

REVISTA ARGENTINA DE MEDICINA

ISSN 2618-4311

Buenos Aires

Beloso M, Sadonio MJ, Montiel J y col. Bacteriemia por *Staphylococcus aureus* meticilinorresistente: diez años de experiencia de un hospital público argentino. *Rev Arg Med* 2023;11:179-86

ARK CAICYT: <http://id.caicyt.gov.ar/ark:/s26184311/xf3royl9o>

Recibido: 11 de octubre de 2022.

Aceptado: 15 de noviembre de 2022.

¹ Médica residente de clínica médica.

Servicio de clínica médica, Hospital Dr. J. B. Iturraspe, Santa Fe, Argentina.

² Médica especialista en clínica médica.

Jefa de residentes de clínica médica. Servicio de clínica médica, Hospital Dr. J. B. Iturraspe, Santa Fe.

³ Médica especialista en clínica médica.

Servicio de clínica médica, Hospital Dr. J. B. Iturraspe, Santa Fe.

⁴ Médica concurrente de clínica médica.

Servicio de clínica médica, Hospital Dr. J. B. Iturraspe, Santa Fe.

⁵ Médico especialista en clínica médica.

Instructor de residentes de clínica médica. Servicio de clínica médica, Hospital Dr. J. B. Iturraspe, Santa Fe.






Los autores manifiestan no poseer conflictos de intereses.

AUTOR PARA CORRESPONDENCIA

Maximiliano Gabriel Castro. Correo electrónico: mgabrielcastro@outlook.com

BACTERIEMIA POR *STAPHYLOCOCCUS AUREUS* METICILINORRESISTENTE: 10 AÑOS DE EXPERIENCIA DE UN HOSPITAL PÚBLICO ARGENTINO

METHICILLIN-RESISTANT *STAPHYLOCOCCUS AUREUS* BACTEREMIA: 10 YEARS' EXPERIENCE IN AN ARGENTINIAN PUBLIC HOSPITAL

Melina Beloso  0009-0000-2632-2735,¹ María José Sadonio  0000-0003-1256-4754,² Julia Montiel  0009-0007-9141-8355,³ Jacqueline Hohnstein  0009-0006-1759-3748,⁴ Maximiliano Gabriel Castro  0000-0003-0112-8455⁵

Descargo de responsabilidades: Melina Beloso, María José Sadonio y Julia Montiel participaron de la concepción y diseño del trabajo, recolección de datos, análisis e interpretación de los datos y resultados y redacción del manuscrito. Jacqueline Hohnstein participó de la recolección de datos y colaboró con la redacción del manuscrito. Maximiliano Gabriel Castro participó de la concepción y diseño del trabajo, análisis e interpretación de los datos y resultados, análisis estadístico, redacción del manuscrito y revisión crítica del manuscrito. *Todos los autores aprobaron la versión final del manuscrito.*

RESUMEN

Introducción. Las bacteriemias por *Staphylococcus aureus* meticilinorresistente (SAMR) representan una faceta de la multirresistencia antibiótica y, por ende, un problema para la salud pública. Si bien se estima que la prevalencia de cepas resistentes en Latinoamérica es del 34,9%, en nuestro país no contamos con estadísticas oficiales. Aún más, Latinoamérica y el Caribe se encuentran subrepresentados en la literatura disponible, lo que reduce la aplicabilidad de las recomendaciones internacionales.

Objetivo. Describir la casuística de bacteriemias por SAMR en un efector público argentino y, de manera secundaria, comparar las características clínicas/bioquímicas de los pacientes que presentaron mala evolución clínica (MEC). **Material y métodos.** Se realizó un estudio transversal, de inclusión ambispectiva que incluyó adultos hospitalizados por bacteriemia documentada por SAMR en un hospital de tercer nivel de atención de la ciudad de Santa Fe, Argentina, durante el período comprendido entre 2011 y 2022. Se excluyeron los pacientes con infección por VIH en estadio de sida y neutropenia febril posquimioterapia. **Resultados.** Se incluyeron 100 bacteriemias por SAMR. Edad media 41,95 ± 16,39 años; 65% del sexo masculino. El 67% presentaba comorbilidades; diabetes y enfermedad renal crónica (ERC) fueron las más frecuentes. El 54,5% presentó factores de riesgo para infección por SAMR. El 35% presentó infecciones de piel y partes blandas como causa probable de la bacteriemia. El 49% de los pacientes presentó siembra hematógena a distancia; el sitio más frecuente fue el pleuropulmonar (38%). Sólo hubo 4 casos de SAMR de fenotipo hospitalario. En el 18,9% ($n = 17$) el antibiograma mostró resistencia al antibiótico empírico elegido. Se realizaron hemocultivos de control en el 47%, con una positividad del 39%, lo cual se asoció a MEC ($p = 0,011$) y mayor estadía hospitalaria (19 días [RIC: 25] vs. 14 días [RIC: 14], $p = 0,022$). En el 34% de los pacientes, se documentó sepsis al ingreso hospitalario, lo cual se asoció con mayor requerimiento de terapia intensiva (70,3% [$n = 19$] vs. 34,6% [$n = 17$], $p = 0,003$), a MEC (64% [$n = 16$] vs. 36% [$n = 9$], $p < 0,001$) y a mortalidad hospitalaria (48,1% [$n = 13$] vs. 4% [$n = 2$], $p < 0,001$). El 15% presentó mortalidad intrahospitalaria, y el 27%, MEC. **Conclusión.** Se encontró una moderada adherencia a las guías de práctica clínica, pero la mortalidad hallada fue menor a la reportada en la literatura. La presencia de sepsis al inicio del cuadro clínico y de bacteriemia persistente fueron los factores asociados a mayor requerimiento de ARM y mortalidad.

PALABRAS CLAVE. *Staphylococcus aureus* meticilinorresistente, bacteriemia, sepsis.

ABSTRACT

Introduction. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) bacteremia is a facet of multidrug resistance, and therefore, a current public healthcare issue. Even when methicillin-resistance in Latinamerica is estimated at 34,9% in *Staphylococcus aureus*, there are no official reports in Argentina. Moreover, Latinamerica and the Caribbean are underrepresented in available literature, reducing applicability of international recommendations. **Objective.** To describe the casuistry of MRSA bacteremia in an Argentinian public hospital, and secondarily, to compare the clinical/biochemical characteristics of patients that present with poor outcomes (PO). **Material and methods.** A cross-sectional study with ambispective inclusion was conducted. It included adults hospitalized for MRSA bacteremia in a tertiary-care center in Santa Fe, Argentina, between 2011 and 2022. Patients with HIV and AIDS, as well as febrile neutropenia episodes were excluded. **Results.** 100 MRSA bacteremia cases were included. Mean age $41,95 \pm 16,39$ years. 65% men. 67% presented with comorbidities, diabetes and chronic kidney disease being the most common. 54.5% presented risk factors for infection due to MRSA. 35% showed skin and soft tissue infections as a likely cause for the bacteremia. 49% of patients presented hematogenous dissemination, the pleuropulmonary area being the most common one (38%). There were only 4 cases of hospital-acquired MRSA phenotype. In 18.9% ($n = 17$), the antibiogram showed resistance to the empirical antibiotic of choice. Control blood cultures were carried out in 47%, with a positivity of 39%, a fact that was associated with PO ($p = 0,011$) and longer hospital stay [19 days (IQR 25) vs. 14 days (IQR 14), $p = 0.022$]. In 34% of patients, sepsis was documented at admission to the facility, which was associated with a higher requirement of intensive care unit [70.3% ($n = 19$) vs. 34.6% ($n = 17$), $p = 0,003$], with PO [64% ($n = 16$) vs. 36% ($n = 9$), $p < 0,001$] and with hospital mortality [48.1% ($n = 13$) vs. 4% ($n = 2$), $p < 0.001$]. 15% presented intrahospital mortality and 27% presented PO. **Conclusion.** A moderate adherence to clinical practice guidelines was found, but the observed mortality was lower than what the reviewed literature reported. Sepsis and persistent bacteremia at the beginning of the clinical presentation were the key factors associated to a higher requirement of mechanical ventilation and mortality.

KEY WORDS. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, bacteremia, sepsis.

Introducción

El *Staphylococcus aureus* es el agente etiológico más frecuente de bacteriemias en Latinoamérica (1). Dentro de esta especie, la cepa meticilinorresistente (SAMR) cobró una importancia creciente a partir de 1961 (2). Dicha cepa tiene por característica la resistencia a antibióticos betalactámicos adquirida a través de la expresión de la proteína de unión a penicilina 2 (PBP-2, su sigla en inglés) codificada por el gen *mecA* contenido en los casettes cromosómicos estafilocócicos (SCCmec) (3).

A su vez, se describieron dos genotipos de resistencia antibiótica en el SAMR: una cepa intrahospitalaria (SAMR-HG, codificada por los SCCmec I-III con resistencia agregada a antibióticos no betalactámicos) y una cepa propia de las infecciones adquiridas en la comunidad (SAMR-CG, codificada por los SCCmec IV y V) (3). Actualmente, esta última se encuentra creciendo en prevalencia a nivel mundial (4).

En este sentido, las infecciones por SAMR son una faceta de la multirresistencia antibiótica derivada del uso inadecuado de antimicrobianos. Estas, a su vez, conllevarán un mayor riesgo de muerte que su contraparte meticilinosensible (5).

Si bien en nuestro país no contamos con estadísticas oficiales sobre este microorganismo, diversos estudios estiman una prevalencia en Latinoamérica del 34,9% de cepas resistentes (6). Particularmente en Argentina, un 13% de cepas de *Staphylococcus aureus* adquiridas en la comunidad son meticilinorresistentes y un 51% de las cepas en cultivos de infecciones intranosocomiales (6). A su vez, entre los pacientes colonizados por SAMR, el SAMR-CG representó el 84,6% al ingreso hospitalario y el 100% de las colonizaciones de *novo* (7).

A pesar de la importancia de este microorganismo, en las recomendaciones emitidas por las sociedades internacionales (8) la población latinoamericana se encuentra subrepresentada debido a la menor disponibilidad de literatura médica, en especial ensayos clínicos. Por esta razón cobran especial relevancia los reportes observacionales, para dirigir el esfuerzo de futuras investigaciones hacia los vacíos de conocimiento.

Por esto, nos planteamos el objetivo de describir la casuística de bacteriemias por SAMR en un efector público argentino así como, de manera secundaria, comparar las características clínicas/bioquímicas de los pacientes que presentaron MEC.

Materiales y métodos

Estudio transversal, de inclusión ambispectiva que incluyó de manera consecutiva a los adultos hospitalizados por bacteriemia documentada a SAMR en un hospital de tercer nivel de atención de la ciudad de Santa Fe, Argentina, durante el período comprendido entre 2011 (cuando se registró la primera bacteriemia por SAMR en esta institución) y mayo de 2022. Se consideraron criterios de exclusión: pacientes con infección por VIH en estadio de sida (<200 CD4+) y neutropenia febril posquimioterapia.

El diagnóstico microbiológico se realizó a partir de botellas de hemocultivos con 5-10 ml de sangre periférica extraída por venopunción. Utilizando el equipo BacT/ALERT (bioMérieux, Argentina), se identificaron las botellas con crecimiento microbiológico, desde las cuales se extrajo sangre para la realización de una tinción de Gram. En todos los casos en los cuales se detectaron cocos grampositivos, se realizó como *screening* una prueba de difusión con disco de cefoxitina para identificar de manera preliminar cepas resistentes a la meticilina. Dichas muestras se sembraron en paralelo en placas con Agar chocolate, que se incubaron durante una noche a 37 °C en condiciones de microaerofilia. A partir del crecimiento en placa, se realizó la identificación microbiológica y el antibiograma con el equipo automatizado VITEK 2C (bioMérieux, Argentina).

Ante la falta de tipificación genómica de las cepas de SAMR, se consideró a las cepas de SAMR sólo sensibles a vancomicina como fenotípicamente hospitalarias (SAMR-HF).

Para el objetivo primario del estudio, se evaluaron las características clínicas y microbiológicas de los pacientes incluidos, así como las conductas médicas implementadas, a partir de información disponible en historias clínicas.

Se garantizó la confidencialidad de la información obtenida con el fin de no violar el secreto médico. La utilización de historias clínicas fue aprobada por las autoridades hospitalarias.

Para el objetivo secundario del estudio, se utilizó como criterio de valoración combinado el desarrollo de MEC, considerada como requerimiento la ventilación mecánica invasiva y la muerte.

Se definió como factores de riesgo para SAMR, en base a la literatura, la diabetes, el uso de drogas por vía endovenosa, la forunculosis a repetición y estar institucionalizado o pertenecer a comunidades cerradas.

Se definió sepsis como un aumento de 2 puntos en el Score SOFA respecto del basal.

Las variables categóricas se resumieron como frecuencias y porcentajes. Se exploraron las variables cuantitativas y se definió su normalidad de acuerdo con la prueba de Kolmogorov-Smirnov. Se expresaron como media \pm desvío estándar o mediana y rango intercuartílico (RIC), según correspondiera.

Se utilizaron los tests de χ^2 o Fisher/Fisher-Freeman-Halton, según correspondiera, para el análisis de variables categóricas. Para el análisis de las variables cuantitativas, se utilizó el test T de Student o la U de Mann-Whitney. Se definió como punto de corte para la significatividad estadística un valor $p < 0,05$.

Las variables con un valor $p < 0,01$ en el análisis bivariado para la asociación con MEC se utilizaron para el análisis multivariado con regresión logística binaria.

Se realizaron los análisis estadísticos con el programa SPSS Statistics v27.0 (IBM).

Resultados

Se incluyó un total de 100 casos de bacteriemias por SAMR, cuya incidencia ascendió significativamente desde 2018 (Fig. 1).

La mayoría correspondió al sexo masculino (65%). La edad fue de $41,95 \pm 16,39$ años. Las principales características clínicas de manera general y comparando a los

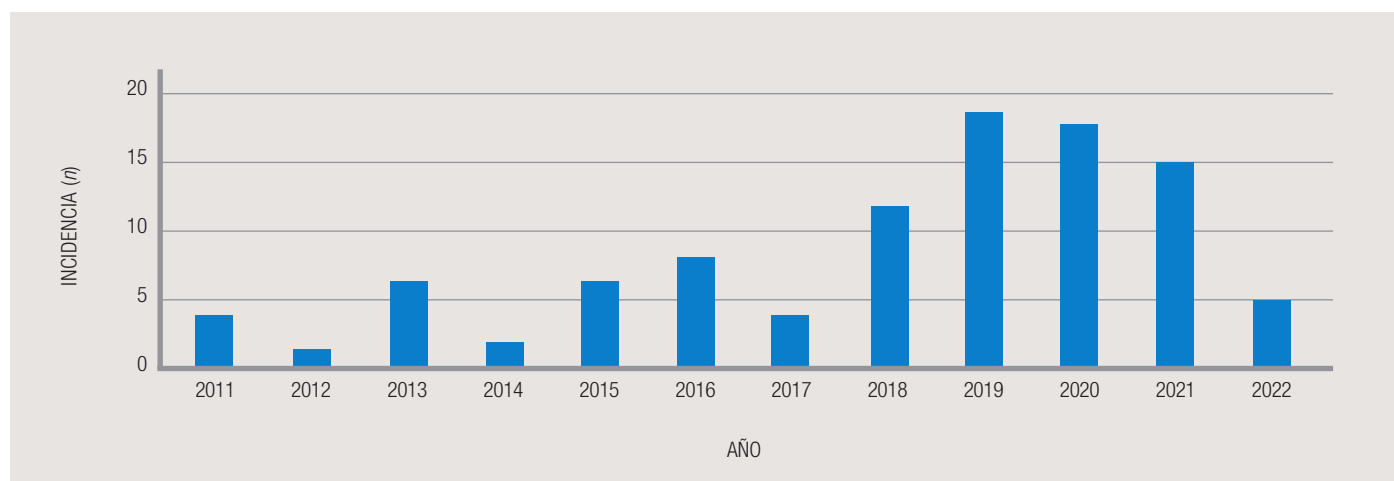


Figura 1. Incidencia de bacteriemia por SAMR desde 2011 hasta la actualidad.

TABLA 1. CARACTERÍSTICAS PRINCIPALES DE LA MUESTRA Y SU ASOCIACIÓN CON MALA EVOLUCIÓN CLÍNICA

Características	Global	Pacientes con MEC n [%]	Pacientes sin MEC n [%]	p
Sexo masculino	65 (65%)	15 (55,6%)	50 (68,5%)	NS
Edad	41,9	41 +/- 16	42 +/- 15	NS
Con factores de riesgo	42 (54%)	15 (60%)	10 (40%)	NS
SAMR-CG	96 (96%)	26 (96,3%)	70 (95,9%)	NS
SAMR-HG	4 (4%)	1 (3,7%)	3 (4,1%)	NS
Origen probable de la bacteriemia	-	-	-	-
IPPB	35 (35%)	9 (33,3%)	26 (35,6%)	-
Acceso vascular	16 (16%)	7 (25,9%)	9 (12,3%)	-
Cirugía	13 (13%)	2 (7,4%)	11 (15,1)	-
Ruptura cutánea no quirúrgica	2 (2%)	2 (7,4)	0	-
Incierto	34 (34%)	7 (25,9%)	27 (37%)	-
Presencia de comorbilidades	67 (67%)	20 (74,1%)	47 (64,4%)	NS
Diabetes	22 (22%)	4 (14,8%)	18 (24,7%)	-
Enfermedad renal crónica	21 (21%)	4 (14,8%)	17 (23,3%)	-
Hemodiálisis	19 (90% de ERC)	4 (14,8%)	15 (20,5%)	-
Enfermedad hematológica	9 (9%)	3 (11%)	6 (8%)	-
VIH no en estadio de sida	4 (4%)	1 (3,7%)	3 (4%)	-
Cirrosis	4 (4%)	1 (3,7%)	3 (4%)	-
Días de internación	14 (RIC: 17)	20 (RIC: 26)	14 (RIC: 14)	NS
Adquirido en la comunidad	64 (67,4%)	15 (55,6%)	49 (72,1%)	NS
Bacteriemia persistente	18 (39%)	9 (50%)	9 (50%)	0,01
Presencia de siembra hematógena a distancia	48 (49%)	11 (44%)	37 (50,7%)	NS
Pleuropulmonar	37 (37,8%)	10 (40%)	27 (37%)	-
Osteomioarticular	18 (22,5)	3 (12%)	15 (20%)	-
Endocarditis	3 (3,1%)	2 (8%)	1 (1,4%)	-
SNC	2 (2%)	0	2 (2,7%)	-
Score SOFA	1,5 (RIC: 9)	6 (RIC: 8)	1 (RIC: 4)	0,0001
Score SAPS II	22 (RIC: 19)	44 (RIC: 43)	19 (RIC: 14)	0,0001
Índice de Charlson	2 (RIC: 9)	2 (RIC: 4)	2 (RIC: 3)	NS
Sepsis al ingreso	27 (34,6%)	16 (64%)	11 (20,8%)	0,0001
Antibioticoterapia empírica con cobertura a SAMR	75 (82,4%)	23 (92%)	52 (78,8%)	NS

pacientes con MEC con el resto del grupo se muestran en la tabla 1.

El 77% de los pacientes ingresó en primera instancia a clínica médica. El resto correspondió a UCI, cirugía general y gineco-obstetricia.

El 67% presentó comorbilidades. Entre ellos, el 25% presentó dos o más. La diabetes y la ERC fueron las más frecuentes (22% y 21%, respectivamente); de estos últimos, el 19% ($n = 6$) se encontraba en hemodiálisis. Se calculó el score de Charlson y se obtuvo una mediana de 2 (RIC: 3) puntos.

El 54,5% ($n = 42$) de los pacientes presentaron factores de riesgo para infección por SAMR.

La mediana de tiempo de hospitalización fue de 19 (RIC: 17) días, con un mínimo de 1 día y un máximo de 85 días.

El 67% ($n = 64$) de las bacteriemias fueron de adquisición extrahospitalaria y el 32,6% ($n = 31$) intrahospitalaria.

Considerando el origen probable de la bacteriemia, se observó que el 35% presentaban una infección de piel y de partes blandas como foco primario, el 16% un acceso vascular central, el 13% un procedimiento quirúrgico, y el 2% una ruptura cutánea no quirúrgica. Sin embargo, en el 34% no se pudo determinar el posible origen de la infección.

La mediana de tiempo de positividad de los hemocultivos fue de 11,7 horas.

Se diagnosticó la presencia de siembra hematógena a distancia en el 49% de los pacientes; la siembra a pulmón y a pleura fue la más frecuente (38%), seguida del sistema osteomioarticular (18%). Sólo hubo 3 endocarditis y 2 infecciones del sistema nervioso central.

Se realizó un ecocardiograma transtorácico al 51% de los sujetos, que arrojó hallazgos patológicos en 3 individuos; un 14% contó con ecocardiograma transesofágico, que resultó patológico en un solo caso (1%).

Al 21% se le efectuó un examen de fondo de ojo durante la internación, y en un paciente se identificaron hallazgos compatibles con siembra hematógena a distancia.

Se realizaron hemocultivos de control a las 48 horas de diagnosticada la bacteriemia al 46%, y de ellos fueron positivos 18 (39%).

De los pacientes con MEC, presentaron hemocultivos de control positivos el 69,2% ($n = 9$), a diferencia de aquellos con buena evolución clínica, el 27,3% ($n = 9$) con hemocultivo de control negativo ($p = 0,011$).

La presencia de hemocultivos de control positivos se asoció a mayor tiempo de internación [19 días (RIC: 25) vs. 14 días (RIC: 14); $p = 0,022$].

De manera similar, en los pacientes con una internación mayor a 15 días, el 89% presentó hemocultivos de control positivos, comparado con el 59% en los pacientes con hemocultivos negativos ($p = 0,03$).

Sólo se identificaron 4 casos de SAMR-HG. Excluyendo estos casos, que fueron solamente sensibles a vancomicina dentro de los antibióticos comunes evaluados, la resistencia a ciprofloxacina fue del 13,23%, al igual que para eritromicina, mientras que para clindamicina fue del 11,8%, para gentamicina del 16,2%, para levofloxacina del 7,35% y para trimetoprima-sulfametoxazol del 1,47%. No hubo casos de resistencia a minociclina, rifampicina, tetraciclina, teicoplanina, linezolidina ni a vancomicina.

El antibiótico empírico utilizado poseía cobertura para SAMR en el 82% ($n = 75$) de los eventos; no fue adecuado al compararse con antibiograma en 18,9% ($n = 17$).

La mediana del score SOFA fue de 1,5 (RIC: 9) puntos, y del score SAPS II fue de 22 (RIC: 19) puntos. Los pacientes con un score SOFA mayor a 5 puntos al ingreso tuvieron mayor riesgo de MEC [64% ($n = 16$) vs. 17,7% ($n = 9$); $p = 0,0001$]. La mediana del score SAPS II fue mayor en los pacientes con MEC [44 (RIC: 43) vs. 19 (RIC: 14)]; $p = 0,0001$.

Las principales variables de laboratorio evaluadas se muestran en la tabla 2.

El 34,6% ($n = 27$) presentaron sepsis al ingreso, lo cual se asoció con requerimiento de terapia intensiva en [70,3% ($n = 19$) vs. 34,6% ($n = 17$); $p = 0,003$], a MEC [64% ($n = 16$) vs. 36% ($n = 9$); $p < 0,001$] y mortalidad hospitalaria de manera individual [48,1% ($n = 13$) vs. 4% ($n = 2$); $p < 0,001$].

El 39% estuvo internado en la unidad de cuidados intensivos; la mediana de permanencia allí fue de 6 (RIC: 10) días. El 25,5% ($n = 24$) requirió administración de drogas vasoactivas, el 30,8% ($n = 24$) asistencia respiratoria mecánica (ARM) por una mediana de 5 (RIC: 13) días.

La mortalidad intrahospitalaria fue del 15%. Se observó MEC en el 27% de los casos.

No se encontró asociación significativa entre el lugar de adquisición de la bacteriemia (intrahospitalaria vs. extrahospitalaria) y la mortalidad y requerimiento de ARM. Tampoco se encontró asociación entre la presencia de comorbilidades, factores de riesgo para SAMR, siembra hematógena a distancia y número de factores de riesgo con MEC. No se demostró relación entre el score de Charlson y MEC, ni de este último con los días de internación.

En el análisis multivariado se incluyeron la bacteriemia persistente, la sepsis al ingreso y la presencia de siembra hematógena a distancia. Sólo los dos primeros fueron predictores independientes de MEC. La bacteriemia aumentó las chances de MEC 12 veces (OR: 12,4; IC del 95%: 1,22-126) y la sepsis al ingreso siete veces (OR: 7,86; IC del 95%: 1,34-46,1).

TABLA 2. PARÁMETROS DE LABORATORIO VALORADOS Y SU ASOCIACIÓN CON MALA EVOLUCIÓN CLÍNICA

Laboratorio	Global	Pacientes con MEC	Pacientes sin MEC	p
VSG (mm/h)	64 ± 31	75 ± 34	61 ± 30	NS
PCR (mg/dl)	179 ± 138	356 ± 148	157 ± 123	0,01
Glóbulos blancos	14.000 (RIC 11.858)	8190 (RIC 12.120)	16.150 (11.420)	0,01
Polimorfonucleares	11.512 ± 7479	8603 ± 7481	12.676 ± 7229	0,03
Creatinina (mg/dl)	1,04 (RIC 1)	1,46 (RIC 0,91)	0,94 (RIC 0,83)	NS
Urea	0,42 (RIC 0,71)	0,88 (RIC 0,71)	0,40 (RIC 0,91)	NS
LDH	461 (RIC 350)	397 (RIC 573)	390 (RIC 342)	NS

Discusión

La meticilinorresistencia en *Staphylococcus aureus* se encuentra instalada en Latinoamérica y el Caribe y alcanza cifras alarmantes –alrededor del 50%–, que se han mantenido estables en el tiempo (9). Las infecciones estafilocócicas invasivas son pleomórficas en su presentación, pero los episodios de bacteriemia tienen reservado un lugar preferencial en la literatura médica debido a su elevada mortalidad, la cual ronda el 20-30% (10,11). Si bien al día de la fecha no se encuentra esclarecido si las bacteriemias por SAMR conllevan un mayor riesgo que su contraparte meticilinosensible (12), la necesidad de escoger antibióticos con un perfil farmacocinético-farmacodinámico desfavorable como la vancomicina dificultan su tratamiento.

La alta tasa de endocarditis infecciosa asociada a esta patología (5-17%) y de siembra hematógena a distancia (34%) (13) conllevan la necesidad de identificar factores clínicos y epidemiológicos que permitan identificar pacientes con mayor o menor riesgo de presentar estas complicaciones y una eventual MEC, para poder desarrollar estrategias de optimización de la terapéutica.

En este trabajo se describió la experiencia hospitalaria a lo largo de 10 años en un efector público argentino, de referencia para la región centro-norte de la provincia de Santa Fe. Similar a otras publicaciones, el 67% de los individuos presentaba comorbilidades (14). La diabetes fue la comorbilidad más frecuente, seguida de ERC, al igual que se observó en otros estudios (15). En cuanto a los factores de riesgo para infección por SAMR, en esta serie el 54% presentaba al menos un factor de riesgo. No se evaluaron otros factores de riesgo presentes en la literatura (accesos vasculares centrales, catéteres urinarios y heridas quirúrgicas) (16,17).

El sitio de adquisición de la bacteriemia fue más frecuente en la comunidad, consecuente con tendencias reportadas en la literatura. Si bien esto se reporta de forma variable, un estudio reportó un 80,4% de adquisición en la comunidad (18).

El sitio de origen probable de la bacteriemia depende probablemente de la naturaleza de la población estudiada. A diferencia de algunos reportes en los que predomina el origen en infecciones asociadas a catéteres intravasculares (19) –así como sucede en personas que reciben diálisis crónica, que tienen un alto riesgo de infecciones invasivas por SAMR (20)– en nuestro estudio sólo el 16% estuvo asociado con estos, y el sitio de origen más probable fueron las infecciones de piel y partes blandas (35%).

En un estudio de casos y controles de 81 pacientes, se reportó presencia de siembra hematógena a distancia en un 52,4% en los casos de bacteriemia por SAMR, similar a nuestra serie, con un 49% de incidencia de este evento y una mayor frecuencia de siembra a pulmón y a pleura (21). La relevancia del énfasis en la siembra hematógena a distancia radica en que, si bien en la literatura el riesgo de endocarditis asociado a SAMR es similar a SAMS, se ha descrito

una incidencia mayor de siembra a otros sitios (22). Estos últimos, al igual que sucede en la endocarditis, podrían justificar fallas de tratamientos cortos y evoluciones tórpidas.

Contrariamente a lo esperado, no se encontró que la presencia de impactos sépticos o el número de estos condicione una mayor mortalidad o requerimiento de ARM. Aún más, tampoco estuvo relacionado con la cantidad de días de internación.

En la literatura existe una relación tanto fisiopatológica como clínica entre la probabilidad de diseminación a distancia y la persistencia de la bacteriemia. Un estudio de casos y controles encontró que la bacteriemia persistente estuvo asociada a un riesgo 20 veces mayor de siembra hematógena a distancia, con predominio de la endocarditis infecciosa, que se presentaba con una frecuencia 10 veces mayor (23). Sin embargo, no se encontró asociación en nuestra serie. Esto podría reflejar un efecto de sesgo de selección debido a la moderada toma de hemocultivos de control.

A la mitad de la población estudiada se le realizó un ecocardiograma transtorácico, que resultó patológico en tres pacientes. Si bien la incidencia de endocarditis infecciosa es variable (13,24-26), nuestra serie se encuentra por debajo de lo esperable. Dos factores limitan nuestra capacidad para interpretar este hallazgo: la baja tasa de indicación de ecocardiograma transtorácico y transesofágico y la falta de seguimiento posterior al alta.

En un estudio realizado con la finalidad de predecir factores de riesgo relacionados con bacteriemias complicadas por SAMR, la persistencia de hemocultivos de control positivos obtuvo un OR de 5,58 (IC del 95%; 3,93-7,95). Otros factores fueron la adquisición en la comunidad, persistencia de fiebre, y signos de infección sistémica. Los pacientes con al menos una de estas variables estudiadas presentaron una probabilidad estimada del 35% de bacteriemia complicada (13).

En esta serie, si bien el SAMR-HF fue poco frecuente, la resistencia a los antibióticos con cobertura a SAMR-CF más usados se encuentra entre el 10 y el 20%, lo cual es especialmente riesgoso en casos de infecciones severas como las bacteriemias por SAMR, donde incluso una espera de no más de 48 horas hasta la identificación microbiológica puede comprometer las probabilidades de supervivencia. En este contexto, más allá de la vancomicina, la daptomicina y la linezolidina, no se observó resistencia a minociclina, tetraciclina ni teicoplanina.

En estos pacientes se realizaron hemocultivos de control a las 48 horas del diagnóstico en 46 casos (47%); de ellos fueron positivos 18 (39,1%) y presentaron una asociación estadísticamente significativa con MEC, como también con días de hospitalización. Esto último probablemente refleja no sólo los costos en salud derivados de esta patología sino su morbilidad. Este resultado fue comparable con un estudio multicéntrico en el que la persistencia de bacteriemia fue un factor de riesgo independiente para mortalidad, que aumentó un 16% por cada día de persistencia, al mismo tiempo que prolongó la duración de la estancia hospitalaria (27).

En otro estudio se observó que la capacidad predictiva de los hemocultivos de control fue mayor para predecir buena evolución: la probabilidad de supervivencia fue del 100% a los 14 días con hemocultivos de control negativos, pero la mortalidad ante hemocultivos positivos no excedió el 43% (28).

En la presente serie no se evaluó el impacto de la persistencia de la bacteriemia más allá de las 48-72 horas (primer juego de hemocultivos de reevaluación). Un estudio multicéntrico europeo encontró que la mortalidad a los 90 días aumentó del 22% con un día de bacteriemia al 39% con 2 a 4 días, y al 43% con 5 a 7 días (29).

Un estudio inglés encontró una letalidad por todas las causas a los 7 días del diagnóstico del 20%, la cual ascendía al 38% dentro de los 30 días. Otro estudio encontró una mortalidad del 31%, la cual fue precoz en el 27,4% de los pacientes (31). En este trabajo, se encontró una mortalidad intrahospitalaria por debajo de lo esperable para estos reportes (15,2%). Sin embargo, hay reportes más conservadores, con una mortalidad estimada a los 30 días del 16% (32).

En el análisis multivariado, la bacteriemia persistente aumentó 12 veces el riesgo de MEC, y la sepsis al ingreso, 7 veces. De manera llamativa, otras variables asociadas en la literatura a MEC, como el score de Charlson, no se asociaron en el análisis univariado y, por ende, no se utilizaron para construir el modelo (33). Es de remarcar que no se pudo evaluar el tiempo hasta la positividad del hemocultivo –que se encuentra asociado a MEC y endocarditis infecciosa (34)– debido a que sólo se contaba con este dato en una minoría de los pacientes.

Al día de hoy, sin embargo, no existen trabajos multicéntricos latinoamericanos que permitan esclarecer estas asociaciones con un mayor número de pacientes y mayor seguridad sobre los hallazgos.

Conclusiones

Existe escasa cantidad de publicaciones latinoamericanas que atiendan a la epidemiología de pacientes adultos con bacteriemias por SAMR. Este trabajo expone 10 años de experiencia en esta patología en un centro de referencia de la región centro-norte de la provincia de Santa Fe.

Existió una sospecha clínica inicial en la mayoría de los pacientes y la terapia empírica fue generalmente adecuada. Se encontró una moderada adherencia a las guías de práctica clínica, pero la mortalidad hallada fue menor a la reportada en la literatura.

El SAMR-CG fue el fenotipo hallado en la mayoría de los casos, con bajas tasas de resistencia frente a antimicrobianos no betalactámicos. La mayoría de los pacientes presentaron adquisición extrahospitalaria de la bacteriemia; el hallazgo de 4 SAMR-HF fue una excepción.

También se encontró siembra hematológica a distancia en casi la mitad de la muestra, que, a pesar de no relacionarse con MEC, resalta la importancia de la pesquisa de los factores de riesgo para evitar fallas de tratamiento ante tratamientos cortos o falta de drenaje de colecciones profundas.

La presencia de sepsis al inicio del cuadro clínico y de bacteriemia persistente fueron los factores asociados a mayor requerimiento de ARM y mortalidad. Además, la persistencia de hemocultivos positivos se asoció a internaciones más prolongadas, lo cual llevó al aumento de costos y resaltó la morbilidad asociada a esta patología.

Agradecimientos

Al personal de la sección de Microbiología del hospital donde se realizó el estudio por brindarnos acceso a datos necesarios para el presente trabajo. A los miembros del servicio de Clínica médica por el apoyo brindado. [RAM](#)

Referencias bibliográficas

1. Diekema DJ, Pfaller MA, Schmitz FJ, et al. Survey of infections due to *Staphylococcus* species: frequency of occurrence and antimicrobial susceptibility of isolates collected in the United States, Canada, Latin America, Europe, and the Western Pacific Region for the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program, 1997–1999. *Clinical Infectious Diseases* 2001;32:S114-32
2. Jevons MP. "Celbenin" - resistant *Staphylococci*. *Br Med J* 1961;1:124-5
3. Lakhundi S, Zhang K. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: molecular characterization, evolution, and epidemiology. *Clin Microbiol Rev* 2018;31:00020-18
4. Hota B, Ellenbogen C, Hayden MK, et al. Community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* skin and soft tissue infections at a public hospital: do public housing and incarceration amplify transmission? *Archives of Internal Medicine* 2007;167:1026-33
5. Whitby M, McLaws ML, Berry G. Risk of death from methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteraemia: a meta-analysis. *Medical Journal of Australia* 2001;175:264-7
6. Mejía C, Zurita J, Guzmán-Blanco M. Epidemiology and surveillance of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in Latin America. *Braz J Infect Dis* 2010;14:79-86
7. Barcudi D, Sosa EJ, Lamberghini R, et al. MRSA dynamic circulation between the community and the hospital setting: New insights from a cohort study. *Journal of Infection* 2020;80:24-37
8. Liu C, Bayer A, Cosgrove SE, 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. *Clinical Infectious Diseases* 2011;52:e18-55
9. Garza-González E, Dowzicky MJ. Changes in *Staphylococcus aureus* susceptibility across Latin America between 2004 and 2010. *The Brazilian Journal of Infectious Diseases* 2013;17:13-9

10. Petti CA, Fowler VG. *Staphylococcus aureus* bacteremia and endocarditis. *Infectious Disease Clinics* 2002;16:413-35
11. Røder BL, Wandall DA, Frimodt-Møller N, et al. Clinical features of *Staphylococcus aureus* endocarditis: a 10-year experience in Denmark. *Archives of Internal Medicine* 1999;159:462-9
12. Seas C, Garcia C, Salles MJ, et al. *Staphylococcus aureus* bloodstream infections in Latin America: results of a multinational prospective cohort study. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 2018;73:212-22.
13. Fowler VG, Miro JM, Hoen B, et al. *Staphylococcus aureus* Endocarditis: a consequence of medical progress. *JAMA* 2005;293:3012-21
14. Alhunaif SA, Almansour S, Almutairi R, et al. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia: epidemiology, clinical characteristics, risk factors, and outcomes in a tertiary care center in Riyadh, Saudi Arabia. *Cureus* [Internet] 2021 [citado 4 de julio de 2022];13
15. Clinical predictors of methicillin-resistance and their impact on mortality associated with *Staphylococcus aureus* bacteraemia. *Epidemiology & Infection. Cambridge Core* [Internet]. [citado 4 de julio de 2022]. Disponible en: <https://www.cambridge.org/core/journals/epidemiology-and-infection/article/clinical-predictors-of-methicillin-resistance-and-their-impact-on-mortality-associated-with-staphylococcus-aureus-bacteraemia/6172B0ACAADDC9AA4C79F1D6FB51F62>
16. Rezende NA, Blumberg HM, Ray SM, et al. Risk factors for methicillin-resistance among patients with *Staphylococcus aureus* bacteremia at the time of hospital admission. *The American Journal of the Medical Sciences* 2002;323:117-23
17. Carnicer-Pont D, Bailey KA, Mason BW, et al. Risk factors for hospital-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteraemia: a case-control study. *Epidemiology & Infection* 2006;134:1167-73
18. Wyllie DH, Crook DW, Peto TE. Mortality after *Staphylococcus aureus* bacteraemia in two hospitals in Oxfordshire, 1997-2003: cohort study. *The BMJ* [Internet]. [citado 4 de julio de 2022]
19. Mylotte JM, McDermott C, Spooner JA. Prospective study of 114 consecutive episodes of *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Reviews of Infectious Diseases* 1987;9(5):891-907
20. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Invasive methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections among dialysis patients-United States, 2005. *MMWR. Morbidity and mortality weekly report*, 2007 56(9):197-9
21. Ho KM, Robinson JO. Risk factors and outcomes of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteraemia in critically ill patients: a case control study - [Internet]. 2009 [citado 5 de julio de 2022]
22. Horino T, Sato F, Hosaka Y, et al. Predictive factors for metastatic infection in patients with bacteremia caused by methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus*. *The American Journal of the Medical Sciences* 2015;349:24-8
23. Chong YP, Park SJ, Kim HS, et al. Persistent *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Medicine* 2013;92:98-108
24. Chang FY, MacDonald BB, Peacock JEJ, et al. A prospective multicenter study of *Staphylococcus aureus* bacteremia: incidence of endocarditis, risk factors for mortality, and clinical impact of methicillin resistance. *Medicine* 2003;82:322-32
25. Hill EE, Vanderschueren S, Verhaegen J, et al. Risk factors for infective endocarditis and outcome of patients with *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Mayo Clinic Proceedings* 2007;82:1165-9
26. Fowler VG, Miro JM, Hoen B, et al. *Staphylococcus aureus* endocarditis: a consequence of medical progress. *JAMA* 2005;293:3012-21
27. Minejima E, Mai N, Bui N, et al. Defining the breakpoint duration of *Staphylococcus aureus* bacteremia predictive of poor outcomes. *Clinical Infectious Diseases* 2020;70:566-73
28. Miyamoto N, Yahara K, Horita R, et al. Integration of DPC and clinical microbiological data in Japan reveals importance of confirming a negative follow-up blood culture in patients with MRSA bacteremia. *Journal of Infection and Chemotherapy* 2017;23:687-91
29. Kuehl R, Morata L, Boeing C, et al. Defining persistent *Staphylococcus aureus* bacteraemia: secondary analysis of a prospective cohort study. *The Lancet Infectious Diseases* 2020;20:1409-17
30. Lamagni TL, Potz N, Powell D, et al. Mortality in patients with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteraemia, England 2004-2005. *Journal of Hospital Infection* 2011;77:16-20
31. Gasch O, Camoez M, Dominguez MA, et al., & REIPI/GEIH Study Groups. Predictive factors for early mortality among patients with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteraemia. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy. Oxford Academic* [Internet]. [citado 5 de julio de 2022]
32. Ayau P, Bardossy AC, Sanchez G, et al. Risk factors for 30-day mortality in patients with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bloodstream infections. *International Journal of Infectious Diseases* 2017;61:3-6
33. Yilmaz M, Elaldi N, Balkan İI, et al. Mortality predictors of *Staphylococcus aureus* bacteremia: a prospective multicenter study. *Ann Clin Microbiol Antimicrob* 2016;15:7
34. Siméon S, Le Moing V, Tubiana S, et al. Time to blood culture positivity: An independent predictor of infective endocarditis and mortality in patients with *Staphylococcus aureus* bacteraemia. *Clin Microbiol Infect* 2019;25:481-8