

11237
68

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO**

FACULTAD DE MEDICINA

**SUBDIRECCIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
HOSPITAL INFANTIL DE MEXICO
"FEDERICO GOMEZ"**

**COMPARACIÓN DE LAS MANIFESTACIONES CLINICAS
DE LAS BACTERIEMIAS POR STAPHYLOCOCCUS AUREUS
Y POR STAPHYLOCOCCUS COAGULASA NEGATIVA.**

PRESENTA LA TESIS:

DR. JUAN MANUEL CUELLAR GONZALEZ

PARA OBTENER LA ESPECIALIDAD DE:

PEDIATRIA MEDICA

ASESOR DE TESIS:

**DR. RAUL CALTENCO SERRANO.
MEDICO ADSCRITO AL DEPARTAMENTO
DE INFECTOLOGIA.**

2003

A

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

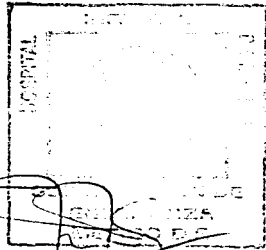
Autorizo a la Dirección General de
UNAM a difundir en formato electrónico
el contenido de mi trabajo

NOMBRE: Juan Manuel
Cuéllar González

FECHA: 22/May/03

FIRMA: [Signature]

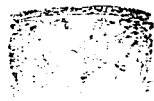
[Signature]



Vo. Bo.

Dr. Raul Caltenco Serrano.

Asesor de tesis



**SUBDIRECCIÓN DE ESPECIALIZACIÓN
DIRECCIÓN DE PROGRAMAS**

[Signature]

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

B

Dedicatoria.

**A la memoria de mi padre el Ing. Juan
Manuel Cuéllar García, quién me -
Heredó el gusto por la ciencia y el
Conocimiento.**

**Con todo cariño, a mi abuelito
D. Mariano González Gaytán q.e.p.d
Por todo lo que en vida me enseñó
Y me ha sido tan útil hasta la
Actualidad.**

C

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

**A mi esposa Ruth, a quien tanto quiero
Por todo su apoyo y comprensión
Durante estos casi 4 años tan
Inolvidables que hemos estado
Juntos.**

**A Juan Manuelito, mi hijito, quién ha
Representado un gran estímulo para
Prepararme y seguir adelante poniendo
Mi máximo esfuerzo.**

**A mi mamá, Paty por su apoyo
Físico y espiritual, en los malos y en los
Buenos momentos, tan importante para
Salir adelante.**

**A Juan Vicente, mi hermano por su
Preocupación e interés desde siempre
Porque todo vaya bien.**

0

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

**Al Dr. Raul Caltenco por su valiosa
Asesoría durante la elaboración
De la presente obra.**

**A todos los pacientitos del Hospital
Infantil de México, quiénes con su
Enfermedad contribuyeron de forma
Invaluable a mi formación.**

E

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

**Y sobre todo, agradezco a Dios
Por haberme dado la vida y
Permitirme llegar hasta esta
Etapa de la vida .**

F

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Índice.

Índice	1
Marco teórico	2
Planteamiento del problema	7
Justificación	8
Objetivos.....	8
Hipótesis	9
Material y métodos	10
Resultados	14
Discusión	18
Conclusión	20
Anexo No. 1: Hoja de captura de datos.....	21
Anexo No. 2: Gráficas	22
Bibliografía	37

1

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

1.-Marco teórico.

- Datos históricos.

Las primeras descripciones que se encuentran en la literatura en la que se diferencian las especies del grupo *Staphylococcus* datan del año de 1884, realizadas por Rosenbach. En estos textos, este autor usó el término de *Staphylococcus albus* para los *Staphylococcus* coagulasa negativa debido a la coloración pálida de las colonias en el agar, a diferencia de las colonias de *Staphylococcus aureus* que son de color amarillas. Para dicha época, el *Staphylococcus* coagulasa negativa es considerado como un germen no patógeno para la especie humana.

Sin embargo, es hasta 1958, año en que se publicó un artículo que describió en forma retrospectiva 90 casos de infección causados por *Staphylococcus* coagulasa negativa, por lo que se iniciaron las investigaciones acerca de las características de estas bacterias.

Como ya habíamos comentado, *Staphylococcus albus* fue el primer término que se utilizó para describir a los actualmente llamados coagulasa negativa. Dicho término se acuñó a partir de 1960, y desde ese entonces ya estaban bien identificados como una especie patógena que produce infección de vías urinarias, a quien también se le conocía como *Staphylococcus saprophyticus*.

Sin embargo, se hizo posteriormente una diferenciación dentro del mismo grupo, para separar los agentes patógenos, como el *Staphylococcus epidermidis*, nombre que reemplazó al de *Staphylococcus albus*, de los que se consideran colonizadores saprofitos, como el *Staphylococcus saprophyticus*.

Finalmente, en 1970 se iniciaron los trabajos para la diferenciación de los biotipos de *Staphylococcus* coagulasa negativos, encontrándose en la actualidad tipificadas 29 especies, junto con 3 especies más que se consideran coagulasa positiva.

- Generalidades.

Los Estafilococos son organismos esféricos, que miden de 0.7 a 1.2 micras de diámetro, agrupados en forma de racimos de uvas, no móviles, de tipo aerobios o anaerobios facultativos, que son gram positivos.

Crece fácilmente en muchos tipos de medio por no contar con requerimientos especiales. Son resistentes a las altas concentraciones de sal, así como a la temperatura de 50 y condiciones de escasa humedad, lo que les permite alojarse en objetos (fomites y/o ropa).

En los cultivos en medio de agar sangre los organismos tienen un crecimiento en forma de colonias convexas, opacas de 1-2 mm de diámetro, las cuáles se encuentran la mayoría de las veces, rodeada por un halo claro de hemólisis, y son capaces de producir pigmento..

Los estafilococos pueden producir enfermedad tanto por su capacidad de multiplicarse y extenderse con amplitud así como por la capacidad de secreción de enzimas y toxinas. Estas últimas caracterizan bioquímicamente a esta especie. *Staphylococcus* sp produce catalasa, enzima que convierte el peróxido de hidrógeno en agua y oxígeno. Pero más importante es la síntesis de otra enzima, la Coagulasa, que es pertenece a las enzimas de tipo proteico, que reacciona en el plasma sanguíneo en presencia de oxalatos o citratos con algunos factores del suero, resultando en la conversión de fibrinógeno a fibrina, hasta la formación de un coágulo de fibrina, de forma muy semejante al mecanismo de la coagulación sanguínea. La acción de la coagulasa supera la cascada plasmática normal de la coagulación. La coagulasa permite que se deposite fibrina sobre la superficie de los estafilococos, lo que dificulta la ingestión de estas bacterias por las células fagocíticas. Por esta razón, la síntesis de coagulasa se considera como sinónimo de un mayor potencial invasor patógeno.

El *Staphylococcus aureus* es la especie capaz de producir coagulasa, a diferencia de otras especies de *Staphylococcus* que no producen dicha enzima. Por esta razón se le denomina a estas últimas Estafilococos coagulasa-negativa.

- *Staphylococcus aureus.*

El componente mayor de la pared celular de los estafilococos productores de coagulasa es la Proteína A la cuál puede unirse a la porción Fc de la IgG, unión que no es inmunogénica.

Esta especie produce una variedad de enzimas extracelulares que participan en forma activa en sus mecanismos de patogenicidad, y están directamente relacionadas con la virulencia.

a) Hemolisinas: tienen un efecto hemolítico y dermonecrótico, así como interactúan con diferentes membranas celulares con efecto citotóxico en cultivos tisulares y libera la hemoglobina de los eritrocitos. Se reconocen 3 principales: alfa, beta y delta.

b) Leucocidina: es una toxina que se une de forma exclusiva a los leucocitos. Esta constituida por 2 componentes proteicos que interactúan con los fosfolípidos de la membrana causando despolarización, con incremento en la permeabilidad y muerte de los polimorfonucleares y macrófagos. Se reporta hasta un 25% de Staph. Aureus leucocidina-negativos.

c) Enzimas: el *Staphylococcus aureus* elabora una serie de enzimas que juegan un papel importante en la agresión local y establecimiento de la infección. Estas incluyen hialuronidasa, lipasa, catalasa, lisozima y deshidrogenasa láctica.

d) Toxina epidermolítica: son 2 enzimas bioquímica e inmunológicamente distintas, A y B, las cuáles se unen a las capas de la epidermis ocasionando las manifestaciones del síndrome de piel escaldada.

e) **Enterotoxinas:** están descritas 5 tipos, de la A,B,C,D,E, las cuáles son termoestables, y tienen un mecanismo de acción aún no bien determinado, pero inducen vómito central tras la ingesta de alimentos contaminados con las mismas.

f) **Toxina I del Sd. Choque Tóxico:** es la responsable de dicho síndrome caracterizado por fiebre, daño renal y hepático, hipocalcemia, linfocitopenia e hipotensión arterial.

