

# Bacteriemia por *Staphylococcus aureus* adquirida en la comunidad: comportamiento clínico y severidad en niños

## *Community-acquired Staphylococcus aureus bacteriology: clinical behavior and severity in children*

Soraya Araya<sup>1,2</sup>, Avelina Troche<sup>2</sup>, Rocio Benitez<sup>2</sup>, Sara Amarilla<sup>2</sup>, Gabriela Sanabria<sup>2</sup>, Limpia Ojeda<sup>2</sup>, Sandra Cubas<sup>2</sup>, Claudia Zarate<sup>2</sup>, Juan Irala<sup>2</sup>, Silvio Apodaca<sup>2</sup> y Antonio Arbo<sup>2,3</sup>

### RESUMEN

**Introducción:** La bacteriemia por *Staphylococcus aureus* (SA) constituye una de las más graves infecciones de la edad pediátrica. **Objetivos:** Evaluar las características epidemiológicas, clínicas y laboratoriales de niños con bacteriemias por SA adquiridas en la comunidad (SAAC), identificar factores de riesgos asociados a mortalidad. **Materiales y métodos:** Estudio retrospectivo en el que se incluyeron pacientes (pts) de ≤16 años, hospitalizados entre 2010-2018, con dx de bacteriemias por SAAC. Los datos clínicos y laboratoriales fueron introducidos en una base de datos de Excel y formateados para análisis. **Resultados:** Se identificaron 117 pts con una edad media de 56±53 meses, de los cuales 81 fueron ≤5 años. La bacteriemia se asoció principalmente a neumonía (47% de los casos), presentando choque el 38% e ingreso a UCI el 40% de los pts. En el 27% (32/117) la bacteriemia fue por SAMR. La edad <5 años (p=0.0001), presencia de choque (p=0.0001), hospitalización en UCI (p=0.002, OR 3.58, IC95% 1.5-8.3) y la mortalidad (p=0.03, OR 2.65, IC95% 1.05-6.7) se asociaron a infección por SAMR. La mortalidad de esta serie fue del 21 % (25/117). La presencia de comorbilidad (p=0.006, OR3.66, IC95% 1.4-92), choque (p=0.0001, OR 87.6, IC 95% 11.5-687.7), focos múltiples infecciosos (p=0.007, OR3.46, IC 95% 1.3-8.9), aislamiento de SAMR (p=0.03, OR 2.65, IC 95% 1.1-6.7), y trombocitopenia <100 000/mm<sup>3</sup> (p= 0.0001, OR 25.3, IC 95% 5-128) se asociaron a mortalidad. **Conclusiones:** El presente estudio muestra la severidad de la bacteriemia por SA. La resistencia a meticilina, la comorbilidad, la presencia de focos múltiples y choque se identificaron como factores asociados a mortalidad.

**Palabras clave:** Bacteriemia, *Staphylococcus aureus*, niños.

### ABSTRACT

**Introduction:** Bacteremia due to *Staphylococcus aureus* (SA) is one of the most serious infections in the pediatric population. **Objectives:** To evaluate the epidemiological, clinical and laboratory characteristics of children with bacteremia due to SA acquired in the community (SAAC) and to identify risk factors associated with mortality. **Materials and methods:** This was a retrospective study in which patients (pts) ≤16 years, hospitalized between 2010-2018, with dx of bacteremia by SAAC were included. Clinical and laboratory data were entered into an Excel database and formatted for analysis. **Results:** We identified 117 pts with an average age of 56±53 months, of which 81 were ≤5 years. Bacteremia was associated mainly with pneumonia (47% of the cases), presenting with shock in 38% and admission to the ICU in 40% of the pts. In 27% (32/117) the bacteremia was caused by MRSA. Age <5 years (p = 0.0001), presence of shock (p = 0.0001), hospitalization in the ICU (p = 0.002, OR 3.58, 95% CI 1.5-8.3) and mortality (p = 0.03, OR 2.65, 95% CI 1.05-6.7) were associated with MRSA infection. The mortality in this series was 21% (25/117). The presence of comorbidities (p= 0.006, OR3.66, 95% CI 1.4-92), shock (p = 0.0001, OR 87.6, 95% CI 11.5-687.7), multiple infectious foci (p = 0.007, OR3.46, 95% CI 1.3-8.9), MRSA isolation (p = 0.03, OR 2.65, 95% CI 1.1-6.7), and thrombocytopenia <100 000 /mm<sup>3</sup> (p = 0.0001, OR 25.3, 95% CI 5-128) were associated with mortality. **Conclusions:** This study shows the severity of SA bacteremia. Methicillin resistance, comorbidities, the presence of multiple infectious foci and shock were identified as factors associated with mortality.

