



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
FACULTAD DE MEDICINA

HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ

FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS A MORBIMORTALIDAD EN
LAS BACTERIEMIAS POR *STAPHYLOCOCCUS AUREUS* DEL
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ DURANTE
EL PERÍODO 2012-2016

T E S I S

PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN:

INFECTOLOGÍA

P R E S E N T A

DR. CARLOS LOZANO RAMOS



DIRECTOR DE TESIS: DR. RODOLFO NORBERTO JIMÉNEZ
JUÁREZ

Ciudad de México, Febrero 2018



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.

HOJA DE FIRMAS



DRA. REBECA GÓMEZ CHICO VELASCO
Directora de Enseñanza y Desarrollo Académico
Hospital Infantil de México Federico Gómez

A handwritten signature in black ink, appearing to read "Rodolfo Jiménez Juárez", is written over a horizontal line.

DR. RODOLFO NORBERTO JIMÉNEZ JUÁREZ
Jefe del Servicio de Infectología Pediátrica
Hospital Infantil de México Federico Gómez

A *Sindy*, mi esposa, que siempre ha estado ahí para mí y que, sin ella, en realidad no sería quien soy ahora, te amo.

A mis padres, *Carlos y Guadalupe*, por apoyarme y darme el ejemplo de la perseverancia, el cual seguiré profesando.

A mis hermanos *Jesús y Alejandra*, por todas las cosas que hemos pasado juntos, en su gran mayoría risas, siempre los tengo presentes.

ÍNDICE

DEDICATORIAS.....	3
RESUMEN.....	5
INTRODUCCIÓN.....	6
ANTECEDENTES Y MARCO TEÓRICO.....	7
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	26
PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.....	27
JUSTIFICACIÓN.....	27
OBJETIVOS.....	28
HIPOTESIS.....	28
MATERIAL Y MÉTODOS.....	29
DISEÑO DEL ESTUDIO.....	29
UNIVERSO DEL ESTUDIO.....	29
POBLACIÓN OBJETIVO.....	29
CRITERIOS DE INCLUSIÓN.....	29
CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.....	29
PERÍODO DE ESTUDIO.....	29
MUESTRA DEL ESTUDIO.....	29
DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO.....	30
RECURSOS	31
CONSIDERACIONES ÉTICAS.....	32
PLAN DE ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	33
DESCRIPCIÓN DE LAS VARIABLES.....	34
RESULTADOS FINALES.....	40
DISCUSION.....	48
CONCLUSION.....	53
LIMITACIÓN DEL ESTUDIO.....	54
CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES.....	55
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	56
ANEXOS.....	62

RESUMEN

Antecedentes: El aumento de infecciones por *Staphylococcus aureus* constituye un problema de salud pública ya que su sensibilidad antibiótica se ha visto reducida con el paso del tiempo, además de asociarse a mayor morbimortalidad tanto en pacientes sanos como en aquellos con enfermedades concomitantes.

Métodos: Se realizó un estudio retrospectivo, observacional y descriptivo de las bacteriemias por *S. aureus* en el Hospital Infantil de México Federico Gómez de enero del 2012 a diciembre del 2016, se identificaron las características demográficas, las comorbilidades de los pacientes y factores de riesgo asociados.

Resultados: Se analizaron 149 pacientes con bacteriemia por *S. aureus* de los cuales 47.7% eran mujeres y 52.3% hombres; dentro de los factores de riesgo no modificables se encuentra la presencia de comorbilidades, las principales fueron cáncer (20.1%), enfermedad renal crónica en manejo sustitutivo con hemodiálisis (20.8%), patologías gastrointestinales importantes tal como atresia de vías biliares (17.45%) y cardiovasculares (8%); en cuanto a los factores modificables, el uso catéter venoso central (63.7%) jugó un papel trascendental en el desarrollo de bacteriemia y complicaciones. Se documentaron complicaciones en el 24% de los pacientes que cursaban con bacteriemia por *S. aureus* resistente a oxacilina y 10% en las sensibles, siendo esto explicado por el inicio temprano del tratamiento antiestafilococcico. Se reportaron 6 defunciones (4%), 4 fueron asociadas a servicios de salud y secundarias a *S. aureus* resistente a oxacilina, todas presentaron como complicación falla orgánica múltiple y solo en 1 hubo retraso en el inicio del tratamiento.

Conclusión: El conocer los principales factores asociados a morbimortalidad permite la identificación temprana de pacientes en riesgo, para así iniciar su manejo de manera oportuna y dirigida; además de reforzar los programas de vigilancia y estrategias epidemiológicas que permitan evitar la aparición de brotes.

INTRODUCCIÓN

La infección por *S. aureus* es causante de enfermedad grave, tanto en pacientes hospitalizados, así como en los no hospitalizados, por la alta morbilidad y mortalidad, sobre todo en aquellos pacientes que presentan factores de riesgo como enfermedades malignas, inmunodeficiencias, así como otras enfermedades crónicas.

El aumento de infecciones por *Staphylococcus aureus* resistente a oxacilina constituye un problema de salud pública y se asocia a mayor morbimortalidad, días de hospitalización y costo. En Estados Unidos de América, Japón y algunas regiones de Europa y de Latinoamérica hasta un 40% de los aislamientos por *S. aureus* son resistentes a oxacilina. En áreas de los Estados Unidos la mayor parte de los aislamientos son adquiridos en la comunidad, mientras que en Latinoamérica esta proporción varía entre 20 a 70%.

Uno de los principales problemas asociados con estas enfermedades es la aparición de resistencia a los antibióticos de uso común, debido principalmente a su abuso e inadecuada utilización, generando microorganismos multirresistentes, importantes repercusiones tanto en los pacientes como en los sistemas de salud, así como aparición de brotes epidémicos.

En el manejo de la infección por *S. aureus*, se deben identificar los factores de riesgo predisponentes de los pacientes, realizar un diagnóstico temprano y oportuno para instaurar un tratamiento temprano, para evitar o en la medida de lo posible disminuir complicaciones y secuelas en el paciente.

ANTECEDENTES Y MARCO TEÓRICO

Desde su descubrimiento por el médico Alexander Ogston en 1880, *Staphylococcus aureus* es considerado un patógeno con gran potencial para causar múltiples infecciones en el humano y los animales.¹ Es un microorganismo oportunista muy eficaz que posee una capacidad extraordinaria para adaptarse a una gran variedad de ambientes y coloniza frecuentemente la piel y las mucosas (hasta el 30% de la población humana sana)². El impacto que las cepas de *S. aureus* pueden tener sobre la salud es secundario a la resistencia que presentan a múltiples antibióticos, sobre todo a la meticilina¹, causando desde infecciones cutáneas relativamente benignas, como foliculitis y furunculosis, hasta erisipela, abscesos profundos, osteomielitis, neumonía, endocarditis, e incluso potencialmente mortales como sepsis y síndrome de choque tóxico².

Al inicio de la década de los 40 la mayoría de las infecciones secundarias a *S. aureus* eran susceptibles a la penicilina, sin embargo, 4 años más tarde comenzaron a aparecer reportes de *S. aureus* resistente secundario al desarrollo de una enzima, la penicilinasa. Estas cepas quedaron confinadas inicialmente al medio hospitalario, pero emergieron a la comunidad cuando la tasa de aislamiento excedió el 40-50%; posteriormente, a inicios de los años 60 comenzaron a reportarse casos de *S. aureus* resistente a meticilina, estimándose en los Estados Unidos en las Unidades de Cuidados Intensivos para 1999 una tasa de aislamiento que excedía el 50%³.

Las infecciones por *S. aureus* resistente a meticilina adquiridas en la comunidad (SARM-AC) se han reportado cada vez con más frecuencia, siendo estas cepas distintas a las relacionadas con infecciones nosocomiales³, recayendo la importancia de ambas entidades en que debido al comportamiento descrito en los hospitales (incremento de resistencia de 2 a 64% en los últimos 30 años secundario al abuso e inadecuada utilización de antibióticos¹) la diseminación puede llevarse a cabo eficientemente y convertirse en un problema grave de salud pública en este siglo⁴ por la aparición brotes epidémicos, elevación en la morbimortalidad y en los costos¹.

Epidemiología

En las últimas dos décadas la razón de bacteriemias por Gram positivos con respecto a los Gram negativos ha incrementado, relacionado principalmente con el aumento en el número de infecciones estafilocócicas, tanto a nivel comunitario como nosocomial; ocupando un lugar significativo las infecciones causadas por *Staphylococcus aureus* meticilino resistente (SAMR)⁶.

Las bacteriemias por SAMR ocurren clásicamente en individuos con factores relacionados a los servicios de salud (cirugía previa, hospitalización, cateterismo endovenoso, usuario de diálisis, etc.). Sin embargo, desde los 90s se empezaron a describir infecciones por SAMR en grupos de personas sin los factores clásicos previamente mencionados empezándose a reconocer como infecciones de SAMR adquiridos en la comunidad¹⁵.

S. aureus meticilino resistente ha sido endémico en la mayoría de los hospitales de los Estados Unidos desde la década de 1980, que representan más del 60% de las infecciones nosocomiales asociadas a *S. aureus* en unidades de cuidados intensivos reportados a los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC)⁸.

En Japón y algunas regiones de Europa hasta un 40% de los aislamientos totales de *S. aureus* son resistentes a meticilina adquiridos en la comunidad (SAMR-Ac), mientras que en áreas de los Estados Unidos y la mayor parte de Latinoamérica esta proporción varía entre 20 a 70%⁷.