Staphylococcus aureus es responsable tanto de infecciones aisladas como de brotes epidémicos, así como de procesos adquiridos en comunidad y también de nosocomiales

El 30% se la población son portadores de *Staphylococcus aureus*. El mecanismo de defensa más importante contra este germen es la piel intacta, por lo que la solución de continuidad de la misma, por punciones, cuerpos extraños, procesos inflamatorios o infecciosos de la misma y procedimientos quirúrgicos son predisponentes a la infección por este germen.

Staphylococcus coagulasa positiva causa enfermedad por 2 diferentes mecanismos: 1) invasión directa de los tejidos y 2) liberación de toxinas con efectos a distancia del sitio de colonización. La lesión por excelencia de este germen es el absceso, con destrucción local, hiperemia, seguida de una vigorosa reacción inflamatoria con acumulación de neutrófilos, con necrosis en el centro de la lesión. Finalmente, se forma una pared de fibrina.

Las infecciones principales causadas por *Staphylococcus aureus* son:

- | | |
|---|-------------------------|
| * Infecciones cutáneas | * Abscesos mamarios |
| * Infecciones herida Qx | * Infección ocular |
| * Infecciones de oído, nariz y garganta | |
| * Tromboflebitis | * Linfadenitis |
| * Neumonía | * Endocarditis |
| * Bacteremia | * Pericarditis. |
| * Meningitis. | * Osteomielitis. |
| * Artritis séptica | * Abscesos profundo |
| * Sd. Piel escaldada | * Intoxic. Alimenticia. |

- *Staphylococcus coagulasa negativa*.

Estas especies son en su mayoría parte de la flora normal en diversos sitios del organismo.

Se diferencian del *Staph aureus* por: 1) morfología de colonias, 2) requerimientos de oxígeno, 3) resistencia a la novobiocina, 4) producción de ácidos a partir de carbohidratos y 5) actividad enzimática.

La resistencia a la novobiocina es característica del *Staphylococcus saprophyticus*, al igual que de otras especies más raras como *Staphylococcus cohnii* y *Staphylococcus xylosus*.

Tienen 20 a 30 proteínas en su pared celular de las cuáles de 15 a 20 son sitios de exposición para interacción con otras células.

Los *Staph coagulasa* negativos producen una cápsula que juega un papel en la virulencia de las especies, y está constituida por un glucocálix o membrana "slime"

En el proceso de patogénesis de estas especies la adherencia del organismo constituye el primer paso, la cuál se realiza en superficies de dispositivos como catéteres. Posteriormente se realiza la colonización y finalmente la infección.

La adherencia se hace de mediante una interacción electrostática inespecífica e hidrofóbica. Dicha interacción es mediada por antígenos de superficie, polisacáridos y proteínas, tales como fibronectina o material de catéteres.

Ya una vez adherido, forman una capa que cubre la superficie, "slime", la cuál se ha demostrado tiene propiedades antifagocíticas, y también confiere resistencia contra algunos antibióticos.

Finalmente también produce algunas toxinas, como citotoxina, hemolisina delta y toxina enteropatógena, esta última asociada a enterocolitis necrosante en los neonatos.

La principal línea de defensa del organismo contra la infección de estos gérmenes la constituye el proceso de opsonofagocitosis.

6

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Los procesos infecciosos asociados son en su mayoría de tipo nosocomial, afectando a huéspedes inmunocompetentes e inmunodeficientes. Existe una dificultad importante en la interpretación clínica de los estudios de cultivos por los criterios diferentes que se usan para definir un cultivo como significativo.

Ejemplos de procesos infecciosos causados por estas especies son:

- | | |
|---|-----------------------|
| * Bacteremia | * Infección neonatal |
| * Infecciones en pacientes con leucemia y linfoma | |
| * Trasplante M.O. | * Infección catéter |
| * Infección de SDVP | * Peritonitis sec. |
| * Endocarditis protésica | * Endocarditis nativa |
| * Infección vías urinarias | * Endoftalmitis. |

2.-Planteamiento del problema.

- 1) ¿Son las manifestaciones clínicas semejantes entre la infección por *Staphylococcus coagulasa negativa* y la por *Staphylococcus aureus*?
- 2) ¿Tienen una evolución diferente los pacientes infectados por *Staphylococcus coagulasa negativa* a los infectados por *Staphylococcus aureus*?
- 3) ¿Es la respuesta al tratamiento similar de los pacientes infectados por *Staphylococcus aureus* comparada contra los infectados por *Staphylococcus coagulasa negativa*?

3.-Justificación.

Este trabajo es de especial importancia, ya que no existe en la literatura descripciones precisas sobre el comportamiento en forma comparativa de los procesos infecciosos ocasionados por *Staphylococcus aureus* y los de *Staphylococcus coagulasa negativa*. Pretendemos durante el desarrollo de la obra, hacer un estudio analítico sobre el tipo de procesos infecciosos en los que participan cada uno, así como su evolución, asociación a complicaciones y finalmente la respuesta al tratamiento que tienen en forma individual

4.- Objetivos.

- ***Objetivo general***

Demostrar que por sus diferentes mecanismos de patogenicidad, las especies de *Staphylococcus aureus* y *Staphylococcus coagulasa negativa* tienen un comportamiento clínico, evolución y respuesta al tratamiento diferentes en forma comparativa.

- ***Objetivos específicos.***

- a) Demostrar si existe alguna asociación de las infecciones por *Staphylococcus aureus* o coagulasa negativa con enfermedades de base específicas.
- b) Evidenciar el tipo de cuadro infeccioso primario en el que se demostró la participación etiológica de *Staphylococcus aureus* o coagulasa negativa.

- c) Comparar la respuesta al tratamiento que tienen los procesos infecciosos por *Staphylococcus aureus* y *Staphylococcus coagulasa* negativa.
- d) Observar cuál de los procesos infecciosos en estudio se asocia más frecuentemente a complicaciones y cuáles son dichas complicaciones.

5.- Hipótesis.

H0: los pacientes infectados por *Staphylococcus aureus* tienen manifestaciones y una evolución clínica muy similar a los afectados por *Staphylococcus coagulasa* negativa.

H1: dados los mecanismos de patogenicidad ya conocidos para *Staphylococcus aureus*, los pacientes infectados por esta especie tienen un curso clínico de mayor gravedad comparado con los infectados por *Staphylococcus coagulasa* negativo.

H2: los pacientes infectados por *Staphylococcus coagulasa* negativa, por carecer dicho germen de sistemas enzimáticos propios, siguen una evolución más insidiosa comparados con los infectados por *Staphylococcus aureus*.

H3: los pacientes con infección por *Staphylococcus aureus* responden de una forma diferente al tratamiento antimicrobiano comparados contra los infectados por *Staphylococcus coagulasa* negativa.

6.- Material y métodos.

Se trata de un estudio de tipo observacional, transversal, retrospectivo, analítico y comparativo, de tipo casos y controles.

Dicho estudio se llevó al cabo en una población con bacteriemia por microorganismos del género *Staphylococcus*, incluyéndose a *S. aureus* y al grupo de los *S. coagulasa* negativa. Puesto que no se han informado casos de meningitis primarias por bacterias del género *Staphylococcus* en el hospital, ésta no fue considerada como enfermedad en estudio y sólo se tomaron en cuenta aquellos casos que contaban con infección demostrada mediante hemocultivo.

Se excluyeron aquellos casos que fueron resultado de contaminación, los cuáles correspondieron a enfermedades que no contaban con al menos 2 hemocultivos que permitieran descartar la posibilidad de contaminación. La mayoría correspondió a situaciones que no ameritaron tratamiento con antibióticos ya que no había datos clínicos que sugirieran la posibilidad de enfermedad. Los hemocultivos con desarrollo mayor a 96 horas fueron considerados como contaminación a excepción de aquéllos que tuvieron un desarrollo bacteriano similar en 2/2 hemocultivos en presencia de síntomas.

