugía abdominal, urológica, ginecológica, prótesis Osteoarticular, neurocirugía

*3 POP Revascularización miocárdica y/o prótesis valvular

*4 Arteriografía coronaria, implante de marcapasos o cardiodesfibrilador

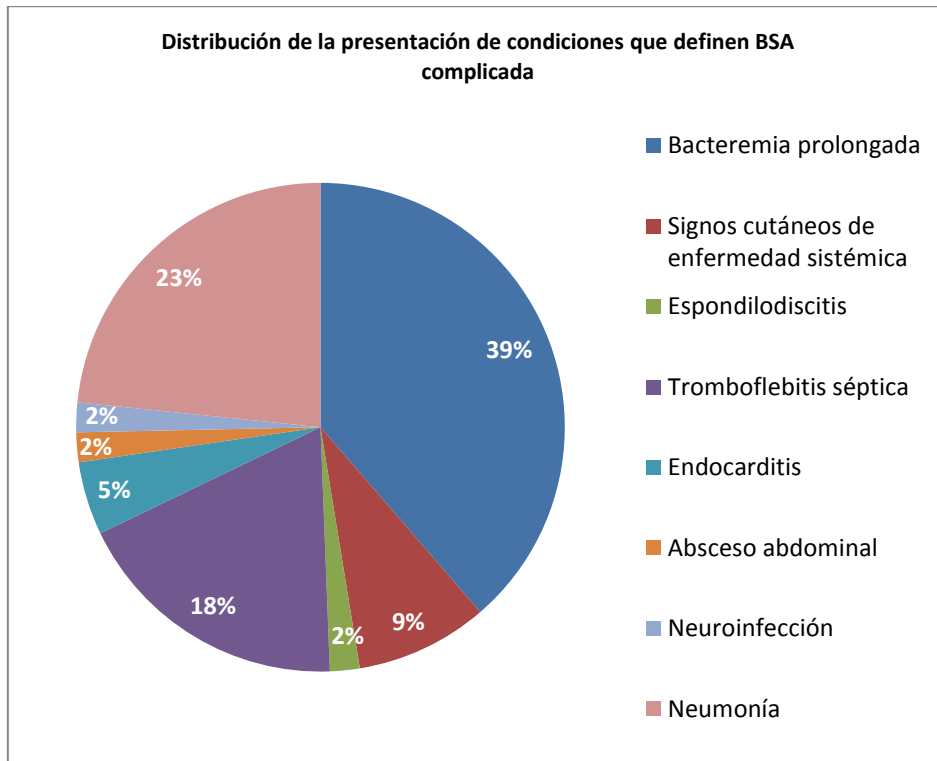
*5 Presencia de Catéter venoso central y/o Catéter de Hemodiálisis

Las bacteriemias complicadas en su mayoría son de origen nosocomial y asociadas al cuidado de la salud, sin diferencias estadísticamente significativas con el grupo de bacteriemias no complicadas (Gráfica 1). 79 pacientes (86,8%) presentaron infección por SAMS. La mayoría de los aislamientos microbiológicos fueron de SAMS, y fue estadísticamente significativo en el grupo de pacientes con infección adquirida en la comunidad (5 vs 25%, p 0,046), no en los grupos de infección de contexto nosocomial.



Gráfica No. 1. Distribución por frecuencia del origen de la bacteriemia por *Staphylococcus aureus*

La bacteriemia prolongada fue la condición asociada más frecuente en BSA complicada, presente en el 37 % de los casos seguido de la tromboflebitis séptica y la neumonía en distribución similar. (Gráfica 2)



Gráfica No. 2. Determinantes de BSA Complicada

El 51% de los pacientes requirieron hospitalización en UCI (46% en el grupo de BSA no complicada vs. 54% en el otro grupo), con un promedio de días mayor en el grupo de BSA complicada, (7 vs 4 días, $p = 0,024$). El 39% de todos los pacientes requirieron ventilación mecánica, sin diferencias entre los dos grupos.

El tiempo promedio de hospitalización en salas generales fue 24 días en el grupo de BSA no complicada vs 31 en el otro grupo ($p 0,664$). La mortalidad general fue del 23%, 18% en el grupo de BSA no complicada vs. 25% en el otro grupo, sin diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos.