**Keywords:** Bacteremia, *Staphylococcus aureus*, children.

<sup>1</sup>Universidad Católica de Asunción. Lambaré, Paraguay.

<sup>2</sup>Instituto de Medicina Tropical. Asunción, Paraguay.

<sup>3</sup>Universidad Nacional de Asunción, San Lorenzo, Paraguay.

**Correspondencia:** Soraya Araya Correo: sorayarayagmail.com

**Conflicto de interés:** Los autores declaran no poseer conflicto de interés

Recibido: 26/10/2018 Aceptado: 29/12/2018

DOI: <https://doi.org/10.31698/ped.45032018002>

## INTRODUCCIÓN

El *Staphylococcus aureus* representa actualmente uno de los más importantes patógenos de la edad pediátrica, y es responsable de una amplia variedad de cuadros clínicos que van desde infecciones superficiales a cuadros graves como la endocarditis y el choque séptico<sup>(1)</sup>.

La Incidencia de Bacteriemia por *Staphylococcus aureus* en niños varía de 6 a 20 por 100 000, con una tasa de hospitalización de 1,5 a 3,5 por 1000 ingresos. En el Paraguay en un estudio reciente sobre bacteriemias de origen comunitario el cual incluyó 187 niños con bacteriemia, las bacteriemias por Gram Positivos fueron más frecuentes que las bacteriemias por Gram Negativos (91,4% vs 8,6%, p<0,05), constituyendo el *S.aureus* el 34 % de los aislamientos<sup>(2)</sup>.

En la última década se ha observado a nivel mundial la emergencia de infecciones comunitarias causadas por cepas de *Staphylococcus aureus* con resistencia a las isoxazolpenicilinas, conocidas como *S. aureus* meticilino-resistentes (SAMR). Estas cepas muestran un patrón de sensibilidad a los antibióticos diferente de las de origen hospitalario, presentando resistencia a todas las isoxazolpenicilinas (meticilina, oxacilina, dicloxacilina, nafcilina, flucloxacilina), sensibilidad variable a la clindamicina y alta sensibilidad a trimetoprima-sulfametoxazol.

En Estados Unidos, el SAMR, tradicionalmente un patógeno de adquisición en hospitales, se convirtió en una causa cada vez más común de las infecciones de niños y adultos originadas en la comunidad, desde el inicio de la década de los 90, y su prevalencia actual en varias partes de EEUU supera al 60%. En América Latina los primeros reportes de casos de infecciones adquiridas por SAMR (SAMR-AC) tuvieron lugar en Uruguay en el año 2001, tras lo cual los diferentes países del continente, incluyendo el Paraguay, reportaron la presencia de SARM-AC, con prevalencias de resistencia a meticilina del 25% al 70 % de los aislamientos<sup>(3)</sup>.

Teniendo en cuenta que la gravedad y mortalidad asociada a las infecciones causadas por *S. aureus* adquiridas en la comunidad poseen especial

importancia en este nuevo escenario de susceptibilidad antimicrobiana del *S. aureus*; nos avocamos a analizar las características clínicas actuales en pacientes pediátricos con bacteriemia de origen comunitario por el citado germen

## Objetivos

Evaluar las características epidemiológicas, clínicas y laboratoriales de niños con bacteriemias por *S. aureus* adquiridas en la comunidad (BSAC).

Identificar los factores de riesgos asociados a mortalidad.

## MATERIALES Y MÉTODOS

Tipo de Estudio: Estudio retrospectivo de todas las bacteriemias por *S. aureus* de origen comunitario, diagnosticadas en el Instituto de Medicina Tropical del Paraguay, durante el periodo comprendido de enero de 2010 a enero de 2018.