En México según un informe documental en extenso del año 2011 de la Secretaría de Salud, *S. aureus* es el segundo patógeno más frecuentemente aislado en muestras de pacientes que cursaron con infecciones intrahospitalarias³², sin embargo, no se tiene un registro del número de infecciones graves ni del desenlace de las infecciones por SARM hospitalario o de adquisición en la comunidad. Los reportes de infecciones por SARM-AC en niños se limitan a series de casos o estudios en portadores⁴.

Velázquez y sus colaboradores investigaron la presencia de portadores de SARM en 2,345 niños de guarderías del norte y sur de México. En 10% encontraron colonización de *S. aureus* no resistente a meticilina y en 0.93% de SARM. La resistencia a la eritromicina, clindamicina, trimetoprim/sulfametoxazol, gentamicina y ciprofloxacina fue de 72, 32, 22.7, 18.1 y 4.5%, respectivamente²².

En una revisión publicada recientemente se puede notar que en México hay una mayor frecuencia de la clona Nueva York/Japón. Sin embargo, en la mayoría de los reportes solamente existe información de los aislamientos en hospitales y se señala muy poco el verdadero impacto que tienen estas entidades patológicas sobre la salud de los niños mexicanos⁴.

Características Microbiológicas y Medios de Aislamiento

Los miembros del género *Staphylococcus* son cocos Gram positivos (0,5-1,5 mm de diámetro) que aparecen de manera aislada o bien formando parejas, tétradas, cadenas cortas o grupos irregulares con configuración en racimos. Ogston introdujo el nombre de *Staphylococcus*, del griego *staphyle* que significa racimo de uvas¹.

Son bacterias inmóviles que no forman esporas y generalmente presentan positividad para catalasa, además de que a menudo carecen de cápsula o muestran una cápsula incompleta. La mayor parte de las especies son anaerobias facultativas².

El género *Staphylococcus* contiene hasta 32 grupos taxonómicos, 17 de los cuales se encuentran en el ser humano, siendo las especies más virulentas *S. aureus* y *S. lugdunensis* en el ser humano⁸.

S. aureus crece bien en medios de cultivos no selectivos, como el agar sangre, agar chocolate, cerebro corazón infusión agar (BHI, por sus siglas en inglés) y medios líquidos para hemocultivo donde se recupera fácilmente¹.

En los medios de cultivo tradicionales, *S. aureus*, crece después de incubarse durante 18-24 horas, formando colonias de 1 a 4 mm de diámetro, las cuales se observan lisas, elevadas, brillantes y de bordes enteros, presentan consistencia cremosa y pigmentación que va del amarillo a dorado debido a la producción de carotenoides, siendo esto uno de los factores de virulencia del microorganismo, la mayoría de las cepas producen β -hemólisis o hemólisis total alrededor de las colonias cuando se cultivan en agar sangre⁵; se diferencia de las demás especies por producir coagulasa que se manifiesta por su capacidad para coagular el plasma, es resistente al calor, a la desecación y puede crecer en medios con grandes cantidades de NaCl (7.5%)¹.

El medio recomendable y usado por la mayoría de los laboratorios es el agar sal manitol o medio de Chapman por su elevado contenido de sal que inhibe el crecimiento de la mayoría de las bacterias Gram negativas. Este medio permite realizar la identificación presuntiva de *S. aureus* por la pigmentación amarilla característica de *S. aureus*; debido a que esta bacteria fermenta el manitol se genera un cambio de color en el medio que vira de rojo pálido a amarillo¹.

La incubación prolongada es un factor importante para detectar la presencia de colonias pequeñas, cuyo tamaño es 10 veces menor a las cepas originales de *S. aureus* que desarrollan en medios de agar sangre; son colonias que no producen pigmentación, no son hemolíticas, además para su crecimiento requieren de mayor tiempo de incubación, de 2 a 3 días, son difíciles de distinguir y por lo general se descartan erróneamente como contaminantes; esto se debe a mutaciones en la cadena respiratoria y posiblemente a otro tipo de mutaciones que son desconocidas².

Patogenia

El desarrollo de la genómica y la disponibilidad que se tiene de la secuencia completa de nucleótidos del genoma de *S. aureus*, ha ayudado a entender mejor su patogénesis¹.

La capacidad patógena de una determinada cepa de *S. aureus* es un efecto combinado de factores extracelulares y toxinas junto con las propiedades invasivas de la cepa²³; está extremadamente bien equipado en lo que se refiere a factores de superficie y proteínas segregadas que actúan como mediadoras de la colonización y la aparición de enfermedades en el huésped; además de estas características, este microorganismo cuenta con sistemas reguladores que perciben las condiciones ambientales y que responden a ellas mediante el ajuste fino de la expresión de determinantes metabólicos y de virulencia concretos².

S. aureus contiene un DNA exógeno, móvil, constituido por secuencias de inserción, transposones, bacteriófagos e islas de patogenicidad, que contienen determinantes específicos, la presencia de estos elementos móviles confirma la capacidad que tiene para intercambiar genes por transferencia horizontal, tanto con los del mismo género como con otros géneros. El intercambio de los genes es la clave de *S. aureus* en la evolución, la peculiar plasticidad genética es una explicación del éxito para colonizar como para el desarrollo de enfermedades en el humano¹.

Hay al menos tres grandes familias de elementos reguladores que interactúan para el ajuste de la expresión genética a las condiciones ambientales específicas: en primer lugar, sistemas reguladores de dos componentes, de los cuales *agr* es el modelo; en segundo lugar, proteínas de unión al ADN representadas principalmente por la familia Sar de proteínas, y, en tercer lugar, ARN reguladores de tamaño pequeño².

El modelo intuitivo fundamentado en *agr* indica que las bacterias dispersas y en fase de crecimiento producen principalmente adhesinas, favoreciendo la colonización tisular, mientras que los microorganismos ya instalados que forman poblaciones densas pasan a producir enzimas y toxinas hidrolíticas con el objetivo de alimentarse y de soslayar las defensas del huésped².

Factores de virulencia

- ***Biopelícula***

La producción de la biopelícula (biofilm) se describió por primera vez en *Staphylococcus coagulasa* negativo, y está implicada en la colonización y persistencia de la bacteria en catéteres, prótesis y sondas¹ y posiblemente, la producción de esta pueda ser un modo ancestral de colonización utilizado especialmente por bacterias escasamente patogénicas²³.

Es una trama extracelular de polisacáridos y proteínas que hace que las comunidades bacterianas queden incluidas en una especie de estructura mecánicamente cohesiva².

Las bacterias que permanecen atrapadas en la biopelícula están en fase latente y así, son fenotípicamente tolerantes a la destrucción inducida por los antibióticos; la formación de esta evoluciona en dos fases, comenzando con la adherencia inespecífica de células individuales a los materiales y continuando con el crecimiento y la formación de la propia biopelícula².

- ***Cápsula***

La cápsula, de naturaleza polisacárida, denominada *slime* o cápsula mucoide, facilita la adherencia de las bacterias a diversas células, además de incrementar el desarrollo de la biopelícula y tener capacidad antifagocitaria¹; más del 90% de las cepas clínicas de *S. aureus* la elabora, entre las cuales se han definido 11 serotipos², siendo los serotipos 5 y 8 responsables del 75% de las infecciones clínicas, sin embargo, estudios en SAMR causantes de infecciones adquiridas en la comunidad, principalmente cepa USA300, han demostrado que esta no presenta capsula, por lo que su verdadera contribución en la virulencia aún se encuentra en duda⁵.

- ***Peptidoglucano***

El peptidoglucano es el componente básico de la pared celular, tanto de bacterias Gram positivas como de las Gram negativas; está compuesto por cadenas de ácido-N-acetilmurámico y ácido N-acetilglucosamina y de subunidades de disacáridos. En *S. aureus*, representa la mitad del peso seco de

la pared celular, le confiere resistencia y tolerancia osmótica, además, tiene importantes propiedades biológicas: presenta actividad endotóxica, desencadena la producción de interleucina-1 (IL-1) por monocitos, estimula la quimiotaxis y la agregación de los leucocitos, activa el complemento e induce la producción de anticuerpos opsonizantes².

- **Proteína A**

La proteína A estafilocócica, un componente principal de la pared celular de los estafilococos coagulasa positivos, se une a la porción Fc de la inmunoglobulina G (IgG), de forma inespecífica; también se ha encontrado que la proteína A se une a las plaquetas a través de la proteína celular gC1qr, así como al factor de von Willebrand, los cuales pueden ser importantes en la patogénesis de las infecciones endovasculares causadas por *S. aureus*⁵.

Parker y Prince revisaron las interacciones complejas de la proteína A, así como otros factores de virulencia y el huésped en la patogénesis de la neumonía por *S. aureus*, encontrando que esta proteína de superficie desempeña un papel central en la patogénesis de esta enfermedad ya que el receptor para el factor de necrosis tumoral α , TNFR1, es también receptor de la proteína A, convirtiéndola en un factor proinflamatorio estafilocócico principal en el pulmón⁵.

- **Coagulasa**

La coagulasa es una proteína que se presenta en dos formas: como factor de agregación o coagulasa ligada (*clumping factor*) y la coagulasa libre. La coagulasa ligada es capaz de convertir directamente sin intervención de factores plasmáticos el fibrinógeno en fibrina, produciendo la coagulación del plasma¹, además de depositar fibrina en la superficie de los estafilococos, alterando su ingestión por las células fagocíticas y su destrucción dentro de tales células⁵.

Existe una fuerte correlación entre la producción de coagulasa y la virulencia de la cepa; es usada como marcador de virulencia, ya que permite diferenciar los estafilococos coagulasa positivo (*S. aureus*) de los negativos (*S. epidermidis*)²³.

- **Catalasa y hialuronidasa**

La catalasa es una enzima que degrada el peróxido de hidrógeno dándole protección al microorganismo contra la fagocitosis, mientras que la hialuronidasa degrada el ácido hialurónico de la matriz del tejido conjuntivo facilitando la diseminación de la infección¹.

- **Penicilinasa**

La penicilinasa actualmente es producida por casi todas las cepas de *S. aureus*. Es una β -lactamasa que inactiva la penicilina hidrolizando el anillo β -lactámico¹.

- **Otras enzimas**

La mayoría de las cepas de *S. aureus*, además sintetizan otras enzimas como lipasas, nucleasas y proteasas, las cuales destruyen los tejidos del hospedero, enzimas que hidrolizan los ácidos nucleicos y estafiloquinasas⁵.

- **Hemolisinas**

S. aureus produce un mínimo de cuatro hemolisinas, toxinas denominadas α , β , γ y δ ⁵.

La α -hemolisina es considerada el prototipo de las citotoxinas formadora de poros, es citolítica para un gran número de células como monocitos, eritrocitos, linfocitos, plaquetas y células endoteliales, además intervienen en el desarrollo de edema y daño tisular como consecuencia del cambio de permeabilidad en las células endoteliales con los subsecuentes cambios en el balance iónico. Esta toxina es dermonecrótica y neurotóxica⁵.

La β -hemolisina tiene actividad de fosfolipasa C, es específica para la esfingomielina y lisofosfatidilcolina, su función no se conoce muy bien, sin embargo, se cree que le da selectividad a la bacteria².

La γ -hemolisina afecta neutrófilos, macrófagos y eritrocitos, proinflamatoria, mecanismo de acción no establecido².

Se ha propuesto que la γ -hemolisina actúa como surfactante disgregando las membranas celulares; es letal en animales de laboratorio a concentraciones elevadas¹.

- ***Leucocidina de Pantón-Valentine***

La toxina Pantón-Valentine (PVL, por sus siglas en inglés) es una leucocidina formadora de poros, presente en un 5% de los aislamientos clínicos de *S. aureus*¹, y a diferencia de las otras hemolisinas la PVL está codificada por un fago móvil (f-SLT) el cual puede transferir la toxina PVL a otras cepas⁵.

El *S. aureus* productor de leucocidina de Pantón-Valentine se asocia a infecciones de la piel y tejidos blandos así como a neumonía hemorrágica grave en niños y adultos jóvenes, mas no en otras infecciones como osteomielitis, sepsis y endocarditis. La razón por la que afecta preferencialmente a pacientes jóvenes no se ha definido, pero podría estar asociada a un entorno tolerante relacionado con la edad o bien a una ventana inmunológica².

- ***Toxinas exfoliativas***

Se han identificado dos serotipos: A y B (ETA y ETB); la toxina exfoliativa A es termoestable, se codifica por un fago, mientras que la toxina B es termolábil y es codificada por plásmidos¹.

Estas toxinas son proteasas de serina con especificidad para glutamato y cuya diana molecular es la desmogleína-1 (Dsg1), glucoproteína desmosómica transmembrana que mantiene la adhesión entre los queratinocitos y que solo existe a nivel del estrato granuloso de la epidermis (no afecta mucosas)².

Actúan destruyendo los desmosomas del estrato granuloso, sin producir citólisis por lo que en la capa de la epidermis afectada no se encuentran leucocitos ni estafilococos⁵.

- **Superantígenos**

Los superantígenos (SAg) son proteínas que no activan el sistema inmunitario a través del contacto normal entre las células presentadoras de antígenos y los linfocitos T, son toxinas pirógenas, siendo las más representativas la toxina 1 del síndrome del shock tóxico (TSST-1) y las enterotoxinas estafilocócicas (ETE)².

Las enterotoxinas estafilocócicas son producidas de 30 a 50% de las cepas de *S. aureus*, de las que se han descrito 15 diferentes enterotoxinas estafilocócicas, siendo el serotipo A el más frecuente. Son termoestables y resistentes a las enzimas digestivas del huésped, además de ser responsables de intoxicaciones y cuadros de enterocolitis; poseen características inmunomoduladoras propias de los superantígenos¹.

Resistencia y tolerancia antimicrobiana

La tolerancia puede definirse como la capacidad de las bacterias para sobrevivir pero no crecer, es decir por una ausencia de disminución significativa del número de bacterias por las concentraciones conseguidas tras una dosis normalmente letal de un determinado antibiótico; la resistencia se refiere a la condición biológica caracterizada por la capacidad natural o adquirida, por parte de una bacteria, de permanecer refractaria a los efectos bactericidas o bacteriostáticos de un antibiótico mientras que la heterorresistencia a las subpoblaciones resistentes, dentro de la población bacteriana total de la cepa, seleccionables por el tratamiento³³.

S. aureus ha desarrollado resistencia a los inhibidores de la pared celular (β -lactámicos y glucopéptidos), inhibidores ribosómicos (macrólidos, lincosamida, estreptogramina B -MLEB-, aminoglucósidos, tetraciclinas, ácido fusídico y las nuevas oxazolidinonas), el inhibidor de la ARN polimerasa (rifampicina), bloqueadores de la girasa del ADN (quinolonas), el antimetabolito trimetoprim/sulfametoxazol, y los nuevos lipopéptidos y lipoglucopeptidos².

- ***SARM adquirido en la comunidad (SARM-Ac)***

Los patrones de susceptibilidad a los antimicrobianos de estas cepas difieren de los de las cepas SARM asociadas al cuidado de la salud. Aunque el SARM-Ac es resistente a todos los agentes antimicrobianos β -lactámicos excepto la ceftarolina, típicamente son susceptibles a múltiples otros agentes antimicrobianos, incluyendo trimetoprim-sulfametoxazol, gentamicina y doxiciclina, siendo variable la susceptibilidad a la clindamicina²; en los Estados Unidos se han reportado cepas de SARM-Ac con resistencia intrínseca o inducible a la clindamicina hasta en el 20%⁶⁻⁸.

Se ha descrito que las infecciones por SARM-Ac se producen en entornos donde hay hacinamiento, contacto frecuente de piel a piel, uso piercings, mala higiene personal y uso compartido de ropa, como ocurre entre los equipos atléticos, guarderías, instalaciones correccionales y de entrenamiento militar. Sin embargo, la mayoría de las infecciones por SARM-Ac ocurre en personas sin vínculos directos a esos entornos, incluidos los recién nacidos sanos a término⁸.

- ***SARM asociado a servicios de salud***

Las cepas de SAMR asociadas al cuidado de la salud son resistentes a los agentes antimicrobianos β -lactámicos resistentes a β -lactamasas (BLR) y a las cefalosporinas (excepto a las de cuarta y quinta generación), así como a agentes antimicrobianos de otras clases (multirresistencia)⁸.

USA300 es una cepa altamente virulenta que se ha distribuido en el continente americano y que se ha convertido en la causa más frecuente de infecciones asociadas a la comunidad y de origen comunitario en menos de una década⁵.

Las cepas de SARM asociadas a servicios de salud son difíciles de tratar, ya que usualmente son resistentes a múltiples fármacos y predeciblemente, son susceptibles sólo a la vancomicina, linezolid y agentes no aprobados por la Food and Drugs Administration (FDA) para su uso en niños⁸.

- **SA con resistencia intermedia a vancomicina (SAIV)**

Se han aislado cepas heterogéneas de SARM con susceptibilidad intermedia a la vancomicina (concentración inhibitoria mínima CMI, 8-16µg/mL)¹² en personas que habían recibido tratamiento con este antimicrobiano por infecciones recurrentes por SARM, principalmente usuarios de diálisis².

Las medidas de control recomendadas por los CDC han incluido el uso de métodos apropiados para detectar SAIV, utilizando medidas correctas de control de infecciones y adoptando criterios específicos para asegurar el uso apropiado de la vancomicina. Aunque son raros, se han notificado brotes de SAIV y SAIV-heteroresistente en Francia, España y Japón⁸.

- **SA resistente a vancomicina (SARV)**

En 2002, se identificaron 2 aislamientos de *S. aureus* resistente a la vancomicina (CMI, >32µg/mL)¹² en adultos de 2 estados diferentes de los Estados Unidos. A partir de mayo de 2014, SARV había sido aislado en 13 adultos de 4 estados. Cada uno de estos adultos tenía condiciones médicas subyacentes, un historial de infecciones por SARM y una exposición prolongada a vancomicina. Una preocupación es que la mayoría de los métodos automatizados de prueba de susceptibilidad antimicrobiana comúnmente utilizados en los Estados Unidos no fueron capaces de detectar la resistencia a la vancomicina en estos aislamientos, sin embargo, no se ha reportado la propagación de dichas cepas mas alla de los casos mencionados⁸.

Aspectos clínicos

S. aureus provoca una variedad de infecciones supurativas localizadas e invasivas y 3 síndromes mediados por toxinas: síndrome de choque tóxico, síndrome de piel escaldada e intoxicación alimentaria⁸; causa enfermedad por dos mecanismos, mediante colonización e invasión directa de tejidos con liberación de toxinas, que pueden tener efectos en sitios distantes del foco de infección; la destrucción local del tejido en el sitio de la inoculación es seguida rápidamente por hiperemia y una respuesta inflamatoria vigorosa marcada por la

acumulación de un gran número de leucocitos polimorfonucleares, se forma una pared de fibrina, rodeada por tejidos inflamados que encierran un núcleo central de pus, siendo esto, la lesión característica, absceso, el cual posteriormente presentara necrosis central por licuefacción, a medida que el pus se acumula, puede drenarse hacia la superficie de la piel o hacia los tejidos adyacentes, donde forma los tractos sinusales y abscesos secundarios; se debe tomar en cuenta que las bacterias vivas pueden persistir dentro de estas lesiones durante un período de tiempo considerable y que, además de la extensión local, *S. aureus* puede diseminarse vía hematógena, incluso desde abscesos de tamaño trivial⁵.

Dada la naturaleza omnipresente de los estafilococos, la piel y las heridas, son los puertos habituales de entrada, además la mala higiene personal también predispone al desarrollo de estas infecciones, la piel macerada y húmeda es invadida más fácilmente y contribuye así a la mayor frecuencia de infección estafilocócica en áreas intertriginosas y en climas tropicales²³.

Las infecciones localizadas incluyen celulitis, abscesos cutáneos y de tejidos blandos, pustulosis, impétigo, paroniquia, mastitis, ectima, eritroderma, furúnculos, carbuncos, abscesos periamigdalinos, onfalitis, parotiditis, linfadenitis e infecciones de heridas; también causa infecciones invasivas con bacteriemia asociada con cuerpos extraños, incluyendo catéteres o injertos intravasculares, catéteres peritoneales, derivaciones de líquido cefalorraquídeo, instrumentación espinal o varillas intramedulares, marcapasos y otros dispositivos intracardíacos y articulaciones protésicas⁸.

Las infecciones por *S. aureus* pueden ser fulminantes, normalmente se asocian con focos metastásicos y formación de abscesos, que a menudo requieren drenaje, extracción de cuerpo extraño y terapia antimicrobiana prolongada para lograr la curación, como resultado de esta diseminación hematógena, la bacteriemia puede complicarse con septicemia, osteomielitis, artritis, endocarditis, neumonía, empiema pleural, pericarditis, abscesos musculares o viscerales, tromboflebitis séptica de vasos pequeños y grandes, entre otras⁸.

La neumonía primaria por *S. aureus* también puede ocurrir después de la aspiración de organismos del tracto respiratorio superior y, típicamente, se asocia con ventilación mecánica o infecciones virales en la comunidad⁸.

La meningitis puede ser observada en recién nacidos prematuros, pero por lo demás es rara si no está acompañada por un cuerpo extraño intradérmico o un defecto congénito o adquirido en la duramadre⁸.

Diagnostico

El aislamiento de organismos en cultivos de fluidos corporales, por lo demás estériles, es el método para el diagnóstico definitivo, se debe realizar a la par tinción de Gram ya que al apreciar focos piógenos que muestran cocos Gram positivos en racimos pueden proporcionar evidencia presuntiva de infección por *S. aureus*⁵.

Se sugiere tomar muestras de los tejidos afectados siempre que sea posible, así mismo, se deben obtener por lo menos dos hemocultivos antes de iniciar el tratamiento para todas las infecciones graves, tomando en cuenta que no es necesario esperar a que se presenten picos de fiebre ni tampoco se debe de retrasar la terapia para obtener especímenes, ya que los cultivos de sangre con frecuencia son negativos en la infección estafilocócica grave y considerando siempre que una determinante importante es el sitio de recolección, debido a que durante las bacteriemias asociadas a una línea central, los cultivos sanguíneos cuantitativos del catéter tendrán de 5 a 10 veces más organismos que los cultivos de un vaso sanguíneo periférico; los hemocultivos son positivos en la mayoría de los casos de endocarditis estafilocócica, aproximadamente la mitad de los casos de osteomielitis y artritis séptica y menos de la mitad de los casos de neumonía y abscesos profundos⁸.

Cuando la infección se asocia con un cuerpo extraño, como un catéter o sutura intravenosa, la remoción y el cultivo del cuerpo extraño ayudan a determinar la etiología y la extirpación es casi siempre necesaria para la resolución exitosa de la infección⁵.

Los ensayos moleculares no amplificados, tales como hibridación fluorescente in situ de ácido nucleico peptídico (PNA-FISH) y pruebas de amplificación de ácidos nucleicos, tales como BD GenOhm Staph SR (diagnóstico molecular) y Xpert MRSA / SA BC (Cepheid), están aprobados para la detección e identificación de *S. aureus*, incluyendo SAMR, en hemocultivos positivos⁸.

La prueba de susceptibilidad a los antimicrobianos es el método más fácilmente disponible para la tipificación por una característica fenotípica. Existen varios métodos de tipificación molecular para *S. aureus*, siendo el método principal utilizado actualmente por los CDC es la electroforesis en gel de campo pulsado⁸.

Tratamiento

S. aureus ha desarrollado resistencia prácticamente a la totalidad de las clases de antibióticos que se utilizan en la clínica² secundario al desarrollo de distintos mecanismos de resistencia favorecidos por el uso indiscriminado de antibióticos; la aparición de resistencia a la meticilina en *S. aureus* complica la terapia y es un factor de riesgo independiente de mortalidad en la bacteriemia por este patógeno¹¹.

Las infecciones estafilocócicas tienen una tendencia particular a persistir y reaparecer por lo que el tratamiento exitoso de la infección estafilocócica depende del drenaje adecuado de las colecciones de pus y del uso racional de la terapia con antibióticos⁵.

- **B-Lactámicos**

Los betalactámicos que tienen mayor actividad intrínseca frente a las cepas productoras de betalactamasas son: las penicilinas resistentes a penicilinasas (meticilina, nafcilina y penicilinas isoxazólicas), las asociaciones de una penicilina con un inhibidor de betalactamasas, las cefalosporinas de cuarta generación y los carbapenems³⁸.

- **Vancomicina**

Ha sido el pilar de la terapia parenteral de infecciones por MRSA durante las últimas 4 décadas y continúa teniendo actividad contra más del 98% de cepas aisladas de niños, desafortunadamente, la respuesta a la terapia usando dosis estándar de vancomicina de 40 mg/kg/ día en el tratamiento de las nuevas cepas de SAMR; los datos en adultos sugieren que las concentraciones séricas mínimas de vancomicina en el tratamiento de las infecciones graves deben mantenerse en el rango de 15 a 20 µg/mL⁴³; aunque la evidencia es limitada en pediatría para apoyar estas concentraciones mínimas, la Infectious Diseases Society of America (IDSA) recomienda una dosis inicial de 60 mg/kg por día (15 mg/kg por dosis cada 6 horas) y la consideración de una concentración mínima de 15 a 20 µg/ml en pacientes pediátricos tratados por infecciones graves o invasivas como bacteriemia, endocarditis infecciosa, meningitis, neumonía, infecciones severas de la piel y tejidos blandos y osteomielitis¹⁸⁻²¹.

- **Clindamicina**

Es activa contra aproximadamente 70% a 90% de cepas, con gran variabilidad geográfica. La dosis para las infecciones moderadas a severas es de 30 a 40 mg/kg/día, dividida en 3 dosis, vía oral o intravenosa⁴³.

- **Trimetoprim/sulfametoxazol**

Nuevos datos comparativos prospectivos sobre el tratamiento de las infecciones de la piel y tejidos blandos, en adultos y niños, documentan una eficacia equivalente a la clindamicina, sin embargo, por la falta de información prospectiva y comparativa en bacteriemia, neumonía y osteomielitis no debe usarse rutinariamente para tratar estas infecciones más graves⁴³.

- **Linezolid**

Es otra alternativa razonable, pero se considera bacteriostática y tiene toxicidad hematológica relativamente frecuente en los adultos así como toxicidad neurológica en menor medida, todavía está bajo patente, por lo que el costo es sustancialmente más que clindamicina o vancomicina⁴³.

- **Daptomicina**

Aprobada por la FDA tanto para infecciones locales como invasivas, es un lipopéptido altamente bactericida contra la despolarización de la membrana celular bacteriana y debe considerarse cuando hay fracaso en el tratamiento con otros antibióticos mejor estudiados, sin embargo, aún se están realizando estudios pediátricos para infecciones cutáneas, bacteriemia y osteomielitis⁴³.

Factores de riesgo

S. aureus es causa común de bacteriemia, regularmente el foco inicial se desconoce. Las bacteriemias por *S. aureus* que se presentan en los hospitales se relacionan con el uso de catéteres y otros procedimientos invasivos, mientras que las bacteriemias de la comunidad, el foco que las origina suele ser extravascular (infecciones de piel y de vías respiratorias inferiores como neumonía)²⁷.

Los factores de riesgo que han sido asociados a infecciones por SARM son enfermedades crónicas, exposición a antibióticos, colonización por SARM, infecciones previas por SARM, pacientes prematuros, antecedente de cirugías y hospitalizaciones, realización de deportes de contacto y asistencia a guarderías, aunque múltiples estudios describen infecciones adquiridas en la comunidad en sujetos sin ningún factor de riesgo conocido⁷⁻²⁷⁻²⁹⁻⁴⁴

Complicaciones

La septicemia estafilocócica no tratada se asocia con una alta tasa de mortalidad, las cuales se han reducido drásticamente mediante el tratamiento antibiótico apropiado. El pronóstico también puede estar influenciado por numerosos factores del huésped, incluyendo la nutrición, la competencia inmunológica y la presencia o ausencia de otras enfermedades debilitantes³¹.

Aproximadamente la tercera parte de los pacientes con bacteriemia por *S. aureus* presenta complicaciones metastásicas, especialmente en los casos en los que está implicado algún tipo de prótesis o de catéter implantado. El indicador

más sólido de la complicación clínica es la positividad en el hemocultivo de seguimiento a las 48-96 horas del inicio del tratamiento².

Las infecciones metastásicas y la endocarditis son complicaciones importantes de la bacteriemia. La frecuencia de endocarditis en pacientes con bacteriemia por *S. aureus* oscila en 5 a 20%, según sean los pacientes con bacteriemia hospitalaria o adquirida en la comunidad; afecta sobre todo a la válvula mitral y aórtica, ya sea nativas o protésicas, puede causar además embolismo séptico, abscesos hematógenos cerebrales o viscerales, abscesos miocárdicos y pericarditis purulenta²⁵.

En infecciones musculoesqueléticas, *S. aureus* es una de las bacterias que con mayor frecuencia origina infecciones óseas por diseminación hematógena y por contigüidad. En niños, la osteomielitis hematógena suele afectar la metáfisis de los huesos largos. La osteomielitis crónica por contigüidad es más frecuente y se produce como complicación de cirugía ortopédica y traumatismos; también puede ocasionar infecciones de prótesis articulares, es el principal agente etiológico causante de artritis séptica y de bursitis².

Las neumonías por *S. aureus* son poco frecuentes pero graves, se puede producir por aspiración de secreciones orales o por diseminación hematógena. La neumonía por aspiración de adquisición comunitaria se produce por complicación de cuadros virales, mientras que la nosocomial es más frecuente en pacientes con ventilación mecánica. La complicación más frecuente de la neumonía es el empiema³.

S. aureus puede producir choque séptico mediante la activación del sistema inmunológico y del sistema de coagulación mediado por el peptidoglicano, los ácidos teicoicos y la toxina-alfa³⁶.

Mortalidad

La mortalidad de la BSA en la era pre-antibiótica alcanzaba cifras tan elevadas como el 80%, pero, con la introducción de los antibióticos actualmente se calcula una mortalidad aproximada del 20% en distintas series reportadas en adultos, la

bacteriemia causada por SAMR ha demostrado, en la mayoría de estudios, estar asociada con peor pronóstico en comparación con la secundaria a SASM, además de relacionarse a una mayor tendencia a recurrir y persistir²⁰, sin embargo, la comorbilidad asociada es muy importante a la hora de evaluar el pronóstico en cualquier entidad médica, enfatizándose esta circunstancia en el caso de la sepsis secundaria a infecciones estafilocócicas, en otras palabras, la resistencia a la meticilina no condiciona por sí misma el pronóstico de esta complicación infecciosa⁴².

Impacto de la terapia empírica temprana en la mortalidad

En los lactantes, la efectividad de la terapia antimicrobiana empírica temprana adecuada se ha limitado a pequeños estudios que trataron los efectos de combinaciones antibióticas limitadas, todavía se desconoce el verdadero efecto de esto; en un estudio observacional publicado recientemente en el *Journal Pediatric Infectious Diseases*, se encontró que los lactantes con bacteriemia por SARM manejados con antibiótico empírico temprano adecuado habían disminuido la mortalidad a los 30 días. Esto, a pesar de que los recién nacidos con bacteriemia por *S. aureus* fueron más jóvenes y más agudamente enfermos, no hubo un claro aumento progresivo en la mortalidad con retrasos de 1, 2 o 3 días. Sin embargo, este análisis temporal fue limitado por el bajo número de niños con bacteriemia por SARM que recibieron terapia de vancomicina con retrasos de 2 y 3 días, concluyendo que se necesitan estudios futuros para explorar más completamente los efectos de retrasos particulares (por ejemplo, 2 o 3 días) sobre los resultados clínicos⁴⁴.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Staphylococcus aureus es uno de los patógenos nosocomiales más frecuentes y, a la vez, más preocupantes. Su incidencia en los hospitales aumenta con los años y su sensibilidad a los antibióticos se ha visto reducida con el paso del tiempo. La producción de penicilinasas se conoce desde la década de los años cuarenta del siglo pasado y la descripción de las primeras cepas de *S. aureus* resistente a oxacilina se remonta a 1961, a los pocos meses de introducirse en el mercado este antibiótico.

La alarma causada por los primeros brotes hospitalarios de este patógeno condicionó un interés creciente sobre este microorganismo y un especial interés en las medidas higiénico-sanitarias que permitieran su control.

Las bacteriemias por *S. aureus*, son una causa importante de morbilidad y mortalidad en pacientes pediátricos hospitalizados; la problemática actual a la que nos enfrentamos es la aparición cada vez más frecuente de cepas resistentes a oxacilina e incluso a vancomicina debido, principalmente, al uso indiscriminado de antimicrobianos.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuáles son los factores de riesgo asociados a la morbilidad y mortalidad de los pacientes que cursan con bacteriemia por *S. aureus* del Hospital Infantil de México Federico Gómez?

JUSTIFICACIÓN

Las infecciones nosocomiales son uno de los problemas más importantes en salud pública con gran trascendencia económica y social, por lo que es necesario conocer la epidemiología y el impacto que estas infecciones tienen en el paciente crítico. Además de ser un gran desafío para las instituciones de salud y el personal médico responsable de su atención en las unidades donde se llegan a presentar, son de importancia clínica y epidemiológica debido a que condicionan altas tasas de morbilidad y mortalidad, además de tener un gran incremento en los días de hospitalización y en los costos de atención.

Mediante una amplia revisión de la literatura llevada a cabo para este estudio, encontramos que la mayoría de las investigaciones respecto a bacteriemias por *S. aureus* se han llevado a cabo en adultos, con poca información en la edad pediátrica; dado que el Hospital Infantil de México Federico Gómez atiende diariamente a pacientes con patologías crónicas y/o complejas, el realizar este estudio nos permitirá obtener información valiosa respecto a las bacteriemias por *S. aureus* así como sus diferentes complicaciones y factores de riesgo asociados a un aumento en la morbilidad y mortalidad, tales como infección en el sitio primario (infecciones relacionadas a catéter, endocarditis infecciosa, infecciones pulmonares, infecciones de tejidos blandos, infecciones urinarias, entre otras) y patologías previas del paciente (desnutrición, inmunodeficiencias, patologías oncológicas, cirugías previas). El tener conocimiento de estos elementos previamente citados, contribuirá a mejorar la calidad de atención de los pacientes del Hospital Infantil de México Federico Gómez.

OBJETIVOS

Objetivo General

- Conocer los factores de riesgo asociados al aumento en la morbimortalidad de los pacientes que cursan con bacteriemia secundaria a *S. aureus* del Hospital Infantil de México Federico Gómez durante el período de enero 2012 a diciembre 2016.

Objetivos Específicos

- Conocer la incidencia de bacteriemias por *S. aureus* confirmadas durante el periodo 2012-2016 en el Hospital Infantil de México Federico Gómez.
- Conocer los factores de riesgo asociados al aumento en la morbilidad y mortalidad de las bacteriemias por *S. aureus*.
- Describir las principales complicaciones asociadas a las bacteriemias por *S. aureus*.
- Describir las causas y conocer la tasa de mortalidad de las bacteriemias por *S. aureus*.
- Conocer el patrón de susceptibilidad de las cepas aisladas de *S. aureus*.
- Conocer el tiempo transcurrido, en promedio, desde el diagnóstico de bacteriemia por *S. aureus* hasta la instauración del tratamiento antimicrobiano.
- Determinar el impacto del tiempo de inicio en el tratamiento en la evolución de la bacteriemia por *S. aureus*.
- Conocer el impacto del uso previo de antimicrobianos en el curso de la bacteriemia por *S. aureus*.

HIPOTESIS ALTERNA

Los pacientes con comorbilidades tienen mayor porcentaje de muerte vs aquellos que no los presentan.

HIPOTESIS NULA

Los pacientes con comorbilidades tienen la misma probabilidad de morir vs aquellos que no los presentan.

MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño del estudio

Estudio retrospectivo observacional descriptivo.

Universo del estudio

Pacientes atendidos en el Hospital Infantil de México Federico Gómez.

Población objetivo

Pacientes con diagnóstico de bacteriemia por *Staphylococcus aureus* atendidos en el Hospital Infantil de México Federico Gómez.

Criterios de inclusión

- ✓ Pacientes hospitalizados en el Hospital Infantil de México Federico Gómez de 0 a 17 años y 11 meses con aislamiento clínicamente significativo de *Staphylococcus aureus* en hemocultivo central y/o periférico durante el período de 2012-2016.

Criterios de exclusión

- X Expediente incompleto y/o no disponible.
- X Pacientes que recibieron tratamiento empírico por sospecha de bacteriemia por *Staphylococcus aureus*, pero sin aislamiento del germen en hemocultivo central ni periférico.
- X Pacientes mayores de 18 años al momento del diagnóstico.
- X Aislamientos que se consideraron contaminación, dada la ausencia de marcadores clínicos y de laboratorio que indicaran proceso infeccioso.

Período de estudio

Enero 2012 – Diciembre 2016

Muestra del estudio

Muestreo no probabilístico por conveniencia

DESCRIPCION GENERAL DEL ESTUDIO

Se detectaron los casos de acuerdo a los criterios de inclusión previamente mencionados a partir de la bitácora de cultivos del Servicio de Microbiología y la base de datos de consumo antimicrobiano del Servicio de Infectología del Hospital Infantil de México Federico Gómez, posteriormente, para la obtención de datos se realizó la revisión de los expedientes clínicos y los archivos de la red de información de laboratorio central

Se registró la información requerida en el formato de recolección de datos de acuerdo a las variables especificadas y se realizó el análisis correspondiente para calcular la prevalencia, principales complicaciones, tasa de mortalidad y los factores de riesgo asociados a un aumento de la morbimortalidad de la bacteriemia por *Staphylococcus aureus* en la población del Hospital Infantil de México Federico Gómez.

RECURSOS

Humanos

- Dr. Carlos Lozano Ramos, residente de Infectología Pediátrica, autor de la investigación y encargado de la recolección, estructuración y análisis de datos.
- Dr. Rodolfo Norberto Jiménez Juárez, Jefe del Servicio de Infectología del Hospital Infantil de México Federico Gómez, director de tesis.

Materiales

- Equipo de cómputo con paquete de programas informáticos Office® y SPSS IBM® propiedad del autor de la investigación.
- Papel, bolígrafos.

Financieros

- No se requiere financiamiento para este estudio.

CONSIDERACIONES ÉTICAS

Los aspectos éticos de la presente investigación se han establecido basados en las enmiendas de la Declaración de Helsinki y en los lineamientos y principios generales que el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud publicado en el Diario Oficial de la Federación el 7 de febrero de 1984, dando cumplimiento a los artículos 13 y 14 (fracción I, II, III, IV, V, VII, VIII) del segundo título mencionado, correspondiente a los aspectos éticos de la investigación en seres humanos; así mismo, de acuerdo al artículo 17 de este último título, el presente trabajo se considera una INVESTIGACION SIN RIESGO (Categoría I), pues no se realiza ninguna intervención o modificación intencionada en variables fisiológicas, psicológicas y/o sociales de los pacientes que participan en el estudio, así mismo al ser un estudio observacional y retrospectivo no se requieren cartas de consentimiento informado.

Se conservó la intimidad y confidencialidad de la información personal de los sujetos incluidos en la investigación; esto se realizó al manejar todos los documentos sin incluir el nombre de los involucrados ni otros datos personales, recabando solamente las iniciales del sujeto y el registro de su expediente.

Toda la información obtenida se resguardará en el Departamento de Infectología y solo tendrán acceso los investigadores o las instancias que requieran hacer una auditoría del estudio, como lo son: el Comité de Investigación Ética del Hospital Infantil de México Federico Gómez y/o la Secretaría de Salud de México, con la finalidad de proveer respeto y protección a los derechos individuales de todo aquel que se haya incluido en este estudio.

PLAN DE ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se realizara un análisis exploratorio descriptivo; para las variables cuantitativas se calcularan medidas de tendencia central y para las cualitativas frecuencias y porcentajes de cada una de las asociaciones posibles; para determinar las variables asociadas a un aumento en la morbilidad de la bacteriemia por *Staphylococcus aureus* resistente a oxacilina se llevara a cabo un análisis de regresión logística no condicional, admitiéndose en el estudio las variables que muestren significado estadístico.

Para el análisis se utilizará el paquete estadístico SPSS y para vaciar los resultados (gráficas y tablas) el programa Microsoft Excel®.

DESCRIPCIÓN DE VARIABLES

UNIVERSALES				
VARIABLE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	TIPO DE VARIABLE	ESCALA DE MEDICION
Edad	Tiempo que ha vivido una persona u otro ser vivo contando desde su nacimiento.	Edad del paciente al momento de presentar el evento infeccioso	Escala	Años de vida
Sexo	Características fisiológicas y sexuales con las que nace un individuo.	Género gramatical propio del hombre o la mujer.	Nominal dicotómica	(0) Femenino (1) Masculino
Días de estancia intrahospitalaria	Tiempo en días que permanece un individuo en el hospital	Días de estancia en el hospital, secundario a su proceso infeccioso	Cuantitativa	Días de estancia
Sala de hospitalización	Área específica que cuenta con camas habilitadas para la atención de pacientes durante al menos 24 horas.	Sala del HIMFG donde se realizó la toma de hemocultivo central y/o periférico.	Nominal politómica	(1) Urgencias (2) Oncología (3) Terapia intensiva medica (4) Terapia intensiva quirúrgica (5) Recuperación postoperatoria (6) Cirugía general (7) Cirugía de especialidades (8) Neumología (9) Neurología (10) Reumatología (11) Gastroenterología (12) Cardiología (13) Nefrología (14) Neonatología (15) Endocrinología (16) Medicina Interna (17) Infectologia (18) Pediatría mixta

INDIVIDUALES				
VARIABLE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	TIPO DE VARIABLE	ESCALA DE MEDICION
Comorbilidades	Listado de patologías médico-quirúrgicas, alérgicas, traumáticas y/o transfusionales que ha padecido un paciente.	Cualquier condición médica que se presente por al menos 12 meses e involucre varios órganos y/o sistemas que requieran atención especializada.	Nominal politómica	(0) Ninguna (1) Neurológica y/o neuromuscular (2) Cardiovascular (3) Respiratoria (4) Renal y/o urológica (5) Gastrointestinal (6) Hematológica (7) Metabólica (8) Genéticos (9) Malignidad (10) Neonatal (11) Trasplante (12) Reumatológica y/o inmunológica (13) Otros
Motivo de ingreso hospitalario	Causa o razón que condicione el ingreso a una unidad de salud.	Causa o patología que determinó el ingreso hospitalario.	Nominal politómica	(1) Proceso infeccioso (2) Cirugía programada (3) Quimioterapia (4) Prematurez (5) Otro
Uso de dispositivos externos	Dispositivo utilizado para distribuir o extraer artificialmente fluidos del organismo.	Uso de catéter venoso central	Razón	(1) Si (2) No
Origen de la bacteriemia	Principio, causa o motivo del inicio de algo.	Sitio donde se adquirió la bacteriemia.	Nominal dicotómica	(1) Nosocomial (2) Adquirido en la comunidad
Foco primario de infección	Lugar en el que se encuentra concentrado algún patógeno y desde el cual se propagará o en su defecto producirá enfermedad localizada.	Sitio anatómico y/o artefacto de infección primaria en pacientes con bacteriemia.	Nominal politómica	(1) Neumonía (2) Dispositivo externo (3) Infección de tejidos blandos (4) Osteomielitis (5) Otro (6) No identificado

Sitio de toma de hemocultivo	Sitio de donde, mediante técnica aséptica fue recabada la muestra sanguínea.	Sitio de donde se tomó el hemocultivo.	Nominal politómica	(1) Hemocultivo central (2) Hemocultivo periférico (3) Hemocultivo central y periférico
Tiempo de crecimiento	Periodo determinado durante el que se desarrolla un acontecimiento.	Tiempo, en horas, que transcurrió para el crecimiento de <i>S. aureus</i>	Escala	Tiempo, determinado en horas, que tardó en crecer <i>S. aureus</i>
Resistencia a Penicilina	Refractariedad total o parcial de un microorganismo al efecto de un antibiótico.	Refractariedad total de <i>S. aureus</i> al efecto de las penicilinas.	Razón	(1) Resistente (2) Sensible
Resistencia a TMP/SMX	Refractariedad total o parcial de un microorganismo al efecto de un antibiótico.	Refractariedad total de <i>S. aureus</i> al efecto de TMP/SMX.	Razón	(1) Resistente (2) Sensible
Resistencia a Oxacilina	Refractariedad total o parcial de un microorganismo al efecto de un antibiótico.	Refractariedad total de <i>S. aureus</i> al efecto de Oxacilina.	Razón	(1) Resistente (2) Sensible
Resistencia a Clindamicina	Refractariedad total o parcial de un microorganismo al efecto de un antibiótico.	Refractariedad total de <i>S. aureus</i> al efecto de Clindamicina.	Razón	(1) Resistente (2) Sensible
Resistencia a Eritromicina	Refractariedad total o parcial de un microorganismo al efecto de un antibiótico.	Refractariedad total de <i>S. aureus</i> al efecto de Eritromicina.	Razón	(1) Resistente (2) Sensible

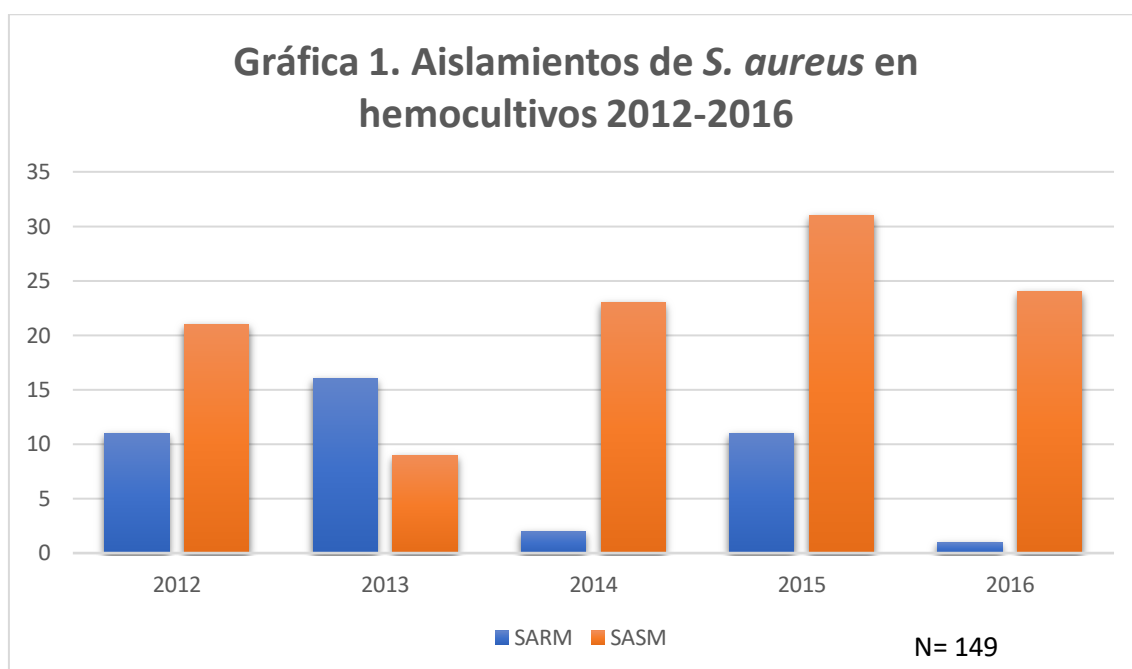
Resistencia inducida a Clindamicina por Eritromicina	Resistencia inducida de un microorganismo al efecto de un antibiótico dado por otro.	Resistencia total de <i>S. aureus</i> a Clindamicina inducida por eritromicina.	Razón	(1) Positivo (2) Negativo
Resistencia a Rifampicina	Refractariedad total o parcial de un microorganismo al efecto de un antibiótico.	Refractariedad total de <i>S. aureus</i> al efecto de Rifampicina.	Razón	(1) Resistente (2) Sensible
Resistencia a Vancomicina	Refractariedad total o parcial de un microorganismo al efecto de un antibiótico.	Refractariedad total de <i>S. aureus</i> al efecto de Vancomicina.	Razón	(1) Resistente (2) Sensible
Resistencia a Quinopristina/ Dalfopristina	Refractariedad total o parcial de un microorganismo al efecto de un antibiótico.	Refractariedad total de <i>S. aureus</i> al efecto de quinopristina/ dalfopristina.	Razón	(1) Resistente (2) Sensible
Resistencia a Linezolid	Refractariedad total o parcial de un microorganismo al efecto de un antibiótico.	Refractariedad total de <i>S. aureus</i> al efecto de Linezolid.	Razón	(1) Resistente (2) Sensible
Uso previo de antibióticos	Uso anticipado de sustancias químicas capaces de paralizar el desarrollo de ciertos microorganismos patógenos.	Uso de antibióticos previos a desarrollar bacteriemia por MRSA.	Razón	(1) Si (2) No

Grupo antibiótico previamente utilizado	Sustancias químicas capaces de paralizar el desarrollo de ciertos microorganismos patógenos.	Nombre químico de la sustancia utilizada previamente al desarrollo de bacteriemia por MRSA	Nominal politómica	<ul style="list-style-type: none"> (0) Ninguno (1) Cefalosporinas de 1era generación (2) Cefalosporinas de 2da generación (3) Cefalosporinas de 3era generación (4) Cefalosporinas de 4ta generación (5) Carbapenémicos (6) Aminoglucósidos (7) Penicilinas naturales y semisintéticas (8) Fluroquinolonas (9) Macrólidos (10) Otros
Tratamiento inicial	Conjunto de medios que se emplean para aliviar o curar una enfermedad.	Primer antibiótico (s) utilizado para el tratamiento de la bacteriemia por MRSA.	Nominal politómica	<ul style="list-style-type: none"> (1) Cefalosporinas de 1era generación (2) Cefalosporinas de 2da generación (3) Cefalosporinas de 3era generación (4) Cefalosporinas de 4ta generación (5) Carbapenémicos (6) Linezolid (7) Penicilinas naturales y semisintéticas (8) Fluroquinolonas (9) Macrólidos (10) Lincosamidas (11) Vancomicina
Tiempo de instauración del tratamiento	Duración del intervalo entre el diagnóstico y el inicio de tratamiento	Tiempo transcurrido, en horas, desde el diagnóstico de la bacteriemia hasta el inicio del tratamiento.	Nominal politómica	<ul style="list-style-type: none"> (1) 0 - 24hr (2) 25 – 48hr (3) 49 – 72hr (4) > 72hr (5) Se desconoce
Cambio en el tratamiento inicial	Sustitución o reemplazo de tratamiento inicial	Cambio de tratamiento inicial	Nominal dicotómica	<ul style="list-style-type: none"> (1) Si (2) No

Motivo de cambio en el tratamiento inicial	Sustitución o reemplazo de tratamiento inicial por una causa específica	Cambio de tratamiento inicial secundario a una situación específica	Nominal politómica	(1) Falla terapéutica (2) Sobreinfección (3) Tratamiento dirigido con base en susceptibilidad (4) Sospecha de resistencia (5) Otro (6) No aplica
Tratamiento final	Tratamiento definitivo contra el microorganismo causante de enfermedad	Tratamiento final de acuerdo a susceptibilidad	Nominal politómica	(1) Betalactámicos (2) Vancomicina (3) Clindamicina (4) Rifampicina
Duración del tratamiento antiestafilococcico	Tiempo que transcurre desde el principio y el final del tratamiento antimicrobiano	Duración total del tratamiento antimicrobiano	cuantitativa	Días de tratamiento
Complicaciones	Dificultad o enredo procedentes de la concurrencia y encuentro de cosas diversas	Problema médico que se presenta durante el curso de una enfermedad o después de un procedimiento o tratamiento.	Nominal politómica	(0) Ninguna (1) Neumonía (2) Absceso pulmonar (3) Derrame pleural (4) Endocarditis (5) Osteomielitis (6) Artritis séptica (7) Meningitis (8) Tromboflebitis séptica (9) Síndrome de choque toxico (10) Sepsis (11) Choque séptico (12) Falla orgánica múltiple (13) Otros
Desenlace	Acción y efecto de dar solución a un asunto o dificultad.	Resultado final de la infección.	Nominal dicotómica	(1) Mejoría (2) Muerte

RESULTADOS FINALES

Se observa la distribución de aislamientos de *S. aureus* resistente a meticilina y sensible a meticilina por año (Gráfica 1), así como las características clínicas encontradas en los pacientes que cursaron con bacteriemia (Tabla 1) durante el período de enero 2012 a diciembre 2016.

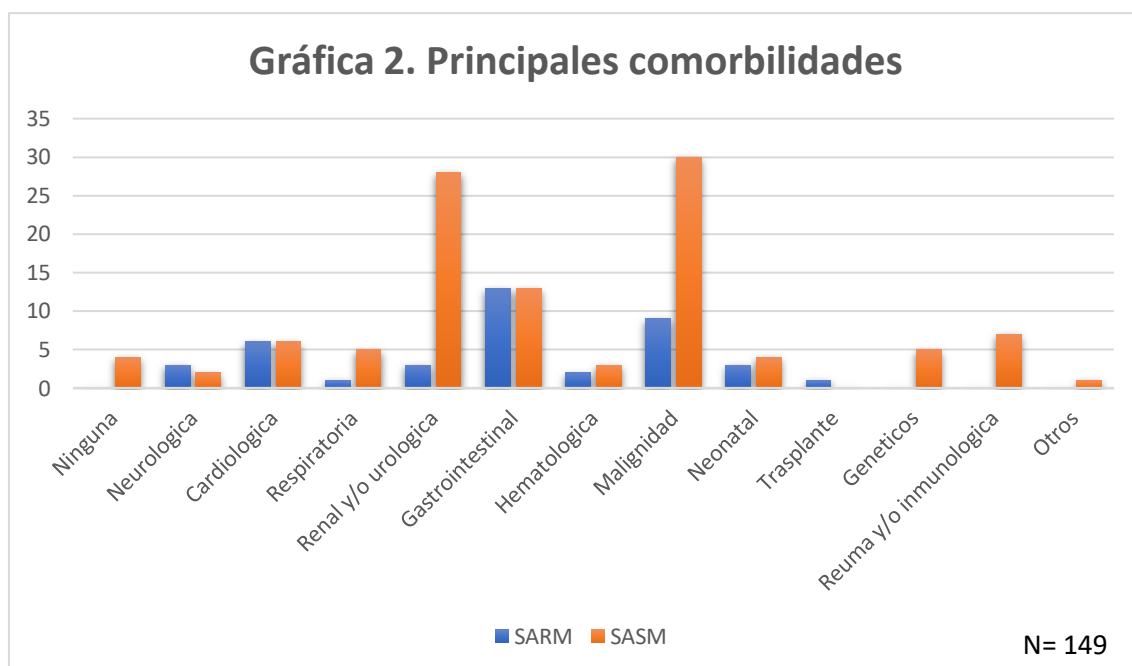


SASM: *S. aureus* sensible a meticilina **SARM:** *S. aureus* resistente a meticilina

Tabla 1. Características clínicas

Variable	SARM n= 41	SASM n= 108	p
Sexo			
Masculino n(%)	22 (14.8)	56 (37.6)	0.844
Edad en años media (±DE)	3.7 (4.71)	6.8 (5.4)	0.002
Comorbilidades, n(%)	41 (27.52)	104 (69.8)	0.212
Motivo de ingreso			
Infección n(%)	12 (29.3)	72 (66.7)	0.00003
Cirugía programada n(%)	16 (39)	11 (10.2)	0.00004
Quimioterapia n(%)	2 (4.9)	4 (3.7)	0.745
Otro n(%)	11 (26.8)	19 (17.6)	0.209