10

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

La captura de los datos se hizo en forma retrospectiva primeramente a partir de los registros de hemocultivos tomados en el hospital, y en una segunda fase, se completó la información con la revisión de los expedientes clínicos. El período de captura de la información fue del 1° de mayo del 2000 al 30 de abril del 2001. En la captura se incluyeron datos tales como: edad y sexo de los pacientes, enfermedad de base, enfermedad infecciosa causada por el género *Staphylococcus*, así como complicaciones directamente relacionadas con la misma, presencia de dispositivos invasivos como catéteres centrales, respuesta al tratamiento. Dicha información se vació en un formato de captura de datos especialmente diseñado para el protocolo (Ver anexo No.1)

Posterior a la revisión cuidadosa de los expedientes clínicos, se incluyeron 15 casos de bacteriemia por *Staphylococcus aureus* y 45 casos de bacteriemia por *Staphylococcus coagulasa negativa*, tomándose los primeros como casos, y los segundos como controles, por lo que la relación entre casos y controles fue de 1:3.

Es conveniente en estos momentos que respecto a la presencia de catéteres centrales, se determinó el tipo de catéter (permanente o temporal), así como se cuantificó el tiempo de su colocación a la manifestación clínica de infección. De igual forma, la respuesta al tratamiento antimicrobiano se cuantificó mediante 2 parámetros:

- 1) tiempo en días de desaparición de la fiebre, considerando nosotros una buena respuesta si fue en menos de 3 días, una respuesta aceptable a regular si la fiebre cedió en 3 a 7 días y una mala respuesta cuando el paciente persistió con fiebre posterior a más de 7 días del inicio del antibiótico, y,**
- 2) mediante la necesidad o no de cambiar esquema antimicrobiano.**

Se utilizaron medidas de centralización (mediana), así como se calculó la distribución porcentual de los casos según correspondía. Se efectuó el cálculo de razones de probabilidad (razón de momios OR; odds ratio) para situaciones específicas, como complicaciones atribuibles al proceso infeccioso, algunas complicaciones específicas (choque séptico), tipo de adquisición del proceso infeccioso (nosocomial o comunitario) y respuesta al tratamiento. Se calcularon para los mismos los intervalos de confianza. Para la mortalidad y para la positividad en los hemocultivos periféricos y centrales se calculó la asociación de los mismos con la bacteriemia por *Staphylococcus aureus* o coagulasa negativa mediante el estadístico chi-cuadrada, con ayuda de tablas de cuatro celdas, que corresponden a un grado de libertad

Fórmula para razón de momios (O.R.; odds ratio)

$$O.R. = \frac{A D}{B C}$$

Donde OR se calcula para cada enfermedad o situación, por ejemplo:

	Mortalidad	
	SI	NO
Bacteriemia <i>Staph.aureus</i>	A	B
Bacteriemia por <i>Staph.coag neg</i>	C	D

12

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Otro ejemplo:

	Complicaciones	
	SI	NO
Bacteriemia por Staph.aureus	A	B
Bacteriemia por Staph coag neg	C	D

Fórmula para cálculo de intervalos de confianza:

$$e^{(\ln OR + 1.96 SR \left(\frac{1}{A} + \frac{1}{B} + \frac{1}{C} + \frac{1}{D} \right))}$$

donde: e antilog natural
ln log natural
SR raiz cuadrada

Fórmula para Chi-cuadrada:

$$\chi^2 = \frac{(O - C / -\frac{1}{2})^2}{C}$$

donde: O valor observado
C valor calculado
/ / valor absoluto

o bien:

$$\chi^2 = \frac{(AD - BC)^2}{Na Nb Nl Nii}$$

A	B	Nl
C	D	Nii
Na	Nb	NT

Para chi cuadrada se calculan grados de libertad:

$$g.l. = (\text{número columnas} - 1) \times (\text{número de filas} - 1)$$

7.- Resultados.

Se capturaron un total de 60 pacientes, de los cuáles 45 tuvieron bacteriemia por *Staphylococcus coagulasa negativa* y los 15 restantes bacteriemia por *Staphylococcus aureus*. De esta población, 36 fueron pacientes del sexo masculino y 24 del sexo femenino. En el análisis por grupos, los pacientes con bacteriemia por *S. aureus* fueron 73% de sexo masculino y 27% del sexo femenino. En el grupo de pacientes con bacteriemia por *S. coagulasa negativa* el predominio de pacientes del sexo masculino fue menos importante, con un 56% del total, y el restante 44% de los pacientes fue del sexo femenino. (Ver gráficas 1 y 2)

La mediana de la edad para el grupo de pacientes con bacteriemia por *S. aureus* fue de 6 años, obteniéndose un mayor número de pacientes (6 casos) en el grupo de los lactantes menores, aunque se observa otro pico de frecuencia menos importante a los 7 y 8 años (2 casos por edad). Los pacientes con bacteriemia por *S. coagulasa negativa* tuvieron una mediana de 5 meses, destacando la moda en menores de un año, incluyendo recién nacidos, ya que ambos grupos obtuvieron 22 casos en total (10 recién nacidos y 12 lactantes menores). (ver gráficas 3 y 4)

Respecto a las enfermedades de base de los pacientes con bacteriemias por *Staph. sp* el comportamiento fue muy diferente comparativamente: los pacientes con bacteriemia por *Staphylococcus aureus* fueron predominantemente oncológicos (9 de 15 pacientes) y el resto estuvo repartido en forma equitativa entre otras enfermedades, como nefropatías, lupus eritematoso sistémico, Síndrome Proteus, HIV-Sida y neuroinfección; a diferencia estos pacientes, los que desarrollaron bacteriemia por *Staphylococcus coagulasa negativa* eran de 5 grupos fundamentales, oncológicos (9 casos), pacientes con malformaciones del aparato gastrointestinal (8 casos), cardiopatías congénitas (7 casos), enfermedades del sistema nervioso central y propias de la etapa neonatal

(enterocolitis necrotizante, sepsis neonatal o hiperbilirrubinemia) con 6 casos cada una. (ver gráficas 5 y 6)

Dichas enfermedades de base, presentaban en algunos casos complicaciones asociadas a las mismas, destacando las gastrointestinales (perforación intestinal), neurológicas (como las crisis convulsivas), dificultad respiratoria o daño pulmonar agudo, infecciosas (micosis sistémicas o infecciones polimicrobianas agregadas) y las renales, como la insuficiencia renal prerrenal.

Los pacientes con bacteriemia por Staphylococcus aureus tuvieron como manifestación clínica más frecuente la sepsis (8 casos), seguida de la neutropenia y fiebre sin foco aparente (4 casos) y posteriormente infecciones de tejidos blandos. Los pacientes con bacteriemia por Staphylococcus coagulasa negativa también desarrollaron manifestaciones clínicas de sepsis (34 casos), de los cuales 5 fueron asociados a catéter, así como neumonía (5 casos), infecciones de tejidos blandos, celulitis o impetiginización (5 casos en conjunto). Hubo casos aislados de neutropenia y fiebre sin foco infeccioso y cuadros con clínica inespecífica. (ver gráficas 7 y 8).

Respecto a la forma de adquisición de la bacteriemia, en los pacientes que se aisló Staphylococcus aureus se demostró el origen de la comunidad en 4 pacientes, mientras que los 11 restantes la adquisición fue intrahospitalaria, mientras que en los pacientes con bacteriemia por Staphylococcus coagulasa negativa, la adquisición comunitaria se observó en 4 pacientes solamente, contribuyendo la nosocomial con los 41 casos restantes. (ver gráfica 9 y 10).

En relación con la detección de la bacteriemia en los hemocultivos, tomados por punción de vena periférica o por catéter central, se reportaron los siguientes datos: (ver gráfica 11)

	Periférico	Central	Ambos
S. aureus	12	4	2
S.coag neg	39	18	10

Con relación a la colocación de dispositivos invasivos (catéteres centrales), 8 de los pacientes con bacteriemia por *Staphylococcus aureus* tenían catéter central, de los cuales sólo uno era permanente (tipo Mahurkar), con un promedio de tiempo de colocación del catéter a la detección de la bacteriemia de 10.37 días. En los pacientes con bacteriemia por *Staphylococcus coagulasa negativa* se observó que 31 pacientes tenían catéter central, todos del tipo temporales. El promedio de tiempo de duración de la instalación del catéter a la detección de la bacteriemia fue de 11.25 días para este grupo.