De manera exploratoria, se realizó un análisis multivariado en búsqueda de factores asociados con el desarrollo de bacteriemia complicada por *S. aureus*, incluyendo las variables que en el análisis bivariado tuvieron $p > 0,2$, como fueron edad mayor 50 años, origen de la infección (adquirida en la comunidad vs nosocomial) y comorbilidades significativas (antecedente de infección por VIH, EAOC y tromboembolismo venoso), sin tener ninguno de ellos un peso estadístico importante para dicha asociación.

DISCUSIÓN

La literatura describe entre 6 y 43%) la frecuencia de *bacteriemia* complicada por *S. aureus* (6, 8, 9), contrario a lo observado en nuestro trabajo, en el cual encontramos que el 69% de los pacientes presentaban *bacteriemia* complicada; este hallazgo posiblemente esté relacionado con diagnóstico tardío y/o tipificación tardía del agente causal y por tanto un abordaje antibiótico inapropiado. Las características demográficas y clínicas de la población, como edad, género y comorbilidades, fueron similares a trabajos previos.(6, 8-10) No encontramos diferencia en los antecedentes médicos y quirúrgicos entre presencia de *bacteriemia* complicada y no complicada y esto se correlaciona con los reportes de la literatura. Un estudio del 2013, conducido en el centro medico de Asan Corea, reportó 76% de casos de BSA complicada, mostró además que el 58 % de todas las bacteriemias tenían aislamiento de *Staphylococcus aureus* meticilino resistente, con un tiempo promedio de duración de *bacteriemia* de 11 días mayor, en los aislamientos del germen meticilino resistente.(9)

Aunque no existe un consenso en cuanto a criterios para diagnosticar *bacteriemia* por *Staphylococcus aureus* complicada, dentro de las condiciones definidas en nuestra investigación la *bacteriemia* prolongada fue la más frecuente, seguida de la tromboflebitis séptica, y en menor frecuencia endocarditis y neumonía, estas últimas dos consideradas en los estudios referenciados como las principales condiciones de *bacteriemia* complicada y con mayor impacto clínico.

Llama la atención de este grupo de pacientes, que el aislamiento microbiológico de *Staphylococcus aureus* meticilino-resistente fue menor (14,3%), comparado con los estudios citados, en los cuales la prevalencia era alta, entre un 20 a 54 %, incluso en las infecciones adquiridas en la comunidad, pues existen reportes estadísticos de Colombia donde el porcentaje alcanza el 50 %.(11)

En cuanto a los desenlaces como requerimiento de ventilación mecánica, necesidad de hospitalización en cuidado intensivo, tiempo de hospitalización y mortalidad fueron mayores en los pacientes con *bacteriemia* complicada, sin embargo el tamaño de muestra pudo no ser suficiente para documentar significancia estadística. Sí hubo en cambio diferencias estadísticamente significativa en el tiempo de estancia en UCI (7 vs 4 días, $p = 0,024$), datos actualmente no disponibles en la literatura para realizar una comparación objetiva.

Se realizó un análisis exploratorio multivariado en búsqueda de factores asociados con el desarrollo de *bacteriemia* complicada por *S. aureus*, encontrando que la edad mayor 50 años, el origen de la infección (adquirida en la comunidad vs nosocomial) y algunas comorbilidades significativas (antecedente de infección por VIH, EAO y tromboembolismo venoso), tenían significancia estadística en el análisis bivariado, sin embargo, ninguna de estas variables tuvieron verdadera asociación después de realizar la regresión logística, esto posiblemente atribuido al tamaño de muestra, el cual fue insuficiente para realizar estas pruebas; por lo que no encontramos factores específicos asociados al desarrollo de *bacteriemia* complicada por *S. aureus*, seguramente es importante plantear un estudio con un poder mayor para encontrarlos

En el trabajo de Chong de 2013 (9), encontraron como factores de riesgo para la BSA complicada la adquisición en la comunidad ($p = 0,07$), cirrosis hepática ($p = 0,03$), presencia de infección asociada a catéteres periféricos ($p = 0,003$), y presencia de

válvulas protésicas ($p = 0,02$), mientras que características como la edad, el sexo, otras comorbilidades, uso reciente de antibióticos y la severidad de la condición clínica no mostraron diferencias estadísticamente significativas.