Criterios de Inclusión: Se incluyeron a los pacientes de 29 días de vida a 16 años, con diagnóstico de egreso de bacteriemias por SAAC.

Criterios de exclusión: Bacteriemias de origen comunitario por otra causa (*Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis*, *Haemophilus influenzae* u otro germen), pacientes en edad neonatal y edad mayor a 16 años.

Bacteriemia por *S. aureus* adquirida en la Comunidad (BSAC): Se definió por la presencia de un hemocultivo positivo para *S. aureus* y signos compatibles con infección, o la detección de dos muestras positivas de hemocultivos, obtenidos durante las primeras 72 hs de internación del niño. La endocarditis fue definida según los criterios de Duke.

Evolución: Se categorizaron a los pacientes en dos grandes grupos según el desenlace final (vivos o muertos). El óbito fue atribuido a la infección cuando el niño presentaba signos persistentes de infección sistémica refractarios al tratamiento, con hemocultivo positivo para *S.aureus*. Se analizaron

las variables clínicas y laboratoriales presentes al ingreso del paciente y se correlacionaron con el desenlace final (vivos o muertos).

**Microbiología:** Las cepas *S. aureus* se identificaron mediante las pruebas microbiológicas habituales Sistema Automatizado Vitek 2C®. La sensibilidad a meticilina se determinó mediante determinación de la Concentración Inhibitoria Mínima (CIM) a Oxacilina por Sistema Vitek 2C®, siendo reportadas como resistentes aquellas cepas con CIM iguales o mayores a 4 µg/mL y sensibles aquellas menores o iguales a 2 µg/mL. La detección de la presencia del Gen MLSB inducible (Test "D") también fue determinada por el mismo sistema automatizado.

**Análisis Estadístico:** Los datos (edad, días de internación) se expresaron como media aritmética. Un valor *p* menor de 0,05 se consideró significativo. Todos los datos se almacenaron en un programa informativo Epi Info. Los valores fueron expresados en base al total de datos disponibles. La significación estadística se calculó mediante la prueba de X<sup>2</sup> o la prueba exacta de Fisher para las variables nominales y la prueba de *t* de Student para las variables numéricas. El análisis de los factores de riesgos se efectuó por la relación de momios (OR) con Índice de Confianza del 95 %.

**Ética:** Se solicitó autorización al Comité de Ética de la Institución, se respetó la confidencialidad de los pacientes.

## RESULTADOS

Se identificaron 117 bacteriemias por *Staphylococcus aureus* en niños. La edad media fue 56±53 meses, siendo ≤5 años 69 % (81/117) y mayores de 5 años 31% (36/117). Los diagnósticos de ingreso fueron: neumonía, infección de piel y partes blandas, infección osteoarticular, endocarditis, infección de sistema nervioso central y foco múltiple en 47%, 15%, 10 %, 2 %, 2% y 24 % respectivamente (Tabla 1).

Al analizar la sensibilidad antibiótica de las cepas de SAAC, se encontró que el 27% fueron resistentes a meticilina (32/117), constatándose resistencia inducible a la Clindamicina (Test "D" positivo) en el 19% (22/117) de los pacientes. Ninguna cepa fue

resistente a vancomicina (Tabla 1).

En cuanto a la gravedad de los niños, presentó choque 38 % (44/117) de los mismos, requiriendo ingreso a Unidad de Cuidados Intensivos el 40 % (47/117) de los casos. La mortalidad de la serie fue 21 % (25/117), los cuales se produjeron a los 7 + 6 días del ingreso (Tabla 1).