Las complicaciones asociadas directamente a la bacteriemia por *Staphylococcus aureus* fueron únicamente el desarrollo de choque séptico, manifestado en 3 pacientes, sin notificarse defunciones. Para los pacientes con bacteriemia por *Staphylococcus coagulasa negativa* se reportaron 5 casos de choque séptico, 3 defunciones y un caso de trombosis séptica en vena cava superior y aurícula derecha, habiendo también un caso de neuroinfección en el que no se pudo evidenciar al germen causal. (ver gráficas 12 y 13)

Los tratamientos utilizados fueron muy diversos en ambos grupos, lo que dificulta hacer un análisis estadístico, sin embargo, en los pacientes con bacteriemia por *S. aureus* destacaron cefalotina + amikacina y cefotaxima + amikacina con 4 casos cada uno y dicloxacilina + amikacina (3 casos) . Para el grupo de *S. coagulasa negativa* se utilizaron más: dicloxacilina + amikacina (8 casos), cefalotina + amikacina (4 casos), ampicilina + amikacina, vancomicina + cefotaxima y clindamicina + amikacina, todos con 3 casos .

La respuesta al tratamiento, medida como la desaparición de la fiebre se distribuyó de la siguiente manera: (ver gráfica 15)

Días	S. aureus	S.coag neg
Menos de 3 días	6	11
3 a 7 días	3	25
Más de 7 días	6	9

En función de los cambios de antibióticos requeridos, los pacientes con bacteriemia por *S. aureus* no ameritaron cambio a otro esquema antimicrobiano por buena respuesta en 12 casos, siendo necesario el cambio de esquema en sólo 3 casos. Para el grupo de pacientes con bacteriemia por *S. coagulasa* negativa no hubo necesidad de realizar un cambio de antibiótico en 24 casos, sin embargo en los 21 pacientes restantes fue menester efectuar cambio en el manejo antibiótico. (ver gráfica 1A)

Cuando se evaluaron las razones de momios (OR) para la probabilidad de desarrollar complicaciones cuando ocurriera la bacteriemia por *Staphylococcus aureus* versus *Staphylococcus coagulasa* negativa, se encontró una diferencia discreta a favor de *Staphylococcus coagulasa* negativa OR 1.14 versus 0.875 (I.C. 95% 0.2681 – 4.8646). Comparando la razón de momios para el desarrollo de sepsis hubo una diferencia mayor, es decir de 2.71 veces más riesgo de desarrollarla cuando había bacteriemia por *S. coagulasa* negativa que cuando había bacteriemia por *S. aureus* (I.C. 95% 0.799 - 9.189). Cuando se estudió el riesgo de adquisición nosocomial versus comunitario, la mayor parte de las bacteriemias causadas por *S. aureus* tenían un riesgo mayor de ser adquiridas en la comunidad OR: 3.72; I.C. 95% 0.800 – 17.307. En cambio para la posibilidad de tratarse de una bacteriemia nosocomial (cuando los hemocultivos se tuvieron después de 72 horas de haber ingresado el paciente y dentro de las 72 hrs de su egreso del hospital). La OR fue de 3.72 vs 0.268 para *Staphylococcus coagulasa* negativa (I.C. 95% 0.8 – 17.30).

También fue calculada la intensidad de asociación para aquellas bacteriemias que fueron resultado de hemocultivos tomados de un catéter (central) versus aquellos obtenidos de un hemocultivo de vena periférica tanto para *S. aureus* como para *S. coagulasa* negativa, encontrándose un valor crítico de Chi cuadrada de 0.006535 para hemocultivos periféricos y de 0.01435 para centrales, ambos valores menores al valor crítico para 1 grado de libertad, de 3.84, lo cual no evidenció significancia ni asociación importante. Con relación al riesgo de desarrollar choque séptico hubo 2 veces más riesgo de ocurrir con las bacteriemias causadas por *S. aureus* que en aquellas causadas por *S. coagulasa* negativa (I.C. 95% 0.598 – 9.61).

Con relación a la mortalidad, se calculó la asociación de las bacteriemias por *S. aureus* y coagulasa negativos con el número de defunciones, calculándose un valor de Chi cuadrada de 0.1578, que es menor al valor crítico de 3.84. Con relación a la respuesta al tratamiento medida como el número de días en que desaparece la fiebre se encontró una OR de 2.06 a favor de las bacteriemias por *S. aureus* para respuesta más temprana (menos de 72 hrs) con I.C. 95% 0.598 - 7.09, pero llama a la atención que también fue mayor el número de casos de lenta respuesta contra las bacteriemias por *S. coagulasa negativa* con una OR 2.664 con I.C. 95% 0.752 - 9.447. Finalmente se calculó la razón de momios para la necesidad de cambio de antimicrobianos, resultando 3.5 veces mayor para las bacteriemias por *S. aureus* con I.C. 95% 0.8626 - 14.109.

8.- Discusión.

La población de individuos con bacteriemia por *Staphylococcus aureus* es sustancialmente diferente a la que desarrolló bacteriemia por *Staphylococcus coagulasa negativa*, especialmente en la edad. Estas diferencias se explican por la susceptibilidad que tiene cada población en particular, destacando en forma notoriamente visible los pacientes en etapa neonatal quienes son altamente susceptibles a las infecciones causadas por gérmenes del tipo del *Staphylococcus coagulasa negativa*. Si bien, las bacteriemias por *S. aureus* también tuvieron cierta preponderancia en pacientes pequeños (menores de un año), no fue tan marcada como en el grupo de *S. coagulasa negativa*. En función al sexo de los pacientes, no hubo diferencia significativa, ya que en ambos, fueron mayoría los del sexo masculino, aunque por un rango discretamente mayor en los pacientes con bacteriemia por *S. aureus*. A pesar de las diferencias tan significativas entre los grupos, hubo resultados particularmente interesantes como el de un riesgo 2 veces mayor para desarrollar choque séptico para la población con bacteriemia por *S. aureus*, a pesar de que los pacientes con bacteriemia por *S. coagulasa negativa* afectan a pacientes más pequeños y de potencialmente mayor riesgo.

Es de hacer notar que en nuestro estudio, destaca como factor de riesgo para el desarrollo de bacteriemias por Staphylococcus aureus los padecimientos oncohematológicos, que se llevaron el 65% de los casos. En el presente trabajo se nos reportaron 3 casos de leucemia aguda linfoblástica, 2 linfomas y una histiocitosis. Para los pacientes con bacteriemia por Staphylococcus coagulasa negativa no hubo una asociación tan importante, pero si se observó que los padecimientos gastrointestinales, en especial las malformaciones congénitas (gastroquisis, atresia esofágica, malformación anorrectal), las enfermedades oncológicas y las cardiopatías congénitas juegan un factor

importante en el desarrollo de las bacteriemias por este germen. Esto probablemente asociado a que se trata de padecimientos graves, que ameritan en algún momento manejo invasivo (catéteres).

Definitivamente, la entidad infecciosa asociada a las bacteriemias por Staph. sp fueron los cuadros de sepsis, que si bien, fueron más en número en el grupo de S. coagulasa negativa, no hay una diferencia significativa al calcular los intervalos de confianza, pero si se hace notar, con la razón de momios que existe un riesgo de 2:1 con respecto a las bacteriemias ocasionadas por S. aureus de desarrollar el cuadro séptico.

En nuestro trabajo, se observa claramente la relación entre bacteriemias por Staphylococcus aureus y adquisición de forma comunitaria, así como la adquisición intrahospitalaria con las bacteriemias por S. coagulasa negativa, que es un agente relacionado de forma muy importante con los procesos de infecciones nosocomiales.

La colocación de dispositivos invasivos, tales como catéteres centrales mostró una aparente relación directa con la bacteriemia por Staphylococcus coagulasa negativa. Sin embargo, al momento de hacer la evaluación estadística, para demostrar la presencia de asociación directa bacteriemia por S. coagulasa negativa con presencia de catéteres, resultó estar muy lejana al valor crítico de significancia. Esto puede hablarnos de un adecuado sistema de asepsia y antisepsia en el manejo de los catéteres en nuestro hospital.

Los resultados revelados respecto a la respuesta al tratamiento son un tanto desalentadores, ya que no hay un patrón bien establecido de mejoría (temprana o tardía) para cada grupo; observamos que si bien los *S. aureus* parecen tener una mejor respuesta al tratamiento, también aparentemente tienen a los casos con un control más lento e inadecuado.

9.- Conclusión.