La revisión de la literatura revela pocos trabajos enfocados en buscar la asociación de factores a la presencia de *bacteriemia* complicada por *S. aureus*, encontrando como único factor de riesgo significativo la adquisición de la infección en la comunidad, factor de riesgo que se comparte en los resultados de otras publicaciones que además muestran asociación con diabetes mellitus, cirrosis hepática, presencia de dispositivos intravasculares, válvulas protésicas, y aislamiento de *staphylococcus* metilino resistente. Los grupos poblacionales con sus características demográficas y clínicas han sido variables, resaltando en general que el manejo e identificación precoces de la *bacteriemia* traen consigo mejores desenlaces a corto, mediano y largo plazo.

Este trabajo descriptivo detalla características demográficas y epidemiología local colombiana de pacientes con bacteriemia por *Staphylococcus aureus*; por tratarse de un estudio retrospectivo nos vimos limitados por la información disponible en las historias clínicas; no fue posible recolectar el dato de uso de antibióticos apropiados. Tampoco fue posible tener disponibles los perfiles microbiológicos de los aislamientos previos al 2009, por lo que no se realizó la descripción microbiológica ni genotípica de los gérmenes. Sin embargo, es interesante tener información valiosa de la epidemiología de esta infección, que por los hallazgos de este estudio demuestra ser de alta prevalencia, con microbiología diferente a la encontrada en la literatura, con desenlaces clínicos de gran importancia, especialmente el tiempo de estancia hospitalaria y la elevada mortalidad. Es necesario desarrollar investigación con un poder estadístico mayor, que permita realmente encontrar asociaciones con *bacteriemia* complicada por *S. aureus*, para implementar estrategias que conduzcan a su prevención.

REFERENCIAS

1. Arias CA, Murray BE. Antibiotic-resistant bugs in the 21st century--a clinical super-challenge. *N Engl J Med*. 2009 Jan 29;360(5):439-43.
2. McHugh CG, Riley LW. Risk factors and costs associated with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bloodstream infections. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2004 May;25(5):425-30.
3. Boletín GREBO, Número 5, Bogotá, 2013, ISSN 2027 - 0860.
4. Keynan Y, Rubinstein E. *Staphylococcus aureus* bacteremia, risk factors, complications, and management. *Crit Care Clin*. 2013 Jul;29(3):547-62.
5. Blyth CC, Darragh H, Whelan A, O'Shea JP, Beaman MH, McCarthy JS. Evaluation of clinical guidelines for the management of *Staphylococcus aureus* bacteraemia. *Intern Med J*. 2002 May-Jun;32(5-6):224-32.
6. Fowler VG, Jr., Olsen MK, Corey GR, Woods CW, Cabell CH, Reller LB, et al. Clinical identifiers of complicated *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Arch Intern Med*. 2003 Sep 22;163(17):2066-72.
7. Khatib R, Johnson LB, Fakih MG, Riederer K, Khosrovaneh A, Shamse Tabriz M, et al. Persistence in *Staphylococcus aureus* bacteremia: incidence, characteristics of patients and outcome. *Scand J Infect Dis*. 2006;38(1):7-14.
8. Kaasch AJ, Barlow G, Edgeworth JD, Fowler VG, Jr., Hellmich M, Hopkins S, et al. *Staphylococcus aureus* bloodstream infection: a pooled analysis of five prospective, observational studies. *J Infect*. 2014 Mar;68(3):242-51.

9. Chong YP, Park SJ, Kim HS, Kim ES, Kim MN, Park KH, et al. Persistent *Staphylococcus aureus* bacteremia: a prospective analysis of risk factors, outcomes, and microbiologic and genotypic characteristics of isolates. *Medicine (Baltimore)*. 2013 Mar;92(2):98-108.
10. Yaw LK, Robinson JO, Ho KM. A comparison of long-term outcomes after methicillin-resistant and methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus* bacteraemia: an observational cohort study. *Lancet Infect Dis*. 2014 Oct;14(10):967-75.
11. Boletín GREBO, Número 6, Bogotá, 2014, ISSN 2027 - 0860.