**Tabla 1.** Características Clínicas y Laboratoriales de los Niños con BSAC, asociadas a Mortalidad. N= 117.

Variables	Total N= 117	Óbitos n= 25	Vivos n= 92	p	OR	IC 95%
<b>Edad</b>						
Menor de 1 año	32	10	22	0.88	0.92	0.3 - 2.4
1 a 5 años	49	7	42			
6 a 12 años	22	4	18			
Mayor de 12 años	14	4	10			
<b>Variables clínicas</b>						
Comorbilidad	34	13	21	0.006	3.66	1.4 - 9.2
Choque	44	24	20	0.000	87.6	11.5 - 687.7
UCI	47	25	19	0.000	0.00	-
<b>Diagnóstico de Ingreso</b>						
Neumonía	55	11	44	0.73	0.85	0.3 - 2
IOAR	13	1	12	0.29	0.22	0.03 - 2.2
Endocarditis	2	1	1	0.38	3.79	0.2 - 62.2
IPPB	17	0	17	0.02	0.00	-
ISNC	2	1	1	0.38	3.79	0.2 - 62.8
Foco Múltiple	28	11	17	0.007	3.46	1.3 - 8.9
<b>Resistencia antibiótica</b>						
MR	32	11	21	0.03	2.65	1.1 - 6.7
Clindamicina R	22	7	15	0.18	1.99	0.7 - 5.6
<b>Laboratorio</b>						
Saturación O <sub>2</sub> < 94	27	16	11	0.000	13.1	4.6 - 36.7
GB > 15000	42	8	34	0.64	0.8	0.3 - 2
GB < 5000	32	8	24	0.55	1.33	0.5 - 3.4
Plaquetas < 100000	11	9	2	0.000	25.3	5 - 128
Hemoglobina < 7	9	5	4	0.02	5.5	1.3 - 22.3

Al establecer la comparación entre pacientes con bacteriemias por SAMR y SAMS, las variables que se asociaron a infección por SAMR fueron la edad menor de 5 años (p=0.0001), la resistencia a la clindamicina (p=0.001, OR 4.5, IC95% 1.7-11.9), la presencia de choque (p=0.001), el ingreso a UCI (p=0.002, OR 3.58, IC95% 1.5-8.3) y la mortalidad (p=0.03, OR 2.65, IC95% 1.05-6.7) (Tabla 2).

**Tabla 2.** Comparación de los pacientes con BSAC por SAMR y SAMS. N= 117.

Variables	Total N= 117	SAMR n= 32	SAMS n= 85	p	OR	IC 95%
Edad < 5	19	18	1	0.000*	108	13.3-874.6
IOA	13	5	8	0.33	1.78	0.5 - 5.9
Endocarditis	2	1	1	0.47	2.7	0.1 - 44.6
IPPB	17	10	7	0.001	5.06	1.7 - 14.8
ISNC	2	1	1	0.47	2.7	0.1 - 44.6
Foco Múltiple	28	10	18	0.25	1.69	0.6 - 4.2
Clindamicina R	22	12	10	0.001	4.5	1.7 - 11.9
UCI	47	20	27	0.002	3.58	1.5 - 8.3
Choque	44	32	12	0.000	-	-
Mortalidad	25	11	14	0.03	2.65	1.05 - 6.7

Uno de los objetivos del estudio fue analizar los factores asociados a mortalidad de la bacteriemia por *S. aureus*. Al comparar los pacientes que sobrevivieron con los que fallecieron, los factores asociados a mortalidad fueron la comorbilidad ( $p=0.006$ , OR3.66, IC95% 1.4-92), choque ( $p=0.0001$ , OR 87.6, IC 95% 11.5-687.7) infección a múltiple foco ( $p=0.007$ , OR3.46, IC 95% 1.3-8.9) infección por SAMR ( $p=0.03$ , OR 2.65, IC 95% 1.1-6.7), Saturación de O<sub>2</sub>  $\leq 94\%$  ( $p=0.0001$ , OR 13.1, IC95% 4.6-36.7), plaquetas  $< 100\ 000$  ( $p=0.0001$ , OR 25.3, IC 95% 5-128) (Tabla 2).

## DISCUSIÓN

Las bacteriemias de origen comunitario por *S. aureus* poseen gran relevancia clínica en la actualidad, sobre todo en aquellos países que cuentan con esquemas de vacunación contra el *H. influenzae* y el *Streptococcus pneumoniae*<sup>(3)</sup>.

Actualmente el *S. aureus* representa un patógeno prevalente entre las causas de bacteriemia en niños en nuestro país. En un estudio reciente realizado en Paraguay que incluyó a 187 niños con bacteriemia de origen comunitario, el *S. aureus* representó el 34 % de los aislamientos<sup>(4)</sup>. Otros países también reportan aumento de la frecuencia de *S. aureus* en bacteriemias. En ese sentido, en Estados Unidos el *S. aureus* representó el 12% de los aislamientos<sup>(5)</sup>, mientras que en Israel el *S. aureus* ocupó el tercer lugar en frecuencia, situación observada también en Dinamarca y Australia<sup>(6,7)</sup>. En países desarrollados como Dinamarca o Finlandia la incidencia del *S. aureus* fue de 8,4 casos y 5 casos por 100 000 niños, respectivamente<sup>(6)</sup>. Existen pocos estudios latinoamericanos que hayan analizado la bacteriemia por *S. aureus* en niños. Reporte de una cohorte de niños de Argentina ha informado una incidencia de 1 caso por cada 1000 ingresos hospitalarios, similar a lo observado en nuestro país<sup>(7,8)</sup>.

En la presente serie de bacteriemias por *S. aureus*, la presentación clínica más frecuente observada al ingreso fue la neumonía, otras localizaciones fueron la infección de piel y partes blandas que se observó en el 15% de los casos, la osteoarticular en el 11 %, constatándose la afección de múltiples focos en el 25% de los casos, siendo infrecuente la endocarditis (1,7%). En otras series de bacteriemias por *S. aureus* de países desarrollados la presentación clínica más

frecuente fue la infección osteoarticular (31%), seguida por la infección de piel y partes blandas (16%) e infección de foco múltiple (14%), siendo también infrecuente la endocarditis (2%); llama la atención que en pacientes adultos con bacteriemia por *S. aureus* la endocarditis fue frecuente (30 %) lo que demuestra el comportamiento diferente del *S. aureus* en niños<sup>(10,11)</sup>.

El conocimiento del perfil de sensibilidad antibiótica del *S. aureus* tiene una enorme trascendencia a la hora de optar por la mejor alternativa terapéutica, en la que la decisión adecuada impacta profundamente en la reducción de la mortalidad de los pacientes críticos<sup>(9)</sup> cuando el antibiótico instaurado en la primera hora de internación, resulta concordante con la sensibilidad antibiótica del agente causal. En la presente serie se constató metilino resistencia en el 27 % de las bacteriemias y resistencia inducible en el 19 % a la clindamicina.

Si bien en nuestra serie los pacientes en edad neonatal fueron excluidos, el 69 % de los niños fueron menores de 5 años de edad. Otras series latinoamericanas reportaron mayor frecuencia de BSAC en niños menores de 1 año<sup>(8)</sup>.

La gran mayoría de los estudios que analizaron la mortalidad en Bacteriemias por *S. aureus* se llevó a cabo en población adulta, siendo escasos los estudios enfocados en población infantil, reportándose mayor mortalidad en comparación a la registrada en niños (30% vs 1 al 11%)<sup>(6,8,12,13)</sup>. En nuestra casuística la mortalidad fue elevada (21%), situación que podría atribuirse a cepas productoras de leucocidina Pantón-Valentine, considerando que la forma de presentación más frecuentemente observada fue la neumonía necrotizante. Un estudio reciente realizado en nuestro país, el cual analizó los factores de virulencia en 113 cepas comunitarias de *S. aureus*, destacó la portación de leucocidina Pantón – Valentine como principal factor de virulencia en el 58 % de las muestras analizadas<sup>(12)</sup>.

Hemos encontrado que los factores que se asociaron a mortalidad en nuestra cohorte de niños fueron la presencia de comorbilidad al ingreso, la presencia de choque, saturación de O<sub>2</sub>  $< 94$ , localización en múltiple focos, trombocitopenia y aislamiento de



SAMR. Esto coincide con un metaanálisis reciente sobre bacteriemia por *S.aureus* que incorporó siete estudios de cohorte en población pediátrica, el cual concluyó que la resistencia a la meticilina fue un factor de riesgo independiente para mortalidad <sup>(10)</sup>. En nuestra casuística la resistencia a meticilina del *S. aureus* aumentó la chance de morir en 2,6 veces ( $p=0.03$ ) (IC 95% de 1.1-6.7). Otros grupos de investigadores como Rana Hamdy <sup>(13)</sup>, Isaac <sup>(7)</sup> y Frederiksen <sup>(6)</sup> encontraron asociación significativa entre meticilino-resistencia y mortalidad. Estudios prospectivos podrán valorar la participación de otros factores de virulencia en la mortalidad de los niños con bacteriemia por *S. aureus*.

