

Mortalidad por estafilococemia: influencia de la resistencia a meticilina y lugar de adquisición de la infección, en una cohorte de pacientes de Medellín, Colombia

Hincapié, Carolina*
Galeano, José Alejandro*
Tibaduiza, María Fernanda*
Restrepo, Camilo Andrés*
Garcés, Daniela*

Caraballo, César*
Echeverri, Lina**
Ascuntar, Johana*
León Alba Luz*
Jaimes, Fabián Alberto*^{***}

Staphylococemia mortality: influence of methicillin resistance and site of infection acquisition in a patient's cohort from Medellín, Colombia

Fecha de aceptación: enero 2020

Resumen

INTRODUCCIÓN. La incidencia de bacteriemia por *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (SARM) parece estar en aumento en algunos países. Este fenómeno se ha detectado también en Colombia.

OBJETIVO. Estimar la potencial interacción entre el lugar de adquisición de la infección y la resistencia a antimicrobianos en la letalidad hospitalaria de pacientes con bacteriemia por *S. aureus*.

MÉTODOS. Cohorte retrospectiva de pacientes con aislamiento microbiológico para *S. aureus*. Se registró la información relacionada con el episodio. La interacción del efecto se estimó con un análisis estratificado de Mantel-Hanzel.

RESULTADOS. Se incluyó a 1 201 pacientes, mediana de edad 57 años (RIQ = 42-69). En 540 (45%) se encontró bacteriemia nosocomial, de ellos, 24.4% (n = 292) eran SARM. En 301 (25%) bacteriemias de la comunidad la frecuencia de SARM fue 25.6% (n = 77). La mortalidad fue de 25.7% (n = 139) para la bacteriemia nosocomial y 30.6% (n = 92) para la bacteriemia de la comunidad. No se encontraron diferencias en la mortalidad hospitalaria por SARM o *S. aureus* meticilino sensible (SASM). En el análisis estratificado tampoco se hallaron diferencias en el riesgo de muerte de SARM vs. SASM de acuerdo con el lugar de adquisición (p = 0.36).

La mortalidad hospitalaria fue diferente (p <0.0001) según la adquisición de la infección en la comunidad (30.6%), el hospital (25.7%) o asociada al cuidado de la salud (16.4%).

Palabras clave: *Staphylococcus aureus*, bacteriemia nosocomial, mortalidad, farmacoresistencia microbiana.

Abstract

Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteraemia (MRSA) incidence seems to be increasing in some countries. This phenomenon has also been detected in Colombia.

OBJECTIVE. To estimate the potential interaction between the place of acquisition of the infection and antimicrobial resistance, in hospital lethality of patients with *S. aureus* bacteremia.

METHODS. Patients retrospective cohort with microbiological isolation for *S. aureus*. The information related to the episode was recorded. The effect interaction was estimated with a stratified analysis of Mantel-Hanzel.

RESULTS. 1 201 patients were included, median age 57 years (IQR = 42-69). In 540 (45%) they had nosocomial bacteraemia, 24.4% of them (n = 292) were MRSA. In 301 (25%) bacteraemia of the community, the frequency of MRSA was 25.6% (n = 77). Mortality was 25.7% (n = 139) for nosocomial bacteraemia and 30.6% (n = 92) for community bacteraemia. No differences were found in hospital mortality due to MRSA or *S. aureus* methicillin sensitive (SASM). In the stratified analysis, no differences were found in the risk of death of SARM vs. SASM according to the place of acquisition (p = 0.36).

Hospital mortality was different (p <0.0001) according to the acquisition of infection in the community (30.6%), hospital (25.7%) or associated with health care (16.4%).

Keywords: *Staphylococcus aureus*, nosocomial bacteremia, mortality, microbial drug resistance.

*Grupo Académico de Epidemiología Clínica (Graepic), Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia

**Unidad de Microbiología, Hospital Universitario San Vicente Fundación, Medellín, Colombia

***Facultad de Medicina, Departamento de Medicina Interna, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia

Correspondencia: Dr. Fabián Alberto Jaimes
Hospital Universitario San Vicente Fundación. Bloque 7, Medicina Interna, 2º piso. Calle 64 núm. 51D-154, Medellín, Colombia.