Las bacterias del género *Staphylococcus aureus* poseen un complejo enzimático, lo cuál las hace en la teoría, tener un comportamiento más agresivo e invasivo, comparada contra otros géneros como el *Staphylococcus coagulasa negativa*. A lo largo de este estudio parece en algunos puntos específicos comprobarse dicha afirmación, llamando fuertemente la atención en el estudio la relación de bacteriemia por *Staphylococcus aureus* y desarrollo de choque séptico y/o tóxico. Sin embargo, esto no es del todo cierto, ya que a largo del protocolo se observó que las defunciones que se presentaron (3 casos) fueron siempre asociadas a bacteriemia por *Staphylococcus coagulasa negativa*. Dicho agente también se asoció a un mayor número de complicaciones relacionadas con el proceso infeccioso, esto muy probablemente a su forma de presentación insidiosa (a diferencia de los sistemas enzimáticos del *S. aureus*) que lo hace colonizar zonas usualmente donde los antibióticos no alcanzan concentraciones constantes y adecuadas (como los catéteres), por lo que es menester tener un sistema de control del manejo estéril de los catéteres y dispositivos invasivos.

Finalmente hay que hacer notar que para llegar a conclusiones trascendentales respecto a las diferencias en las manifestaciones clínicas, complicaciones y respuesta al tratamiento de los pacientes con bacteriemias por *Staphylococcus coagulasa negativo* versus *Staphylococcus aureus*, es necesario la elaboración de un protocolo de tipo cohorte donde se establezcan riesgos absolutos (tasas de incidencia) y riesgos relativos, así como el impacto real de una variable para originar un efecto específico (causalidad).

20

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

ANEXO No. 1: HOJA DE CAPTURA DE DATOS

Número progresivo de paciente: _____
Nombre: _____ Edad: _____ Reg.: _____
Enfermedad de base: _____
Complicaciones relacionadas: _____

Enfermedad infecciosa causada por *Staphylococcus*:

Forma de identificación: _____

Agente causal:
Staph coagulasa negativo () Staph aureus ()

Tipo de adquisición: comunitaria () Nosocomial ()

Sitio de aislamiento del germen: _____
No. Hemocultivo: _____ (fecha)
Central () Periférico ()

Presencia de catéter: ()
De tener catéter, fecha de instalación: _____
Tipo de catéter: Permanente (), Temporal ()
De ser temporal: Poliuretano (), Silastic ()

Presencia de complicaciones:
Sepsis () Choque séptico ()
Otras (). Especificar: _____

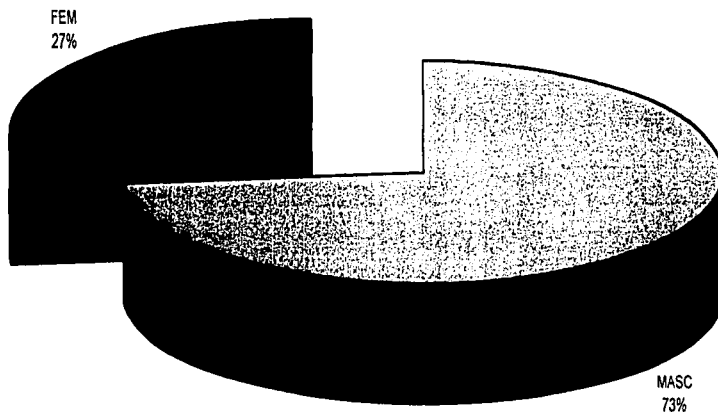
Biometría hemática

	Hb	Leucos	PMN/infocitos	Plaqs
Primeros 3 días	_____	_____	_____	_____
Día 3 al 7	_____	_____	_____	_____
Días 7 a 14	_____	_____	_____	_____

Infección a distancia del sitios de origen: _____
Tratamiento inicial: _____
Respuesta al tratamiento (tiempo de desaparición de fiebre) _____
Necesidad de manejo quirúrgico _____
No. De cambios de antimicrobianos _____
Esquema antimicrobiano final: _____
Tratamiento definitivo quirúrgico: _____

Conclusión: infección verdadera _____
Contaminación _____

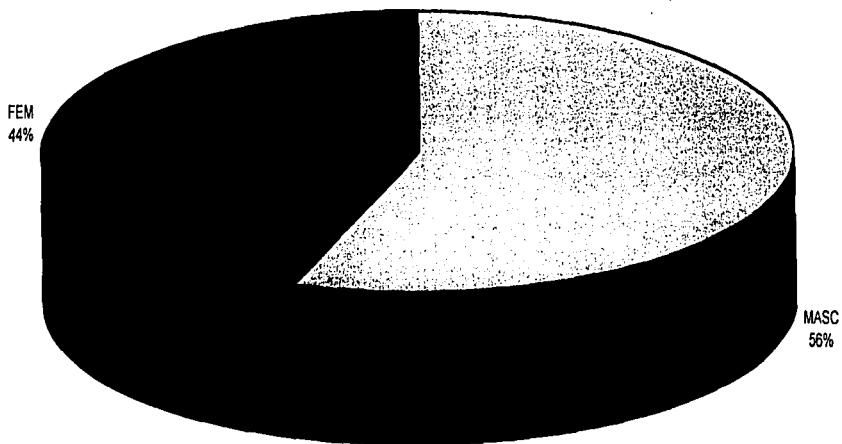
GRAFICA No.1: DISTRIBUCION POR SEXO DE PACIENTES INFECTADOS POR STAPH. AUREUS



□ MASC ■ FEM

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

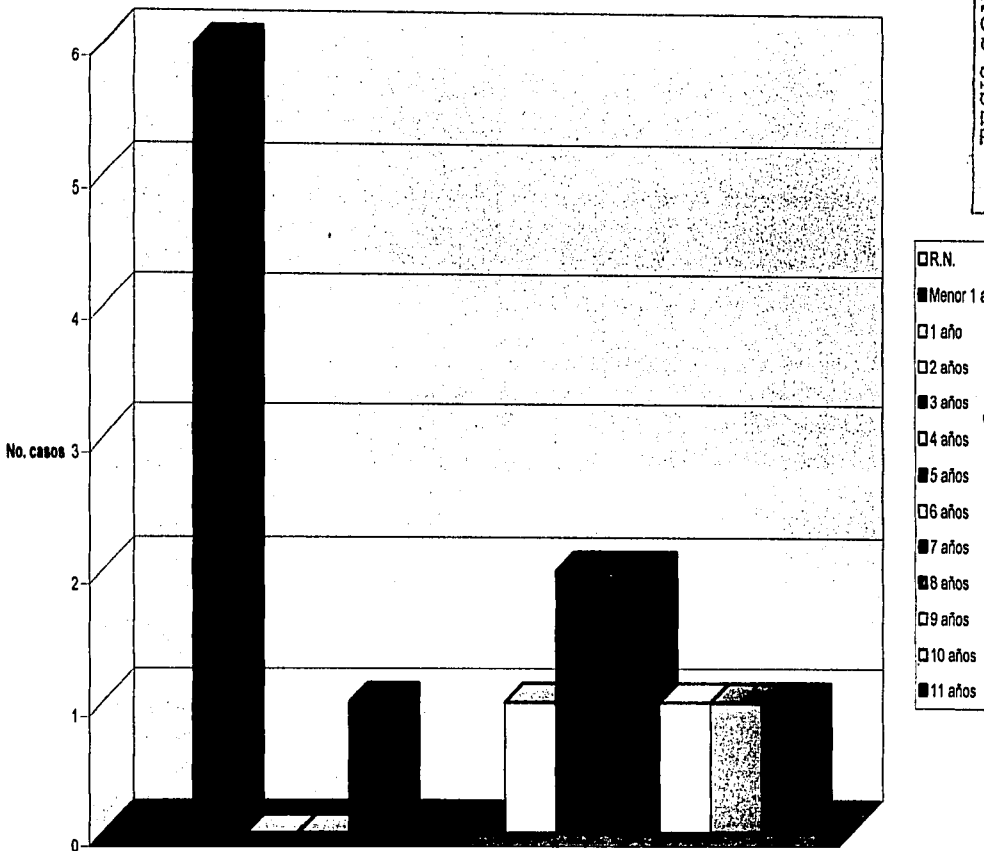
GRAFICA No. 2: DISTRIBUCION POR SEXO DE PACIENTES INFECTADOS POR STAPH. COAGULASA NEGATIVA



TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

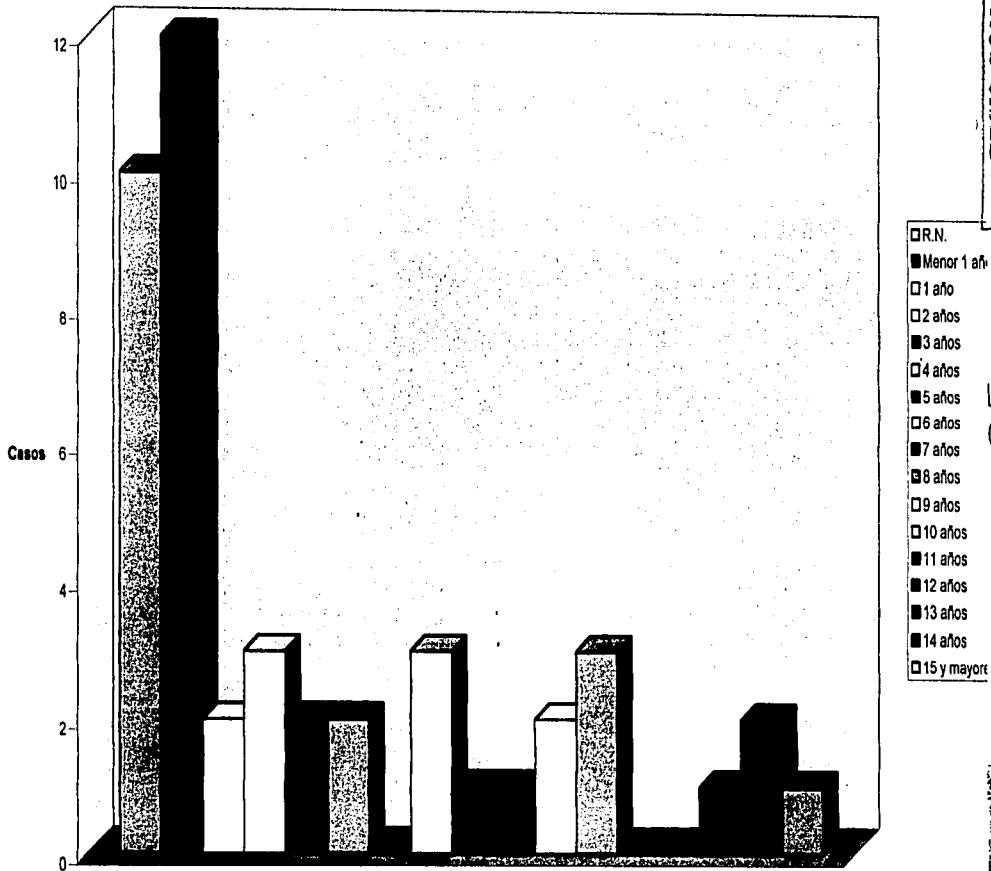
23

GRAFICA No.3: DISTRIBUCION POR EDAD DE CASOS DE PACIENTES INFECTADOS POR STAPH. AUREUS



TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

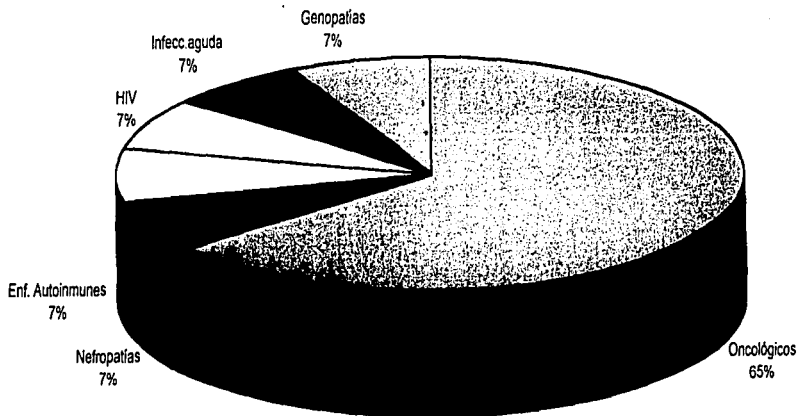
GRAFICA No. 4: DISTRIBUCION POR EDAD DE PACIENTES INFECTADOS POR STAPH. COAGULASA NEGATIVA



TESIS CON
 FALLA DE ORIGEN

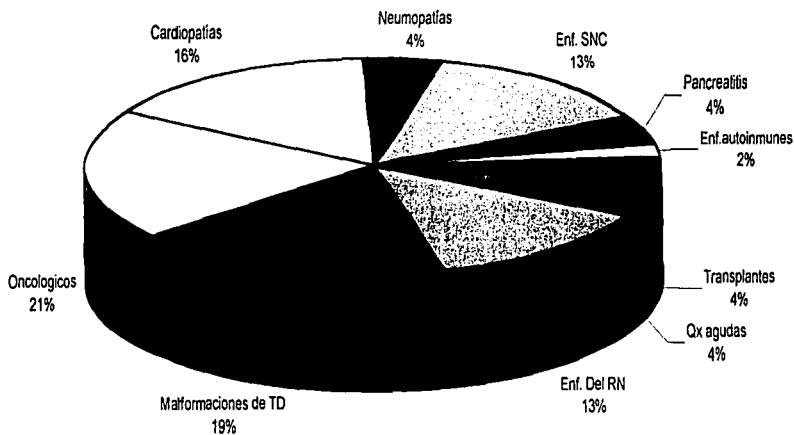
25

GRAFICO NO. 5: ENFERMEDADES DE BASE DE PACIENTES INFECTADOS POR STAPH. AUREUS



TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

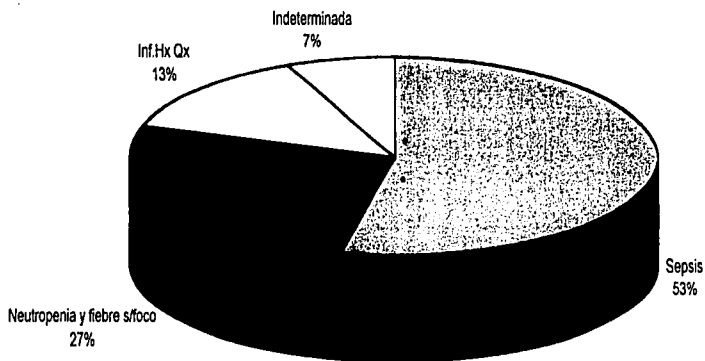
GRAFICA No. 6: ENFERMEDADES DE BASE DE LOS PACIENTES INFECTADOS CON STAPH. COAGULASA NEGATIVA



TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

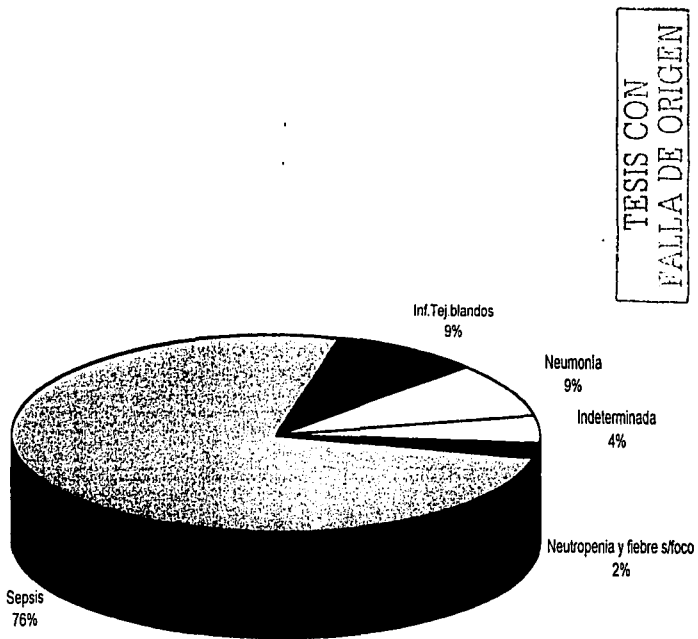
27

GRAFICA No.7. ENFERMEDADES INFECCIOSAS ASOCIADAS A STAPH. AUREUS



TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

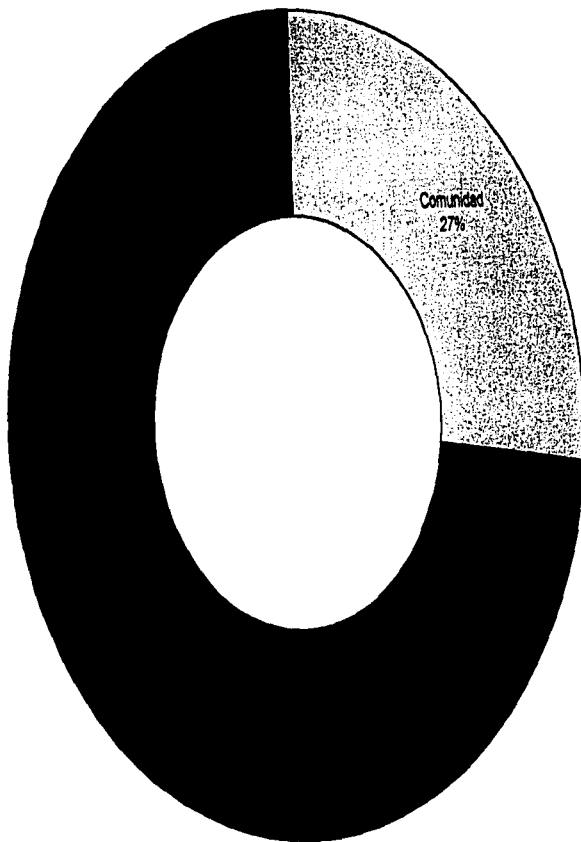
GRAFICO No.8. ENFERMEDADES INFECCIOSAS ASOCIADAS A STAPH. COAGULASA NEGATIVA



TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

ESTA TESIS NO SALE
DE LA BIBLIOTECA

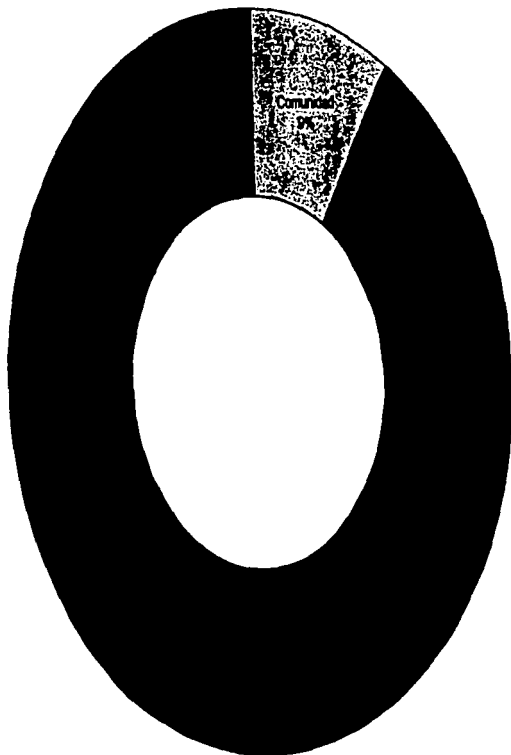
GRAFICA No.9. FORMA DE ADQUISICION DE INFECCION STAPH. AUREUS



TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

□ Comunida
■ Nosocomi

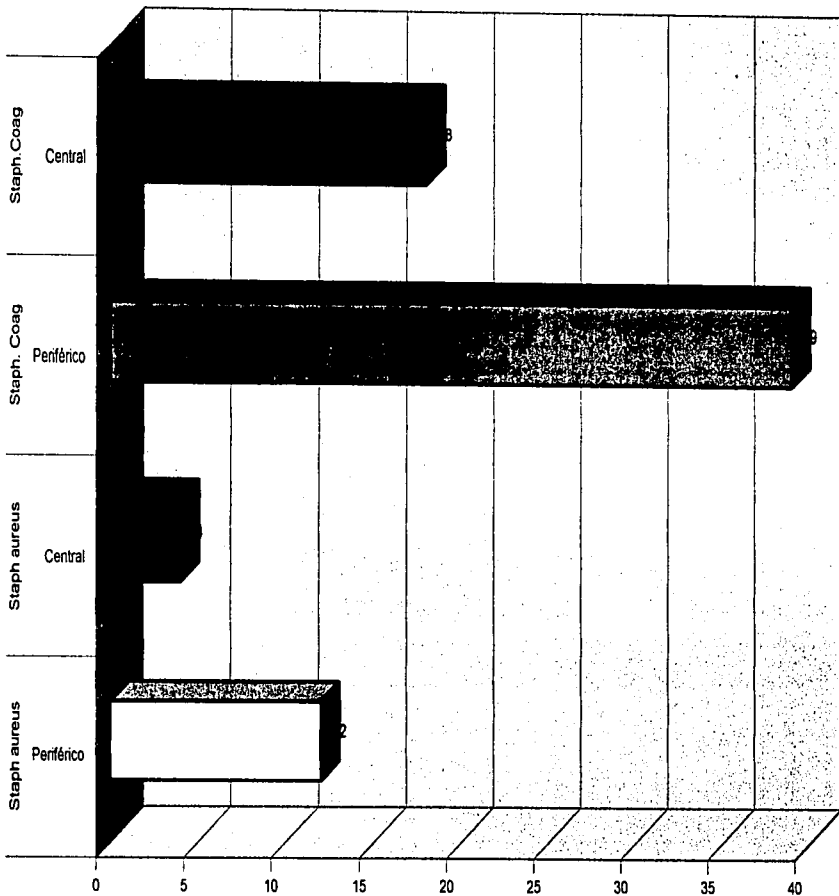
GRAFICA No. 10: FORMA DE ADQUISICION DE INFECCIONES POR STAPH. COAGULASA NEGATIVA



□ Comunitaria
■ Nosocomi

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

GRAFICA No. HEMOCULTIVOS POSITIVOS



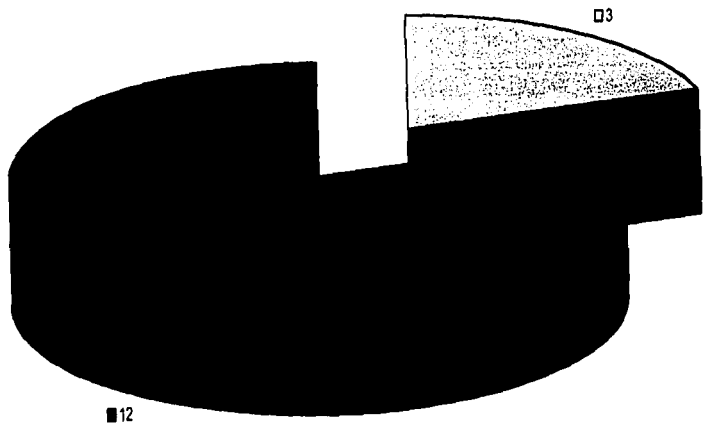
- Staph. Coag Central
- ▤ Staph. Coag Periférico
- Staph aureus Central
- ▤ Staph aureus Periférico

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

32

GRAFICA No. 12: COMPLICACIONES DE INFECCIONES POR STAPH. AUREUS

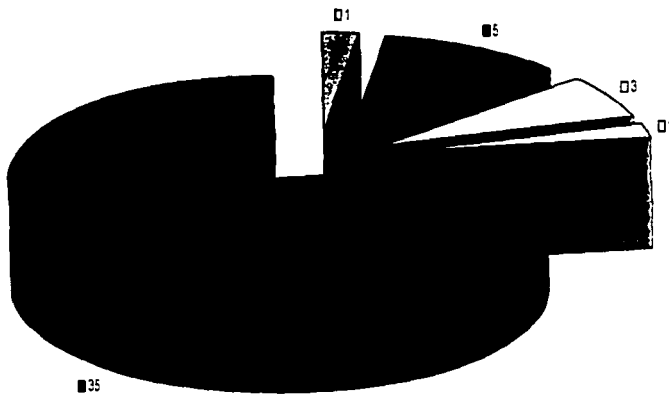
TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