## CONCLUSIONES

El presente estudio de Bacteriemia de origen comunitario por *S. aureus* demuestra la elevada frecuencia de *S. aureus* meticilino resistente, así como la marcada severidad en niños, ya que el 40 % de los pacientes requirió ingreso a UCI, el 38 % presentó choque al ingreso y el 21 % falleció.

Se identificaron factores de riesgos asociados a mortalidad tales como: la comorbilidad, la presencia de focos múltiples, choque, saturación de Oxígeno < 94%, trombocitopenia, anemia severa y resistencia a meticilina

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Larru B, Gong W, Vendetti N, Sullivan KV, Localio R, Zaoutis TE, et al. Bloodstream Infections in Hospitalized Children: Epidemiology and Antimicrobial Susceptibilities. *Ped Infect Dis J* 2016; 35:507-510.
2. Jones RN, Guzman-Blanco M, Gales AC, Gallegos B, Castro AL, Martino MD, et al. Susceptibility rates in Latin American nations: report from a regional resistance surveillance program (2011). *Braz J Infect Dis* 2013; 17:672-81.
3. Suryati BA, Watson M. *Staphylococcus aureus* bacteraemia in children: a 5-year retrospective review. *J Paediatr Child Health* 2002; 38:290-4.
4. Araya S, Troche A, Amarilla S, Sanabria G, Zarate C, Galeano F, et al. Factores pronósticos de mortalidad en niños con Bacteriemias Adquiridas en la Comunidad (BAC) hospitalizados en un Centro de Referencia del Paraguay. *Pediatr. (Asunción)*. 2018; 45(1):17-24.
5. Kaplan SL, Hulten KG, Gonzalez BE, Hammerman WA, Lamberth L, Versalovic J, et al. Three-year surveillance of community-acquired *Staphylococcus aureus* infections in children. *Clin Infect Dis* 2005; 40:1785-91.
6. Frederiksen MS, Espersen F, Frimodt-Møller N, Jensen AG, Larsen AR, Pallesen LV, et al. Changing epidemiology of pediatric *Staphylococcus aureus* bacteremia in Denmark from 1971 through 2000. *Pediatr Infect Dis J* 2007; 26:398-405.
7. Isaacs D, Fraser S, Hogg G, Li HY. *Staphylococcus aureus* infections in Australasian neonatal nurseries. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2004; 89(4): F331-F335.
8. Paganini H, DellaLatta P, Sotoa Adriana, Casimir L, Mónaco A, Verdaguer V, et al. Bacteriemias por *Staphylococcus aureus* adquiridas en la comunidad: 17 años de experiencia en niños de la Argentina. *Arch Argent Pediatr* 2010; 108:311-17.
9. Liu VX, Fielding-Singh V, Greene JD, Baker JM, Iwashyna TJ, Bhattacharya J, et al. The Timing of Early Antibiotics and Hospital Mortality in Sepsis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2017; 196:856-63.
10. Kumarachandran G, Johnson JK, Shirley D-A, Graffunder E, Heil EL. Predictors of adverse outcomes in children with *Staphylococcus aureus* bacteremia. *J Pediatr Pharmacol Ther* 2017; 22:218-26.
11. Vanderkooi OG, Gregson DB, Kellner JD, Laupland KB. *Staphylococcus aureus* bloodstream infections in children: A population-based assessment. *Paediatr Child Health* 2011; 16:276-80.
12. Kobayashi D, Yokota K, Takahashi O, Arioka H, Fukui Tur. A predictive rule for mortality of inpatients with *Staphylococcus aureus* bacteraemia: A classification and regression tree analysis. *European J Intern Med.* 2014; 25:914-8.
13. Acosta F, Basualdo W, Castro H, Campuzano A, Macchi M, Ortellado de Canese J, et al. Análisis MLVA y perfil de virulencia de aislamientos de *Staphylococcus aureus* resistentes a la meticilina adquiridos en la comunidad causantes de infecciones pediátricas en Paraguay. *Rev Argent Microbiol.* 2018; 50:151-56.