Dirección electrónica: fabian.jaimes@udea.edu.co

Teléfono: 57(4) 2192 420

Introducción

La epidemiología de las cepas de *S. aureus* y su resistencia es muy cambiante según el área geográfica e incluso entre diferentes hospitales.¹ El curso de la infección es distinto dependiendo de la resistencia y el lugar de adquisición del microorganismo, y se ha sugerido que la infección por *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (SARM) tiene una mayor mortalidad asociada que la infección por *Staphylococcus aureus* sensible a la meticilina (SASM).² Recientemente se publicaron investigaciones donde dan gran importancia al patrón de resistencia y la mortalidad, relacionando el SARM con una mortalidad de 55% a los seis meses.³ El incremento en las tasas de resistencia dificulta el enfoque inicial de la bacteriemia por *S. aureus*.⁴ En los últimos años la incidencia de bacteriemias por SARM parece haber aumentado en algunos países, incluido Colombia,^{5,6} principalmente en las infecciones adquiridas en el medio hospitalario.⁷ La instauración de una terapia empírica inapropiada o retardada se relaciona con el aumento de la mortalidad a corto plazo y con los días de estancia hospitalaria.⁸ Sin embargo, idealmente el tratamiento de la bacteriemia se debe encaminar según el patrón de resistencia del microorganismo, ya que la evidencia actual demuestra que la vancomicina, que se ha usado durante muchos años como terapia empírica, tiene resultados subóptimos comparados con los betalactámicos en el tratamiento de infecciones por SASM.⁴ Si bien se sabe la importancia de los patrones de resistencia respecto a la mortalidad, se desconoce el efecto de otras variables potencialmente modificadoras, como el lugar de adquisición de la infección. Se describen numerosas diferencias clínicas y microbiológicas entre las infecciones por *S. aureus* adquiridas en el hospital o en la comunidad,⁹ con particular interés en el comportamiento clínico de las infecciones por *S. aureus* resistente a meticilina según su origen en la comunidad (SARM-C) o en el hospital (SARM-H).¹⁰ Lo anterior puede sugerir que la aparente asociación entre el SARM y la mortalidad es modificada, específicamente en el contexto hospitalario. Por tanto, nuestro objetivo es estimar la potencial interacción entre la resistencia (SASM o SARM) y el lugar de adquisición de la infección (intra-hospitalario, comunidad o asociado al cuidado de la salud) en la letalidad hospitalaria en pacientes con bacteriemia por *S. aureus*.

Materiales y métodos

Diseño, lugar y participantes

Se realizó un estudio de cohorte retrospectivo en el Hospital Universitario San Vicente Fundación (HUSVF) y en el Hospital Pablo Tobón Uribe (HPTU). Ambos hospitales en Medellín, Colombia, son centros de tercer nivel de atención, de carácter universitario y de referencia en la región. El HUSVF cuenta con 662 camas, mientras que el HPTU tiene 607 camas habilitadas. Este estudio complementa una investigación previa de nuestro grupo,¹¹ donde describimos las características fundamentales de la cohorte perteneciente al HUSVF.

Se incluyó a pacientes mayores de 16 años con aislamiento microbiológico en muestras de sangre periférica para *Staphylococcus aureus* entre los años 2012 y 2016 en

el HUSVF, y entre 2007 y 2015 en el HPTU. No se incluyeron segundos episodios de un mismo paciente, muestras de catéteres vasculares o de otros tipos pero sin aislamiento en sangre periférica, aquéllos sin información disponible en la historia clínica ni bacteriemias polimicrobianas (dos o más gémenes).

Definición de variables

Comorbilidades: se evaluó el número y la gravedad de las condiciones asociadas de acuerdo con la clasificación de comorbilidades del índice de Charlson,¹² el cual estima una supervivencia de 10 años a partir de la presencia de insuficiencia cardíaca congestiva, enfermedad hepática leve, demencia, hemiplejía o paraplejía, enfermedad renal, tumor primario incluyendo leucemia y linfoma, enfermedad pulmonar crónica, diabetes con complicaciones crónicas, SIDA/VIH, enfermedad reumatológica, tumor sólido metastásico o enfermedad hepática moderada-grave. Además de las anteriores, se registraron los antecedentes de drogadicción y alcoholismo, uso de esteroides, trasplante de órgano, embarazo, orden de no reanimación y antecedente de endocarditis.

Origen de la bacteriemia: se catalogó según la clasificación de Friedman y colaboradores¹³ como nosocomial en aquellos pacientes hospitalizados durante 48 o más horas; asociada al cuidado de la salud o intermedio definida como hemocultivo positivo dentro de las primeras 48 horas del ingreso con alguno de los siguientes criterios: terapia intravenosa domiciliaria en los últimos 30 días, cuidado de heridas, hemodiálisis, quimioterapia intravenosa, hospitalización igual o mayor a dos días en los últimos 90 días o residencia en un lugar con asistencia médica; y la bacteriemia adquirida en la comunidad como hemocultivo positivo dentro las primeras 48 horas de hospitalización en pacientes que no cumplen criterios para bacteriemia asociada al cuidado de la salud.

Clasificación microbiológica: la muestra de los hemocultivos se procesó de forma estandarizada en los dos hospitales en el equipo Bact-alert (bioMérieux®). Una vez que marcó un cultivo como positivo, se realizó coloración de gram y posteriormente se sembró en el medio de cultivo sólido correspondiente (Agar sangre). Cuando se obtuvo crecimiento de colonias bacterianas, éstas fueron llevadas al equipo ВИТЕК20 (bioMérieux®) para hacer la identificación del género y especie del microorganismo, además de la realización del antibiograma que permite conocer la presencia o no de resistencia a antibióticos, teniendo en cuenta las concentraciones inhibitorias mínimas (MIC) determinadas por el Instituto de Estándares Clínicos y de Laboratorio de Estados Unidos (CLSI).

Resistencia a la meticilina: según el CLSI, los criterios de interpretación para oxacilina en *Staphylococcus aureus* son: MIC ≤ 2 se considera sensible y MIC ≥ 4 se considera resistente.

Otras variables relacionadas

En los pacientes se documentó la presencia de prótesis valvulares, prótesis ortopédicas, ventilación mecánica previa al cultivo, catéteres intravasculares centrales, procedimientos quirúrgicos y trauma o quemaduras en los últimos tres meses. La gravedad de la enfermedad fue valorada mediante la puntuación APACHE II (Acute Physiologic and Chronic Health

Evaluation II),¹⁴ y la frecuencia y magnitud de la disfunción de órganos se midió con la puntuación SOFA;¹⁵ ambas puntuaciones se determinaron con la información obtenida del registro.

Se informó el número de horas que se demoró el *bact-alert* en reportar microorganismos en el hemocultivo inicial; de la misma forma se hizo con el hemocultivo de control.

Variables de desenlace

Fallecimiento en la misma hospitalización de ingreso al estudio y necesidad de que el paciente fuera enviado a la unidad de cuidados intensivos (UCI) posterior al cultivo.

Fuente de la información

La información clínica se recolectó de forma retrospectiva únicamente a partir de la historia clínica y de las notas de enfermería. Se reunió la información relacionada con la toma de la muestra del hemocultivo, los signos vitales y los exámenes de laboratorios más próximos a la toma de la muestra. Todo el seguimiento y registro de información lo realizó el personal capacitado para la recolección de los datos.

Tamaño de muestra

Dado que el diseño del estudio es una cohorte retrospectiva de todos aquellos pacientes que presentaron estafilococemia, se hizo un tamaño de muestra a conveniencia.

Plan de análisis

De las variables cualitativas se obtuvieron frecuencias absolutas, frecuencias relativas y proporciones; las cuantitativas se expresaron de acuerdo con su distribución en promedio y su respectiva desviación estándar o en mediana y su respectivo rango intercuartílico. Para estimar la interacción entre el patrón de resistencia, el lugar de adquisición de la bacteriemia y la mortalidad hospitalaria se realizó un análisis estratificado de Mantel-Haenszel,¹⁶ con un error alfa aceptado de 0.05. Como análisis de sensibilidad, los resultados se confirmaron por medio de un análisis de regresión logística bivariado y multivariable, ajustando por reconocidos factores de confusión que fueron seleccionados según la literatura relevante al respecto.¹⁷⁻¹⁹

Resultados

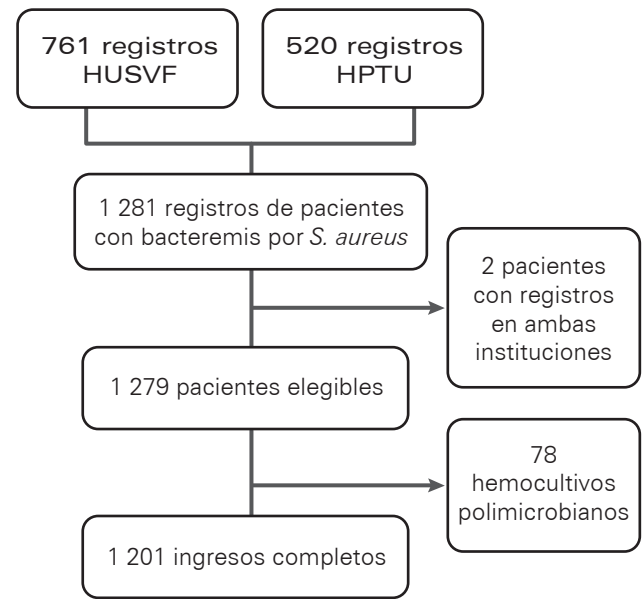
De 1 281 registros de primeros episodios hemocultivos positivos para *S. aureus* en sangre periférica, luego de exclusiones por hemocultivos polimicrobianos y demás motivos anteriormente descritos, se analizaron las muestras correspondientes a 1 201 pacientes (figura 1).

Características basales

Las características clínicas y demográficas de la población del estudio, de acuerdo con el hospital respectivo, se presentan en la cuadro 1. En 540 pacientes (45%) la bacteriemia era de origen nosocomial y 24.4% del total ($n = 292$) eran SARM. El factor asociado con la bacteriemia encontrado con mayor frecuencia fue tener al menos un catéter venoso central o ambulatorio en 513 pacientes (42.7%). La terapia antibiótica

administrada de forma empírica fue similar según el patrón de resistencia: 49.4% de pacientes con SASM (449/909) recibieron vancomicina y/o daptomicina, en comparación con 45.5% (132/292) de pacientes con SARM.

Figura 1.
Flujograma de captación de pacientes según resultado de hemocultivos.



Desenlaces

La mayor mortalidad se encontró en el grupo de SASM de la comunidad, con 32.1% (72/224) y con una marcada diferencia entre el HUSVF y el HPTU (40.2 vs. 27.5%, respectivamente). La necesidad de UCI fue mayor en el grupo de SARM de la comunidad, con 37.7% (29/77) (cuadro 2). No hubo diferencias en la mortalidad hospitalaria por SARM o SASM (OR = 1.01; IC 95% = 0.74 – 1.38). En el análisis estratificado tampoco se encontraron diferencias estadísticamente significativas en el riesgo de muerte asociada a SARM, en comparación con SASM, según el sitio de adquisición ($p = 0.36$): nosocomial (OR = 0.99; IC 95% = 0.63 – 1.53), asociado con el cuidado de salud (OR = 1.40; IC 95% = 0.73 – 2.68) o en la comunidad (OR = 0.74; IC 95% = 0.41 – 1.33). Con el OR de Mantel y Hanzel ajustado por el sitio de adquisición, tampoco se encontró diferencia en la mortalidad entre SASM y SARM (OR = 0.98; IC 95% = 0.72 – 1.34). En el análisis confirmatorio por medio de regresión logística, luego de ajustar por el origen de la bacteriemia, interacción entre el origen de la bacteriemia y resistencia a la meticilina, el índice de Charlson, los puntajes de SOFA y APACHE II, el sexo y el uso empírico de antibióticos glicopéptidos, la infección por SARM no se asoció con mayor mortalidad (OR = 1.05; IC 95% = 0.61 – 1.82) (cuadro 3). La comparación de mortalidad hospitalaria según la adquisición de la infección en la comunidad (30.6%), el hospital (25.7%) o asociada con el cuidado de la salud (16.4%) mostró un valor p de 0.13 al comparar la bacteriemia nosocomial contra la adquirida en la comunidad y un valor p de <0.05 al comparar la bacteriemia relacionada con el cuidado de la salud contra la bacteriemia de la comunidad.

Cuadro 1.
Características generales y evolución de los participantes en el estudio.

Características de la población	Según origen bacteriemia				Según resistencia		
	Bacteriemia nosocomial 540 (45%)	Bacteriemia asociada con el cuidado de la salud 360 (30%)	Bacteriemia adquirida en la comunidad 301 (25%)	Valor de P	SAMS 909 (75.96%)	SAMR 292 (24.31%)	Valor de P
Mediana de edad (RIQ)	57 (39-69)	56.5 (44-68)	59 (43-71)	0.33	57 (42-69)	56 (42.5-68.5)	0.46
Sexo masculino	286 (52.96%)	208 (57.78%)	186 (61.79%)	0.04	503 (55.34%)	177 (60.62%)	0.11
Factores relacionados al momento del hemocultivo							
Prótesis valvulares	13 (2.41%)	3 (0.83%)	8 (2.67%)	0.16	19 (2.09%)	5 (1.71%)	0.69
Prótesis ortopédica	16 (2.96%)	4 (1.11%)	11 (3.65%)	0.09	21 (2.31%)	10 (3.42%)	0.30
Ventilación mecánica	78 (14.44%)	19 (5.28%)	31 (10.30%)	<0.05	93 (10.23%)	35 (11.99%)	0.40
Catéter IV centrales y/o ambulatorios	165 (30.56%)	327 (90.87%)	21 (6.98%)	<0.05	405 (44.55%)	108 (36.99%)	0.02
Terapia de remplazo renal	106 (19.63%)	322 (89.44%)	19 (6.31%)	<0.05	349 (38.39%)	98 (33.56%)	0.14
En los tres meses previos							
Uso de terapia antibiótica	126 (23.33%)	49 (13.61%)	67 (22.26%)	<0.05	162 (17.82%)	80 (27.40%)	<0.05
Uso de terapia inmunosupresora	145 (26.85%)	42 (11.67%)	63 (20.93%)	<0.05	186 (20.46%)	64 (21.92%)	0.59
Cirugía	100 (18.52%)	27 (7.50%)	43 (14.29%)	<0.05	118 (12.98%)	52 (17.81%)	0.04
Procedimiento invasivo ambulatorio	53 (9.81%)	91 (25.28%)	15 (4.98%)	<0.05	122 (13.42%)	37 (12.67%)	0.74
Trauma	122 (22.59%)	16 (4.44%)	64 (21.26%)	<0.05	133 (14.63%)	69 (23.63%)	<0.05
Quemaduras	17 (3.15%)	3 (0.83%)	1 (0.33%)	<0.05	18 (1.98%)	3 (1.03%)	0.29
Hospital							
HUSVF	354 (65.56%)	221 (61.39%)	123 (40.86%)	<0.05	515 (56.66%)	183 (62.67%)	0.07
HPTU	186 (34.44%)	139 (38.61%)	178 (59.14%)	<0.05	394 (43.34%)	109 (37.33%)	0.07
Puntaje Charlson (RIQ)	2 (0-3)	2 (1-3)	1 (0-3)	<0.05	2 (1-3)	2 (1-3)	0.53
Horas positivo inicial (RIQ)	13.2 (10.8-16.5)	11.9 (10-14.4)	14.25 (11.43-19.1)	<0.05	12.7 (10.6-16)	13.8 (11-17.5)	<0.05
Horas positivo control (RIQ)	17.25 (14.4-23.5)	19.1 (14.3-26.9)	20.3 (15.1-37.4)	0.11	17.7 (13.7-26.75)	18.8 (15.1-26)	0.44
MIC vancomicina							
MIC ≤ 0.5	149 (27.59%)	93 (25.83%)	58 (19.27%)	<0.05	239 (26.29%)	61 (20.89%)	<0.05
MIC 1	255 (47.22%)	159 (44.17%)	116 (38.54%)	<0.05	329 (36.19%)	201 (68.84%)	<0.05
MIC 2	2 (0.37%)	1 (0.28%)	2 (0.66%)	<0.05	2 (0.22%)	3 (1.03%)	<0.05
Sin datos	134 (24.81%)	107 (29.72%)	125 (41.53%)	<0.05	339 (37.29%)	27 (9.25%)	<0.05
Gravedad del cuadro							
SOFA (RIQ)	3 (1-5)	5 (4-7)	4 (1-6)	<0.05	4 (1-6)	4 (1-6)	0.60
APACHE (RIQ)	12 (8-17)	18 (14-22)	13 (8-19)	<0.05	14 (10-19)	15 (9-20)	0.41

IV: intravenoso; SARM: S. aureus meticilino resistente; MIC: concentración mínima inhibitoria.

Cuadro 2.
Desenlaces según sitio de adquisición de la infección y patrón de resistencia.

Sitio de adquisición	Desenlace	HUSVF		HPTU		Total	
		SASM	SARM	SASM	SARM	SASM	SARM
Nosocomial		259 (73.2%)	95 (26.8%)	140 (75.3%)	46 (24.7%)	399 (73.9%)	141 (26.1%)
	UCI posterior a hemocultivo	63 (24.3%)	21 (21.1%)	27 (19.3%)	13 (28.3%)	90 (22.6%)	34 (24.1%)
	Muerte al alta	66 (25.5%)	25 (26.3%)	37 (26.4%)	11 (23.9%)	103 (25.8%)	36 (25.5%)
Asociada al cuidado de la salud		174 (78.7%)	47 (21.3%)	112 (80.6%)	27 (19.4%)	286 (79.4%)	74 (20.6%)
	UCI posterior a hemocultivo	34 (19.5%)	8 (17%)	32 (28.6%)	13 (48.2%)	66 (23.1%)	21 (28.4%)
	Muerte al alta	27 (15,5%)	11 (23,4%)	17 (15,2%)	4 (14,8%)	44 (15,4%)	15 (20,3%)
Comunidad		82 (66,7%)	41 (33,3%)	142 (79,8%)	36 (20,2%)	224 (74,4%)	77 (25,6%)
	UCI posterior a hemocultivo	30 (36,6%)	11 (26,8%)	53 (37,3%)	18 (50%)	83 (37,1%)	29 (37,7%)
	Muerte al alta	33 (40,2%)	12 (29,3%)	39 (27,5%)	8 (22,2%)	72 (32,1%)	20 (26%)
Total		698 (58,1%)		503 (41,9%)		1201 (100%)	
	UCI posterior a hemocultivo	167 (23,9%)		156 (31%)		323 (26,9%)	
	Muerte al alta	174 (24,9%)		116 (23,1%)		290 (24,2%)	

Discusión

En esta cohorte de pacientes con estafilococcemia en dos hospitales universitarios de la ciudad de Medellín, el riesgo de mortalidad hospitalaria no fue modificado por la resistencia del microorganismo a la meticilina. Aunque en apariencia el origen de la infección asociado al cuidado de la salud confiere menor riesgo de muerte, dicho desenlace no es significativamente diferente entre bacteriemias del hospital o de la comunidad.

La prevalencia de los diferentes fenotipos de resistencia del *S. aureus* ha sido descrita con proporciones muy variables. Países como Sri Lanka, Corea del Sur y Vietnam han reportado una proporción de SARM vs. SASM mayor de 70%, en contraste con valores mucho menores en India (22.6%) o Filipinas (38.1%).²⁰ Para Latinoamérica, el informe del programa SENTRY encontró una variabilidad alta en la resistencia a la meticilina del *S. aureus*, incluso entre hospitales de los países evaluados.²¹ Adicionalmente, estudios previos

han mostrado que la presencia de catéteres venosos centrales, hemodiálisis, tratamiento antibiótico en los últimos tres meses e infección nosocomial se han relacionado con una mayor frecuencia de aislamientos de SARM.^{1,22} En nuestro estudio la proporción de SARM fue similar en ambos centros, a pesar de una diferencia en la frecuencia de pacientes con catéter venoso central (46 vs. 38.1%), terapia de reemplazo renal (43 vs. 29.2%) y en la proporción de pacientes con bacteriemia de origen nosocomial (50.7 vs. 37%). No obstante, se debe considerar que estos factores de riesgo aplican más para el paciente hospitalizado o en contacto estrecho con la asistencia en salud, y no explican la tendencia actual al aumento de la resistencia a meticilina en las infecciones adquiridas en la comunidad. Por ejemplo, Rodríguez-Baño y colaboradores²³ realizaron un seguimiento prospectivo de una cohorte de 370 pacientes colonizados o infectados por SARM en España, y encontraron que sólo en poco más de la

mitad de los casos la infección fue nosocomial (55%); aún más, en 7% de pacientes con SARM no pudo detectarse algún factor asociado con el cuidado de la salud. Otros factores relacionados con la resistencia en pacientes con infecciones adquiridas en la comunidad, que no se están teniendo en cuenta en este estudio, son la encarcelación, la indigencia y la participación frecuente en deportes de contacto, entre otros.²⁰

Por otra parte, la prevalencia de resistencia ha variado con el paso del tiempo y este contraste epidemiológico resulta relevante porque en los últimos años se ha observado una tendencia global a la disminución en la prevalencia de SARM en diversos países.²⁴⁻²⁷ Para Colombia, diferentes estudios han mostrado reducciones de 13²⁴ a 30%²⁸ en la proporción de resistencia a la oxacilina entre los años 2007 y 2012,²⁴ de forma concordante con reducciones de 7 a 11% por año en Estados Unidos, Reino Unido, Francia y Australia entre 2005 y 2008.²⁵⁻²⁷ Nuestro estudio muestra una menor prevalencia de SARM comparado con los datos aportados por el grupo GERMEN para 2012 (26.1 vs. 29.4%),²⁴ lo que apoya la noción epidemiológica de una disminución en la proporción de cepas resistentes de *S. aureus* en nuestro medio. Stefani y colaboradores²⁰ explican que dicho comportamiento es multifactorial y complejo, y se asocia con prácticas como el patrón de uso de antibióticos y con el efecto de la estrategia del lavado de manos, entre otras.

Estudios previos han encontrado que la resistencia antibiótica es un factor predictor de mortalidad en adultos con bacteriemia por *S. aureus*. En particular, Kaasch y colaboradores,²⁹ en un metaanálisis de cinco estudios prospectivos con una muestra total de 3 395 pacientes, mostraron que la presencia de bacteriemia por SARM se asoció de forma independiente con un HR para mortalidad a siete días de 1.59 (IC 95% 1.23-2.06) que permanecía relativamente estable y estadísticamente significativo hasta 90 días luego de la infección (HR 1.61; IC 95% 1.38-1.87). Las posibles razones se han debatido ampliamente.²⁹ Una de ellas es el inicio tardío de un antibiótico adecuado: mediante un estudio retrospectivo, Lee y colaboradores³⁰ identificaron que el tiempo óptimo para comenzar una terapia antibiótica adecuada en pacientes con bacteriemia es dentro de las primeras 48 horas luego del ingreso al Servicio de Urgencias, y disminuye a una hora en el caso de pacientes críticos; lo que se relacionó con una disminución de la mortalidad a 28 días de 46%. En nuestro estudio se reportaba, en promedio, un hemocultivo positivo 12.9 horas después de la toma de la muestra, pero esto no indica en qué proporción de pacientes se obtenía un antibiograma que permitiera dirigir la terapia antibiótica según la sensibilidad del microorganismo, o si esta proporción difería de forma significativa entre pacientes con bacteriemia por SARM y por SASM. De hecho, el inicio empírico de antibióticos glicopéptidos fue cercano a 50% y similar en los pacientes con crecimiento posterior de SARM o SASM.

Cuadro 3
Análisis de la interacción del origen de la bacteriemia y resistencia a meticilina.

	Univariable		Multivariable*		Multivariable**		Multivariable***	
	OR (IC 95%)	Valor de p	OR (IC 95%)	Valor de p	OR (IC 95%)	Valor de p	OR (IC 95%)	Valor de p
SARM	1.01 (0.74-1.38)	0.94	0.99 (0.64-1.53)	0.95	1.05 (0.61-1.82)	0.85	1.01 (0.58-1.78)	0.96
Origen								
Nosocomial	Ref		Ref		Ref		Ref	
Asociada con el cuidado de la salud	0.57 (0.40-0.79)	<0.05	0.52 (0.35-0.77)	<0.05	0.25 (0.16-0.38)	<0.05	0.25 (0.16-0.39)	<0.05
Comunidad	1.30 (0.93-1.73)	0.13	1.36 (0.95-1.95)	0.92	1.04 (0.69-1.56)	0.87	1.09 (0.71-1.67)	0.68
Interacción								
Nosocomial	Ref		Ref		Ref		Ref	
Asociada con el cuidado de la salud	N/A	N/A	1.42 (0.65-3.11)	0.38	1.61 (0.68-3.86)	0.28	1.57 (0.64-3.83)	0.32
Comunidad	N/A	N/A	0.75 (0.36-1.56)	0.44	0.85 (0.34-1.88)	0.68	0.81 (0.35-1.93)	0.64

* Resistencia, origen de la bacteriemia e interacción entre el origen de la bacteriemia y resistencia a la meticilina.

** Resistencia, origen de la bacteriemia, interacción entre el origen de la bacteriemia y resistencia a la meticilina, índice de Charlson, los puntajes de SOFA y APACHE II, el sexo y el uso empírico de antibióticos glicopéptidos.

*** Resistencia, origen de la bacteriemia, interacción entre el origen de la bacteriemia y su resistencia, índice de Charlson, los puntajes de SOFA y APACHE II, el sexo, el uso empírico de antibióticos glicopéptidos, edad, año e institución de admisión.

Por otro lado, el origen de la infección podría relacionarse también con diferentes comportamientos de la supervivencia. Mediante un análisis multivariado, Kaasch y colaboradores²⁹ estudiaron el efecto del origen de la infección en la mortalidad. Encontraron que la infección de origen nosocomial sólo se asoció de forma significativa a un aumento de la mortalidad a los 30 y 90 días, pero no en puntos más tempranos. Teniendo en cuenta lo anterior, aunque en nuestro estudio se apreció mayor mortalidad hospitalaria en el grupo de pacientes con bacteriemia adquirida en la comunidad, no podemos descartar la posibilidad de que esta diferencia se hubiese invertido o magnificado con un seguimiento más prolongado. Dentro de la cohorte de Rodríguez-Baño y colaboradores²³ también se analizó el efecto del origen de la infección en la mortalidad de estos pacientes. Encontraron que si bien había una mortalidad por cualquier causa mayor en el grupo de infección nosocomial (24%, n = 138 vs. 12%, n = 90), la diferencia desaparecía si se tenía en cuenta la mortalidad relacionada con la infección (12 vs. 10%, p = 0.5). No obstante, había una proporción significativamente diferente de pacientes con bacteriemia en el grupo de infección nosocomial (30 vs. 17%, p = 0.01), lo que podría interferir en la exactitud de dichos resultados.

Nuestro estudio tiene varias limitaciones. En primer lugar, el seguimiento retrospectivo puede comprometer la exactitud de los datos y representa una dificultad a la hora de analizar la diferencia de nuestros resultados con los de otros autores. Específicamente, un mejor control de la información

sobre la terapia antibiótica empírica y la dirigida según antibiograma hubiera permitido analizar el efecto real del tratamiento antibiótico adecuado como factor clave en la mortalidad de estos pacientes. En segundo lugar, las fluctuaciones en el comportamiento epidemiológico de las infecciones bacterianas representan un problema constante para el análisis de los resultados, lo que se ve reflejado en los diferentes reportes de tendencias de resistencia a antibióticos específicos por microorganismos determinados.^{5,24-27,31} Finalmente, como en todo estudio observacional y a pesar del análisis estratificado de Mantel y Hanzel, no es posible descartar la presencia de factores de confusión negativos no medidos que estuviesen ocultando una asociación entre el patrón de resistencia y la mortalidad.

En conclusión, en una cohorte de pacientes atendidos en hospitales universitarios con bacteriemia por *S. aureus* no encontramos una relación ni clínica ni estadísticamente significativa entre el patrón de resistencia (SARM o SASM) y la mortalidad hospitalaria. Sin embargo, la mortalidad hospitalaria fue diferente (p < 0.0001) según la adquisición de la infección en la comunidad (30.6%), el hospital (25.7%) o asociada con el cuidado de la salud (16.4%).

Conflictos de interés

Ninguno a declarar

Financiación

Trabajo apoyado parcialmente por la Estrategia de Sostenibilidad de la Universidad de Antioquia, 2013-2014.

Referencias

- Naves, K.S., Vaz da Trindade, N. y Gontijo Filho, P.P., "Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bloodstream infection: risk factors and clinical outcome in non-intensive-care units", *Rev Soc Bras Med Trop*, 2012, 45 (2): 189-193.
- Rehm, S.J. y Tice, A., "Staphylococcus aureus: methicillin-susceptible *S. aureus* to methicillin-resistant *S. aureus* and vancomycin-resistant *S. aureus*", *Clin Infect Dis*, 2010, 51, Suppl 2: S176-182.
- Albur, M.S., Bowker, K., Weir, I. y MacGowan, A., "Factors influencing the clinical outcome of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteraemia", *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 2012, 31 (3): 295-301.
- Shorr, A.F., Kunkel, M.J. y Kollef, M., "Linezolid versus vancomycin for *Staphylococcus aureus* bacteraemia: pooled analysis of randomized studies", *J Antimicrob Chemother*, 2005, 56 (5): 923-929.
- García-Vázquez, E., Gómez, J., Baños, R., Canteras, M., Ruiz, J., Baños, V. et al., "A comparative study of patients with methicillin susceptible versus methicillin resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia: epidemiology and prognostic factors", *Med Clin*, 2007, 128 (18): 681-686.
- Ministerio de Salud y Protección Social, Dirección de Medicamentos y Tecnologías en Salud, Plan nacional de respuesta a la resistencia a los antimicrobianos, 2018. Disponible en: <https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/VS/MET/plan-respuesta-resistencia-antimicrobianos.pdf>.
- Paul, M., Kariv, G., Goldberg, E., Raskin, M., Shaked, H., Hazzan, R. et al., "Importance of appropriate empirical antibiotic therapy for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteraemia", *J Antimicrob Chemother*, 2010, 65 (12): 2658-2665.
- Lodise, T.P., McKinnon, P.S., Swiderski, L. y Rybak, M.J., "Outcomes analysis of delayed antibiotic treatment for hospital-acquired *Staphylococcus aureus* bacteremia", *Clin Infect Dis*, 2003, 36 (11): 1418-1423.
- Jiménez-Quiceno, J.N. y Correa-Ochoa, M.M., "Staphylococcus aureus resistente a meticilina: bases moleculares de la resistencia, epidemiología y tipificación", *IATREIA*, 2009, 22 (2): 147-158.
- Baba, T., Takeuchi, F., Kuroda, M., Yuzawa, H., Aoki, K., Oguchi, A. et al., "Genome and virulence determinants of high virulence community acquired MRSA", *Lancet*, 2002, 359: 1819-1827.
- Hincapié-Osorno, C., Caraballo-Cordovez, C., Tibaduz-García, M.F., Garcés-Rodríguez, D., Echeverri-Toro, L., Ascuntar-Tello, J. et al., "Caracterización clínica y microbiológica de la bacteriemia por *Staphylococcus aureus*", *Acta Med Colomb*, 2018, 43 (4): 200-206.
- Charlson, M.E., Pompei, P., Ales, K.L. y MacKenzie, C.R., "A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation", *Journal of Chronic Diseases*, 1987, 40 (5): 373-383.
- Friedman, N.D., Kaye, K.S., Stout, J.E., McGarry, S.A., Trivette, S.L., Briggs, J.P. et al., "Health care-associated bloodstream infections in adults: a reason to change the accepted definition of community-acquired infections",

- Ann Intern Med*, 2002, 137 (10): 791-797.
14. Knaus, W.A., Draper, E.A., Wagner, D.P. y Zimmerman, J.E., "APACHE II: a severity of disease classification system", *Crit Care Med*, 1985, 13 (10): 818-29. Epub 1985/10/01.
 15. Vincent, J.L., Moreno, R., Takala, J., Willatts, S., De Mendonça, A., Bruining, H. *et al.*, "The SOFA (sepsis-related organ failure assessment) score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine", *Intensive Care Med*, 1996, 22 (7): 707-710.
 16. Benichou, J., "A review of adjusted estimators of attributable risk", *Stat Methods Med Res*, 2001, 10 (3): 195-216.
 17. De Rosa, F.G., Corcione, S., Motta, I., Petrolo, A., Filippini, C., Pagani, N., *et al.*, "Risk factors for mortality in patients with *Staphylococcus aureus* bloodstream infection", *J Chemother*, 2016, 28 (3): 187-190.
 18. Bassetti, M., Peghin, M., Trecarichi, E.M., Carnelutti, A., Righi, E., Del Giacomo, P. *et al.*, "Characteristics of *Staphylococcus aureus* bacteraemia and predictors of early and late mortality", *PLoS One*, 2017, 12 (2): e0170236.
 19. Ayau, P., Bardossy, A.C., Sánchez, G., Ortiz, R., Moreno, D., Hartman, P. *et al.*, "Risk factors for 30-day mortality in patients with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bloodstream infections", *Int J Infect Dis*, 2017, 61: 3-6.
 20. Stefani, S., Chung, D.R., Lindsay, J.A., Friedrich, A.W., Kearns, A.M., Westh, H. *et al.*, "Meticillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA): global epidemiology and harmonisation of typing methods", *Int J Antimicrob Agents*, 2012, 39 (4): 273-282.
 21. Sader, H.S., Jones, R.N., Gales, A.C., Silva, J.B. y Pignatari, A.C., "The SENTRY Antimicrobial Surveillance Program Report: Latin American and Brazilian results for 1997 through 2001", *Braz J Infect Dis*, 2004, 8 (1): 25-79.
 22. (cdc) cfbcap, "Invasive methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections among dialysis patients: United States, 2005", *Morb Mortal Wkly Rep*, 2007, 56 (9): 197-199.
 23. Rodríguez-Baños, J., Ángeles Domínguez, M., Blas Millán, A., Borraz, C., Pau González, M., Almirante, B. *et al.*, "Clinical and molecular epidemiology of community-acquired, health care-associated and nosocomial methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in Spain", *Clin Microbiol Infect*, 2009, 15 (12): 1111-1118.
 24. Maldonado, N.A., Múnera, M.I., López, J.A., Sierra, P., Robledo, C., Robledo, J. *et al.*, "Trends in antibiotic resistance in Medellín and municipalities of the Metropolitan Area between 2007 and 2012: results of six years of surveillance", *Biomedica*, 2014, 34 (3): 433-446.
 25. Kallen, A.J., Mu, Y., Bulens, S., Reingold, A., Petit, S., Gershman, K. *et al.*, "Health care-associated invasive MRSA infections, 2005-2008", *JAMA*, 2010, 304 (6): 641-648.
 26. Tong, S.Y., Davis, J.S., Eichenberger, E., Holland, T.L. y Fowler, V.G., "*Staphylococcus aureus* infections: epidemiology, pathophysiology, clinical manifestations, and management", *Clin Microbiol Rev*, 2015, 28 (3): 603-661.
 27. De Kraker, M.E., Jarlier, V., Monen, J.C., Heuer, O.E., Van de Sande, N. y Grundmann, H., "The changing epidemiology of bacteraemias in Europe: trends from the European Antimicrobial Resistance Surveillance System", *Clin Microbiol Infect*, 2013, 19 (9): 860-868.
 28. Villalobos Rodríguez, A.P., Díaz Ortega, M.H., Barrero Garzón, L.I., Rivera Vargas, S.M., Henríquez Iguarán, D.E., Villegas Botero, M.V. *et al.*, "Trends of bacterial resistance phenotypes in high-complexity public and private hospitals in Colombia", *Rev Panam Salud Pública*, 2011, 30 (6): 627-633.
 29. Kaasch, A.J., Barlow, G., Edgeworth, J.D., Fowler, V.G., Hellmich, M., Hopkins, S. *et al.*, "*Staphylococcus aureus* bloodstream infection: a pooled analysis of five prospective, observational studies", *J Infect*, 2014, 68 (3): 242-251.
 30. Lee, C.C., Lee, C.H., Hong, M.Y., Tang, H.J. y Ko, W.C., "Timing of appropriate empirical antimicrobial administration and outcome of adults with community-onset bacteremia", *Crit Care*, 2017, 21 (1): 119.
 31. GREBO, Resultados del proyecto Impacto clínico y económico de la resistencia bacteriana en hospitales del Distrito, Bogotá, 2010.