33

Choque séptico Ninguna

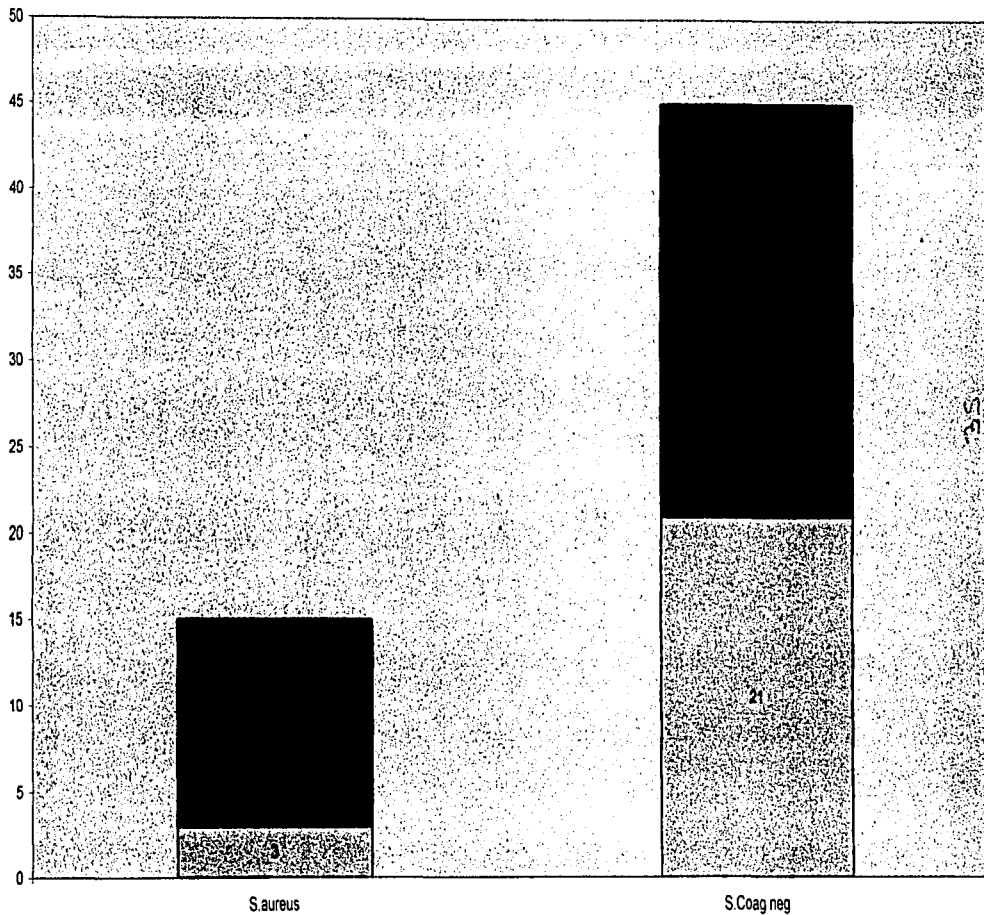
GRAFICA No. 13: COMPLICACIONES DE INFECCIONES POR STAPH. COAGULASA NEGATIVA



■ Trombo séptico ■ Choque séptico □ Defuncion □ Neuronfeccion ■ Ninguna

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

GRAFICA No.14. NECESIDAD DE CAMBIO DE ANTIBIOTICOS

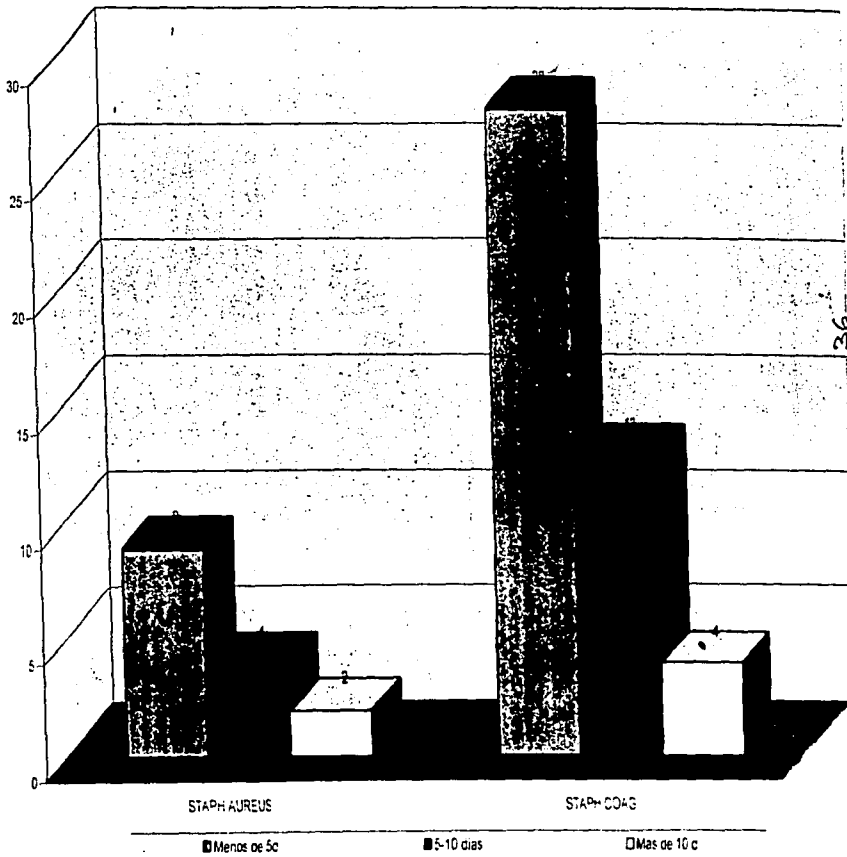


TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

35

SI NO

GRAFICA No 15. RESPUESTA A TRATAMIENTO EN DIAS DE DESAPARICION DE LA FIEBRE



36

Bibliografía.

- 1.-Coello, R, Jiménez J, García, M, et al: Prospective study of infection, colonization, and carriage of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in an outbreak affecting 990 patients. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect Dis.* 13:74-81, 1994.
- 2.-Cox, R.A, Conquest C, Mallaghan C, et al: A mayor outbreak of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* caused by a new phage-type. *J.Hosp Infect* 14:303-312, 1995.
- 3.-Huebner, J., Pier, G. B. Maslow, J.N, et al: Endemic nosocomial transmisión of *Staphylococcus epidermidis* bacteremia isolates in a neonatal intensive care unit over 10 years. *J. Infect Dis* 169:526-531, 1994.
- 4.-Leung D. Y., Meissner H., Fulton D.R, et al: Toxic syndrome toxin-secreting *Staphylococcus aureus* in Kawasaki syndrome. *Lancet* 342:: 1385-1388, 1993.
- 5.-Overturf, G.D, Sheerman, M.P., Scheifele, D.W, et al: Neonatal necrotizing enterocolitis associated with delta toxin-producing methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Pediat Infect Dis J:* 9.88-91, 1990.
- 6.-Mazur J.M, Ross, G, Cumings, R.J, et al: Usefulness of magnetic resonance imaging for the diagnosis of acute musculoesekeletal infections in children. *J. Pediatr Orthop.* 15:144-147, 1995.
- 7.-Daher H.A, and Berkowitz, F.E: Infective endocarditis in neonates. *Clin, Pediatr.* 34: 198-206, 1995.
- 8.-Hershov, R.C, Khayr W.F and Smith N.L: A comparison of clinical virulence of nosocomially acquired methicillin-resistant and methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus* infections in a university hospital. *Infect Control Hosp. Epidemiology* 13: 587-593, 1992
- 9.-Givner, L.B, and Kaplan S.L: Meningitis due to *Staphylococcus aureus* in children. *Clin. Infect Dis* 16:766-771, 1993.
- 10.-Gutman, L.T., Idriss Z.H., Gehlbach, S et al: Neonatal staphylococcal enterocolitis: association with indwelling feedings catheters and *S. aureus* colonization. *J. Pediatr,* 88: 836-839, 1976

- 11.-Hnil, S.L: Coagulase-negative staphylococcal infections in neonates. *Pediatr. Infect Dis* 10:51-57, 1991.
- 12.-Malin J.E, Carrick, G.F, Telford, D,Rv et al: Staphylococcal toxins and sudden infant death syndrome. *J.Clin Pathol* 45:716-721, 1992.
- 13.-Ukhila-Knhillo, L, Kallio, M.J, Eskola, J, et al: serum-C-reactive protein, erythrocyte sedimentation rate, and white blood cell count in acute haematogenous osteomyelitis of children. *Pediatrics* 93:55-62, 1994.
- 14.-Archer, G.L, and Climo M.W: Antimicrobial susceptibility of coagulase-negative staphylococci. *Antimicrob Agent Chemother*: 14: 2231-2237, 1994.
- 15.-Mirro J, Jr, Rnop, B,N., Stokes, D.C, et al: a prospective study of Hickman/Broviac catheters and implantable ports in pediatric oncology patients. *J.Clin Oncol.* 7:214-222, 1989.
- 16.-Tan, T.Q, Musser, J.M, Shulman R.J, et al[molecular epidemiology of coagulase-negative staphylococcus blood isolated from neonates with persistent bacteremia and children with central venous catheter infection. *J.Infec. Dis*, 169: 1393-1397, 1994.
- 17.-Shiro, H, Muller E, gutierrez N et al: Potentiation of Staphylococcus epidermidis catheter-related bacteremia by lipid-infusion. *J. Infct Dis* 171: 220-224, 1995.
- 18.-Felgin, Cherry. *Textbook of Pediatric Infectious Disease* edition 4, 1998. Volumen 1
- 19.-Report of the Committee on infectious disease. 2000 Red Book. 25th edition.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN