

INFECTOLOGIA

BACTERIEMIA POR STAPHYLOCOCCUS AUREUS EN EL HOSPITAL MEXICO 2009

Marilyn Miranda Castañeda*
Silvia Elias Murillo**
Juan Villalobos Vindas***

SUMMARY

Staphylococcus aureus bacteraemia is a serious and highly fatal infection. No published information on this condition in our country, so knowing its characteristics is very important. This is a retrospective, observational, descriptive epidemiological study type, held in Mexico Hospital in 2009 and included 72 patients older than 12 years. The incidence was 2.6 cases per 100 admissions. There was no difference in gender distribution, average age 52 years and 67% of patients had less than 60 years. Most affected (67 %) suffered from 3 or more

associated diseases , the most common: chronic renal failure (42 %) , diabetes mellitus (35 %) , heart disease (24%) and malignancies (18%). Risk factors included central venous catheter (36%), dialysis (36%) and surgery in the previous 30 days (26%). The third part acquired the infection in the community, the rest of the cases relate to health care. Methicillin -resistant *S. aureus* (MRSA) was responsible for 58 % of episodes of bacteremia . About half of the patients had severe forms of infection such as severe sepsis and

septic shock. 60% of episodes of MRSA bacteremia received inappropriate initial treatment but 85 % was treated with an appropriate scheme available once the antibiogram. This did not occur in cases of MSSA bacteraemia where most deal with a useful scheme. Patients treated with inappropriate initial scheme had a high mortality and most died in the first 6 days of bacteremia. Other sites simultaneously *S. aureus* infections were present in 42% of cases. Mortality at 30 days of bacteremia was 39 % but the risk of dying from

* Medico General.

** Medico General.

*** Médico Especialista en Infectología Hospital México.

this condition was significantly greater when treatment was inadequate or the patient was over 60 years.

INTRODUCCION

La bacteriemia se define como la invasión de microorganismos al torrente sanguíneo, que pueden ser detectados mediante la obtención de hemocultivos.⁶ La bacteriemia engloba un amplio abanico de manifestaciones clínicas. Los episodios pueden ser asintomáticos o pueden producir una respuesta inflamatoria sistémica grave, abarcando desde un síndrome séptico hasta un shock séptico refractario al tratamiento, ambos procesos responsables de una elevada morbilidad y mortalidad.⁷ La incidencia anual de infección invasiva por *S. aureus* es de 28,4 casos por cada 100.000 habitantes en Estados Unidos, datos similares a los casos de infección invasiva neumocócica según el Center for Disease Control and Prevention (CDC).⁹ Factores de riesgo importantes para sufrir este tipo de infección incluyen entre otros: tratamiento con esteroides, pacientes en hemodiálisis, diálisis peritoneal, infección avanzada por el VIH, adicción intravenosa, ventilación mecánica asistida (VMA), catéteres venosos centrales (CVC), procedimientos quirúrgicos.^{4,8,9} En los últimos

20 años el *S. aureus* meticilino resistente ha sido responsable del 27-45 % de los episodios de bacteriemia por esta especie, lo cual ha dificultado el manejo terapéutico y ha obligado a grandes esfuerzos de prevención prácticamente en todos los hospitales.¹⁰ En Costa Rica no se han realizado estudios al respecto por lo que este reporte pretende contribuir con información objetiva de esta patología en nuestro medio.

MATERIALES Y METODOS

La investigación se realizó con los expedientes clínicos de los pacientes mayores de 12 años atendidos en el Hospital México con hemocultivo positivo, por *Staphylococcus aureus* en el periodo comprendido entre el 1 de enero y el 31 de diciembre del 2009. Se excluyeron del análisis los casos donde no se pudo disponer del expediente o bien la información disponible en ellos era incompleta. Se localizaron todos los hemocultivos con *S. aureus* en la base de datos BacT/Alert 3D® (bioMérieux Clinical Diagnostics) del Laboratorio Clínico de Bacteriología del Hospital México durante el periodo descrito. La sensibilidad a los antibióticos fue realizada mediante el sistema automatizado Vitek II (bioMérieux Clinical

Diagnostics). A partir de esta información se revisaron todos los expedientes disponibles de los pacientes con bacteriemia por *S. aureus* y se obtuvieron de ellos las siguientes variables: género, edad, área de hospitalización, enfermedades asociadas, presencia de catéter venoso central, hemodiálisis, diálisis peritoneal, ventilación mecánica asistida, traqueotomía, tratamiento con quimioterapia o radioterapia, cirugía en los 30 días previos a la bacteriemia, neutropenia ($< 500/\text{mm}^3$), otros sitios de infección simultánea por *S. aureus* (según lo describieran médicos tratantes), tratamiento antibiótico, duración en días del tratamiento antibiótico, desenlace de la infección a los 30 días (sobrevida o fallecimiento), sensibilidad del *S. aureus* a meticilina y a la vancomicina. Con la información recolectada se creó una base de datos del programa Microsoft Office Excel 2007 a partir de la cual se realizó el análisis estadístico. Las bacteriemias se clasificaron del sitio de adquisición de la bacteriemia utilizando las recomendaciones de la Society of Healthcare Epidemiology of America (SHEA) que las divide en adquiridas en la comunidad o relacionadas con los cuidados de la salud (de inicio en la comunidad y las nosocomiales).² La severidad de la infección

se determinó mediante la clasificación de Bone en sepsis, Sepsis Severa y Choque séptico.⁵ El tratamiento prescrito para la bacteriemia por *S. aureus* que se clasificó como:

Tratamiento inicial: esquema de antibióticos prescritos al momento de la toma del hemocultivo.

Tratamiento optimizado: esquema indicado o modificado una vez conocida la identificación del germen y de su sensibilidad antimicrobiana.

A su vez tanto el tratamiento inicial como el optimizado se subclasificaron como:

Inadecuado (TX INA): antibiótico(s) que por su naturaleza no tiene(n) actividad contra el *S. aureus*.

Apropiado (TX AP): antibióticos gran con actividad contra *S. aureus*, según su prueba de sensibilidad y recomendados primera línea de tratamiento para tal condición según las guías de la Infectious Diseases Society of America (IDSA).

Útil (Tx. UT): antibióticos con actividad contra *S. aureus*, considerados como de segunda línea de tratamiento en casos de bacteriemia.

El análisis de información se efectuó por medio de la estadística descriptiva, empleando medidas de tendencia central y de dispersión, para las variables cuantitativas y cualitativas. Se utilizaron tendencias absolutas

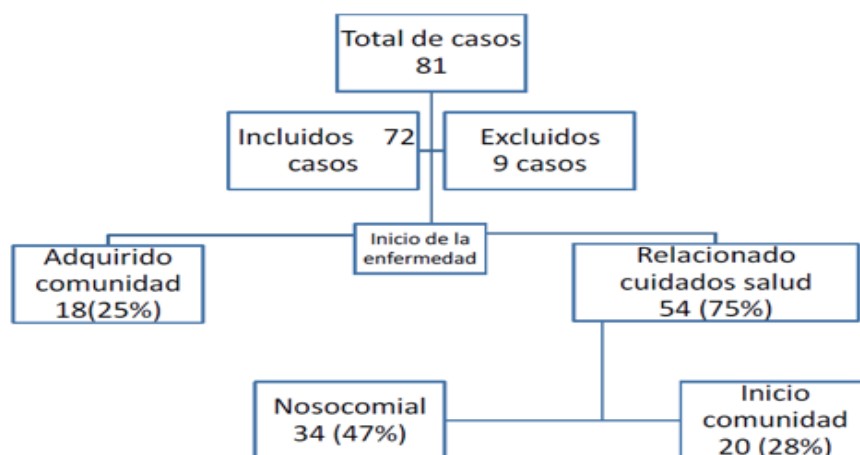
y relativas en la distribución de frecuencia. También se realizó una estimación de sobrevivencia de Kaplan Meier para valorar la letalidad a 30 días plazo según el tipo de tratamiento utilizado. Mediante una regresión multivariable de Cox se determinaron los factores que incrementaron el riesgo de fallecer por esta infección. Para la realización del análisis estadístico se utilizaron los siguientes programas de cómputo: StatPlus y SPSS versión 18. Este estudio cuenta con la aprobación por el comité local de bioética (CLOBI).

RESULTADOS

Se contabilizaron, durante el año 2009, un total de 81 pacientes con bacteriemia por *Staphylococcus aureus*, lo cual corresponde a una tasa de 2.6 casos/1000 admisiones; solamente 72 se incluyeron en el estudio, ya que en 9 casos el expediente no fue

localizados o estaba incompleto. La distribución por género fue muy similar (53% mujeres, 47% hombres). El rango de edad de la población estudiada fue 17 a 89 años, con media de 52 con una desviación estándar de $\pm 20,2$. El 40% de los pacientes tenía 40-60 años; el 33% eran mayores de 60 años y 27%, menores de 40 años, de manera que dos tercios de la población fueron individuos menores de 60 años. *S. aureus* meticilino resistente produjo el 58% de los casos de bacteriemia y el 42% restante fueron causadas por SAMS; no se encontraron cepas resistentes a Vancomicina. Las comorbilidades asociadas más frecuentes incluyeron: insuficiencia renal crónica (42%), diabetes mellitus (35%), cardiopatías (24%) y enfermedades malignas (18 %). Un total de 48 pacientes (67%) padecían de 3 o más enfermedades asociadas (cuadro 1).

Grafico 1
Descripción general de la población con bacteriemia por *S. aureus*, en el Hospital México, 2009



Cuadro 1
Comorbilidades de los pacientes con bacteriemia por S. aureus

Comorbilidades	Total Tasos n= 72	Porcentaje
Insuficiencia Renal Crónica	30	42%
Diabetes Mellitus	25	35%
Cardiopatía	17	24%
Cáncer	13	18%
Enf. Sistema Nervioso	8	11%
Trauma	5	7%

Cuadro 2
Factores de riesgo de los pacientes con bacteriemia por S. aureus

Factor	Total Tasos n= 72	Porcentaje
Catéter Venoso Central (CVC)	26	36%
Cirugía Previa	25	35%
Hemodiálisis	19	24%
16	26%	18%
22%	8	11%
Ventilación Mecánica Asistida	13	18%
Díálisis Peritoneal	10	14%
Quimioterapia/Radioterapia	8	11%
Neutropenia	8	11%
Inmunosupresión	5	7%
Traqueotomía	2	3%
No Factores	12	17%

Entre las condiciones invasivas de riesgo más frecuentes estuvieron: catéter venoso central (CVC) 36%, cirugía previa 26%, hemodiálisis 22%; ventilación mecánica asistida (VMA) 18% y diálisis peritoneal 14%. El 83% de los individuos tuvieron al menos una condición invasiva de riesgo (cuadro 2).

La clasificación según la severidad de infección demostró que 58% evolucionaron como sepsis, un 22% como sepsis severa y el 21% como choque séptico. El 42%

de los pacientes presentaron una infección localizada por S. aureus simultáneamente a la bacteriemia y las más frecuentes fueron: neumonía (14%), endocarditis (10%), infección de tejidos blandos (10%), osteomielitis (5%) y otras (10%).

Todos excepto un paciente recibieron cobertura antibiótica empírica para el tratamiento de la bacteriemia y en la mayoría de ellos (69/70) fue posible optimizar el esquema antimicrobiano cuando se reporto el antibiograma

(cuadro 3 y 4). Al clasificar el esquema antimicrobiano inicial prescrito para el tratamiento de la bacteriemia notamos que el 40% de los pacientes recibió un tratamiento inadecuado. Luego del reporte de la identificación del hemocultivo y el antibiograma esto se redujo a un 10%. Las bacteriemias por SAMR fueron las que más frecuentemente recibieron tratamiento inicial inapropiado (60%) (cuadro 3). Es importante señalar que a pesar del reporte del antibiograma la mayoría de los pacientes con bacteriemia por MSSA continuo recibiendo un tratamiento útil pero no optimo para su infección, fenómeno contrario a lo ocurrido con los infectados por SAMR (cuadro 4).

Un tratamiento antibiótico inicial inadecuado se prescribió al 84% de los pacientes internados en los servicios quirúrgicos y al 42% de los pacientes en servicios de medicina. En la unidad de cuidados intensivos esto sucedió en el 17% de los pacientes. Luego del reporte de identificación del germen y de su antibiograma, el tratamiento antibiótico se optimizo principalmente para las infecciones por SAMR (85%) no así para las bacteriemias por MSSA (21%) las cuales continuaron recibiendo un tratamiento útil pero no optimo. Cuando analizamos este evento según lugar de internamiento se pudo

Cuadro 3

Clasificación del tratamiento inicial de la bacteriemia por S. aureus según sensibilidad a la meticilina

Tipo de tratamiento	MRSA N=42 (%)	MSSA N=30(%)	Total Según Tratamiento N=72 (%)
Sin Tratamiento	2%	0%	1%
Tratamiento Apropiado	33%	43%	38%
Tratamiento Inapropiado	60%	13%	40%
Tratamiento Útil	5%	43%	21%

Cuadro 4

Clasificación del tratamiento optimizado de la bacteriemia por S. aureus según sensibilidad a la meticilina

Tipo de tratamiento	MRSA N=42 (%)	MSSA N=29(%)	Total Según Tratamiento N=69 (%)
Sin Tratamiento	2,5%	0%	2%
Tratamiento Apropiado	85%	21%	58%
Tratamiento Inapropiado	10%	10%	10%
Tratamiento Útil	2,5%	69%	30%

Cuadro 5

Clasificación del tratamiento optimizado para el tratamiento de la bacteriemia por S. aureus en los diferentes servicios del HM

Tratamiento Optimizado Servicio	Sin Tratamiento	Apropiado (%)	Inapropiado (%)	Útil (%)	Total N=69
Cirugía		73%	18%	9%	11
Medicina Interna	3%	56%	6%	35%	34
Obstetricia		50%	50%	0%	2
Urgencias		44%	12%	44%	16
Terapia Intensiva		83%	0%	17%	6

Cuadro 6

Análisis multivariado (Regresión de proporcionales de Cox) de la sobrevida a 30 días de los pacientes con bacteriemia por S. aureus

Variable	HR	IC 95%		p-value
Edad >= 60 años	2,97	1,30	6,82	0,010
VMA (+)	2,67	1,12	6,35	0,026
Tratamiento Optimizado		50%	50%	
Inadecuado	3,56	1,26	10,11	0,017

observar que a la mayoría de los pacientes quirúrgicos se les optimizó el esquema antibiótico, pero en los servicios médicos se inclinaron por cambiar más hacia un tratamiento útil que óptimo (cuadro 5).

La letalidad a 30 días fue del 39% (28/72), pero este incremento a 67% para los adultos con 60 años o más. El análisis multivariable obtenido mediante la regresión de Cox reveló que los pacientes con un tratamiento inicial inadecuado presentaron un riesgo de fallecer por esta patología 2,6 veces mayor, que aquellos que recibieron un tratamiento apropiado o útil. La edad fue otra variable que aumentó significativamente la mortalidad, los pacientes con 60 años o más

presentaron un riesgo de fallecer 2,97 veces mayor que los demás grupos (cuadro 6).

DISCUSION

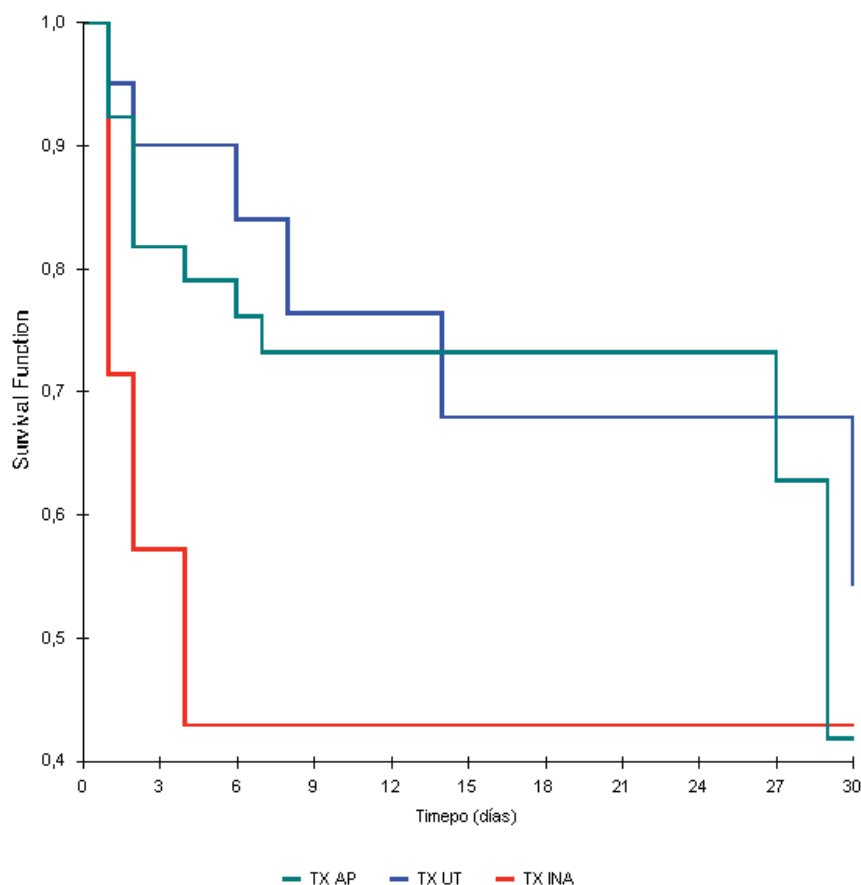
Es importante destacar que esta condición infecciosa en nuestro medio está estrechamente relacionada con los cuidados de la salud adquiriéndose en muchos casos de forma intrahospitalaria y afectando principalmente a personas menores de 60 años lo que no ocurre con otras series reportadas en la literatura. La mayoría de los pacientes sufren de enfermedades de fondo predisponentes y además tienen factores de riesgo adicionales para ser invadidos por este germen entre las que sobresalen la insuficiencia renal crónica, la diabetes mellitus, los CVC y los procedimientos de sustitución renal entre otros. Como es característico de esta especie los cuadros clínicos fueron severos, pues casi la mitad (42%) de los pacientes desarrollaron sepsis severa o choque séptico, además de una mortalidad a 30 días del 39%. Es muy preocupante que el 60% de los pacientes con infección por MSSA haya recibido un tratamiento inicial inadecuado, que además estuvo ligado como variable independiente con la mortalidad como se desprende de la regresión de Cox y se puede visualizar en la curva de sobrevida

de Kaplan Meier (grafico 2). También es importante señalar que un porcentaje importante de pacientes infectados con SAMS pasaron de recibir un tratamiento antibiótico inicial apropiado a un tratamiento útil cuando se reporto la identificación y el antibiograma. Es un fenómeno difícil de explicar en tanto sabemos que los estudios han demostrado una eficacia significativamente superior del tratamiento adecuado sobre las alternativas antimicrobianas del tratamiento útil. Ambos fenómenos, entre otros, pudieron

influir en una mortalidad más alta en esta serie cuando se compara con lo reportado en la literatura. Cuando revisamos en detalle el cambio del tratamiento del SAMS descubrimos que muchos de estos pacientes fueron tratados con vancomicina y quizás se debió al concepto equivocado de que “la vancomicina es superior a la oxacilina en el tratamiento de las infecciones por todo tipo de *S. aureus*”.

En conclusión este estudio demuestra un número importante de caso por año en el Hospital

Gráfico 8
Estimación de Kaplan-Meier de la sobrevida a 30 días en los pacientes con bacteriemia por *S. aureus*, según tratamiento antibiótico



México, muchos de ellos adquiridos dentro del nosocomio, y potencialmente prevenibles. Muchos de los casos están relacionados con la insuficiencia renal particularmente en pacientes en diálisis. La diabetes mellitus y los individuos con CVC son otro grupo vulnerable.

La evolución de esta infección suele ser grave y conducir a una alta mortalidad, la cual a su vez se ve favorecida con frecuencia por tratamientos empíricos inapropiados (MRSA) o por la falta de una optimización correcta del tratamiento con base al antibiograma (MSSA).

Debemos hacer un esfuerzo para corregir estos problemas sospechando la presencia del agente infeccioso en individuos de alto riesgo y hay que definir los factores que predicen la posibilidad de un MRSA para disminuir los errores de tratamiento inicial así como implementar campañas educativas en relación a la elección del tratamiento antibiótico del *S. aureus* según el antibiograma.

Finalmente tenemos que reconocer que este estudio tiene una serie de limitaciones a considerar como son su carácter retrospectivo, limitado a un año, en un solo hospital de III nivel en el sistema de la seguridad social y que no podemos comparar con otras series equivalentes de nuestro país.

Sin embargo estas limitaciones nos deben incentivar a seguir investigando este tópico ampliando nuestro conocimiento en esta patología.

RESUMEN

La bacteriemia por *Staphylococcus aureus* es una infección grave y de alta letalidad. No se ha publicado información sobre esta condición en nuestro país, por lo que conocer sus características es muy importante.^{1 3}

Este es un estudio epidemiológico de tipo retrospectivo, observacional y descriptivo, que se realizó en Hospital México en el año 2009 e incluyeron 72 pacientes mayores de 12 años. La incidencia fue de 2.6 casos/100 admisiones. No se encontró diferencia en la distribución por género, la edad promedio de 52 años y el 67% de los pacientes tenían menos de 60 años. La mayoría de los afectados (67%) sufría de 3 o más enfermedades asociadas, siendo las más frecuentes: insuficiencia renal crónica (42%), diabetes mellitus (35%), cardiopatías (24%) y enfermedades malignas (18%). Los factores de riesgo incluyeron catéter venoso central (36%), diálisis (36%) y cirugía en los 30 días previos (26%).

La tercera parte adquirió la infección en la comunidad, el resto de los casos se relacionó

con los cuidados de la salud. *S. aureus* meticilino resistente (SAMR) fue el responsable del 58% de los episodios de bacteriemia. Cerca de la mitad de los pacientes presentaron formas graves de la infección tales como sepsis severa y choque séptico. El 60% de los episodios de bacteriemia por SAMR recibieron un tratamiento inicial inapropiado pero el 85% se trató con un esquema apropiado una vez disponible el antibiograma. Esto no ocurrió en los casos de bacteriemia por MSSA donde la mayoría se trató con un esquema útil. Los pacientes tratados con un esquema inicial inapropiado tuvieron una alta mortalidad y la mayoría murieron en los primeros 6 días de la bacteriemia. Otros sitios de infección simultánea por *S. aureus* estuvieron presentes en el 42% de los casos.

La mortalidad a los 30 días de la bacteriemia fue de un 39% pero el riesgo de morir por esta condición fue significativamente mayor cuando el tratamiento era inadecuado o el paciente tenía más de 60 años.

BIBLIOGRAFIA

1. Baba T, Takeuchi T, Kuroda M, Yuzawa A, Aoki K, Oguchi A, Nagai Y, Iwama N, Asano K, Naimi T (2002). Inglaterra, Genome and virulence determinants of high virulence community-acquired MRSA. The Lancet. Volumen 359.

2. Deresinski S. (2005), Estados Unidos de América Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: An evolutionary, epidemiologic and therapeutic odyssey. Clin Infect Dis.
3. Harrison Principios de Medicina Interna 16a edición. Parte VI. Enfermedades infecciosas; Sección 5. Enfermedades causadas por bacterias grampositivas. <http://www.harrisonmedicina.com/content.aspx?aID=69453&searchStr=staphylococcus+aureus#6945>
4. Jensen A. (2000), Inglaterra, Treatment of *Staphylococcus aureus* bacteremia and secondary infections. Antimicrob Infect Dis News.
5. Lalueza Blanco Antonio. (2008), Madrid, Importancia actual de la Bacteriemia por *Staphylococcus aureus* en un Hospital Universitario.
6. Lesens O, Hansmann Y, Brannigan E, and Hopkins S, Meyer P, OConnel B, et al. (2005), Estados Unidos de America, Healthcare-associated *Staphylococcus aureus* bacteremia and the risk for methicillin resistance: is the Centers for Disease control and Prevention definition for community acquired bacteremia still appropriate? Infect Control Hosp Epidemiol.
7. Lesens O, Hansmann Y, Storck D, Christmann D.(2003), España Risk factors for metastatic infection in patients with *Staphylococcus aureus* bacteremia with and without endocarditis. Eur J Intern Med.
8. Lodise T, McKinnon P.(2005) Estados Unidos de América, Clinical and economic impact of methicillin resistance in patients with *Staphylococcus aureus* bacteremia. Diagn Microbiol Infect Dis.
9. Lowy Franklin D, M.D (1998). *Staphylococcus aureus* infections. N Engl J Med 339:520, 1998 [PMID: 9709046]. Recuperado el 7 junio del 2010 de http://content.nejm.org/cgi/content/full/339/8/520?ijkey=816d82e9f1592c940095c3fa08c2dd6fee4822c0&keytype=tf_ipsecsha
10. Von Eiff C, Peters G, Heilmann C (2002);Estados Unidos de América, Pathogenesis of infections due to coagulase-negative staphylococci. voLancet Infect Dis.[Medline]