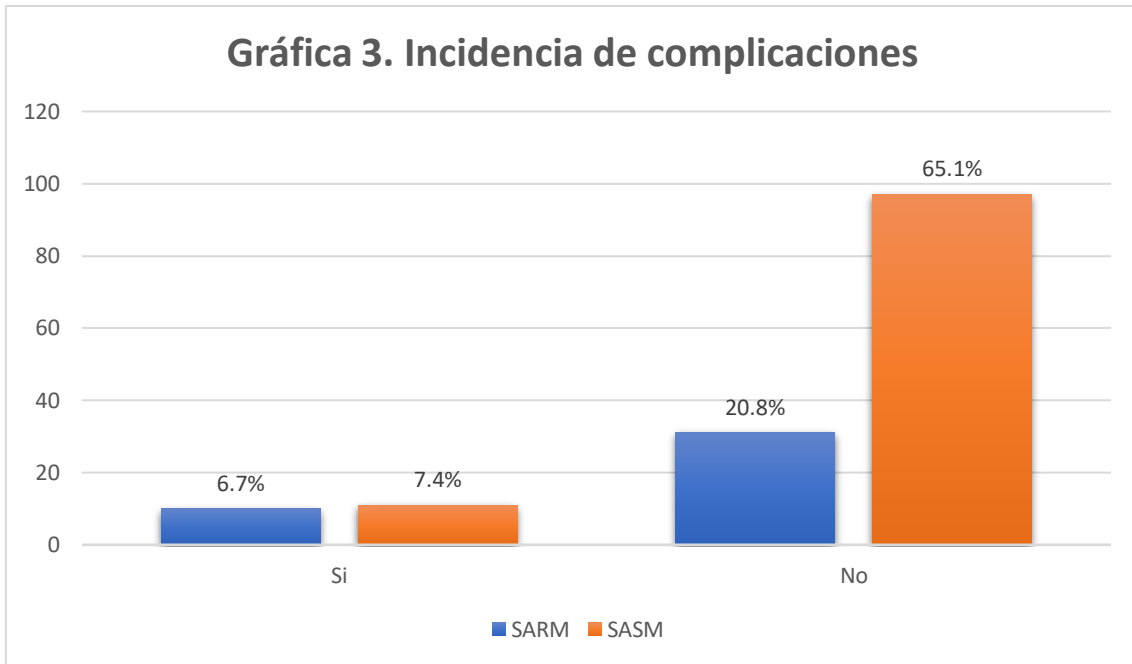
En la Gráfica 2 se resume la incidencia de las principales comorbilidades encontradas en los pacientes que cursaron con bacteriemia por *S. aureus*.



SASM: *S. aureus* sensible a meticilina **SARM:** *S. aureus* resistente a meticilina

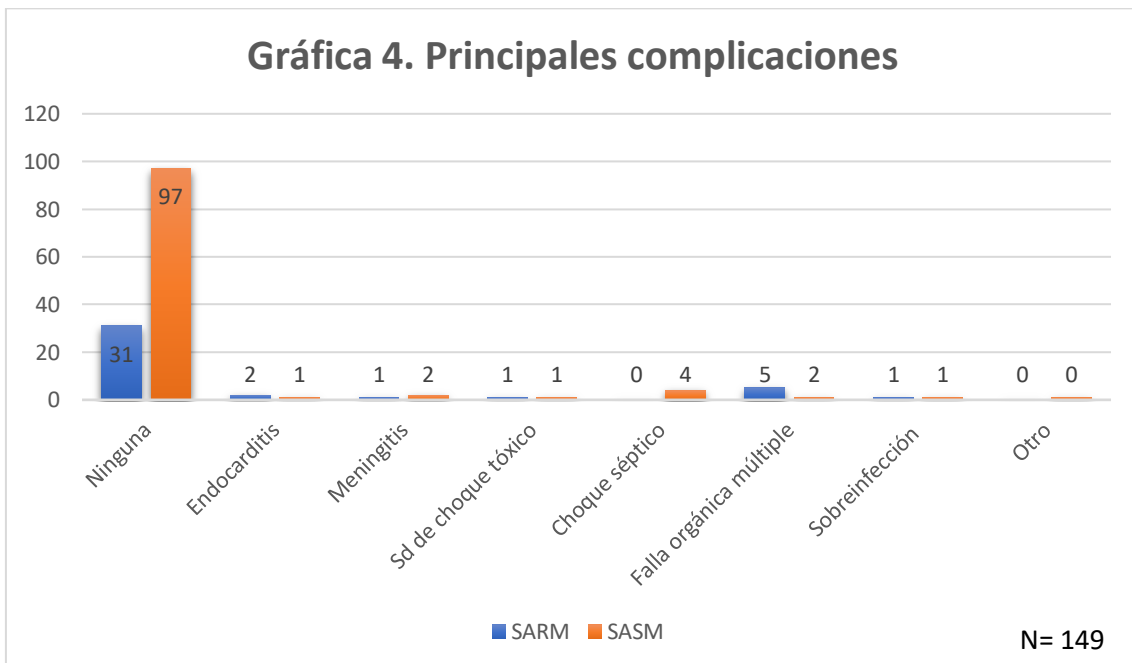
Tabla 2. Factores de riesgo para infección por SARM

Variable	OR (IC95%)	p
Masculino n (%)	0.930 (0.452-1.912)	0.844
Comorbilidades	1.39(1.259-1.544)	0.212
Malignidad	1.368(0.58-3.2)	0.470
Renal	1.83(0.47-7.10)	0.375
Gastrointestinal	0.295(0.123-0.70)	0.005
Cardiológica	0.343(0.104-1.134)	0.069
Inmuno y/o reumatológica	0.711(0.641-0.79)	0.095
Uso de dispositivos externos n(%)	5.98(2.18-16.45)	0.0001
Uso previo de antibióticos n(%)	2.845(1.103-7.334)	0.260



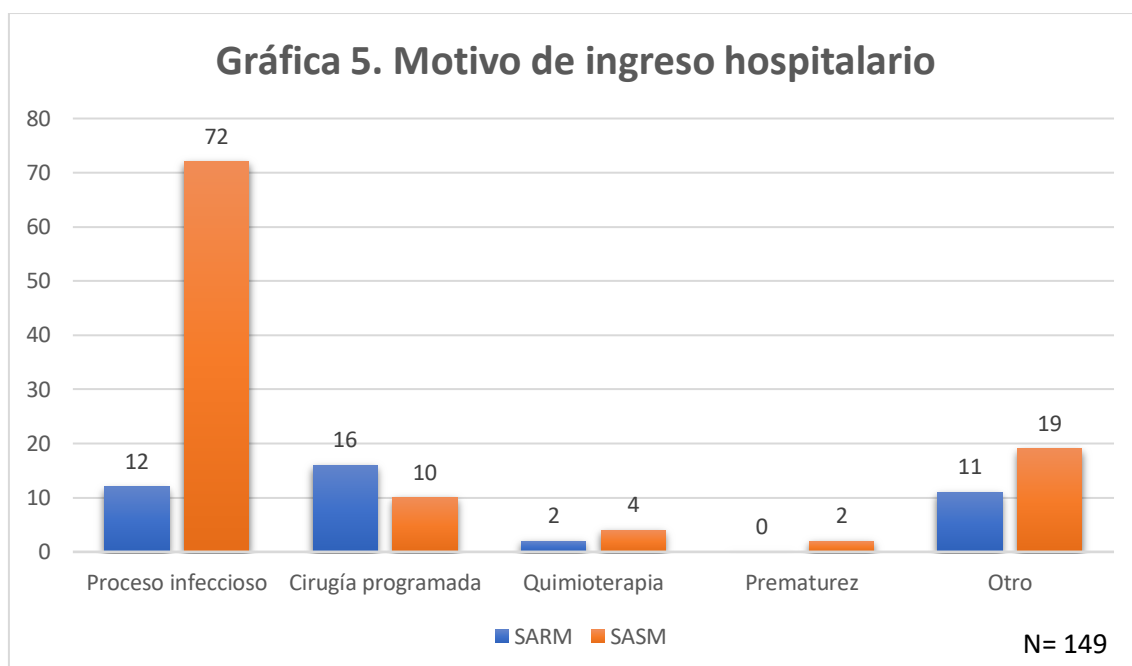
SASM: *S. aureus* sensible a meticilina **SARM:** *S. aureus* resistente a meticilina

La gráfica 3 muestra el porcentaje de complicaciones según el patrón de susceptibilidad de *S. aureus*, hay una tendencia que en el grupo de cepas resistentes a meticilina a tener más frecuentemente las complicaciones (OR 2.480 IC 95% 0.943-6.525 p 0.060), las principales se aprecian en la Gráfica 4.



SASM: *S. aureus* sensible a meticilina **SARM:** *S. aureus* resistente a meticilina

Se observan, en la Grafica 5, las principales causas de ingreso hospitalario de los pacientes que cursaron con bacteriemia por *S. aureus*, tanto sensible como resistente a meticilina (p 0.001, phi 0.0019, coeficiente de contingencia V de Cramer 0.367).



SASM: *S. aureus* sensible a meticilina **SARM:** *S. aureus* resistente a meticilina

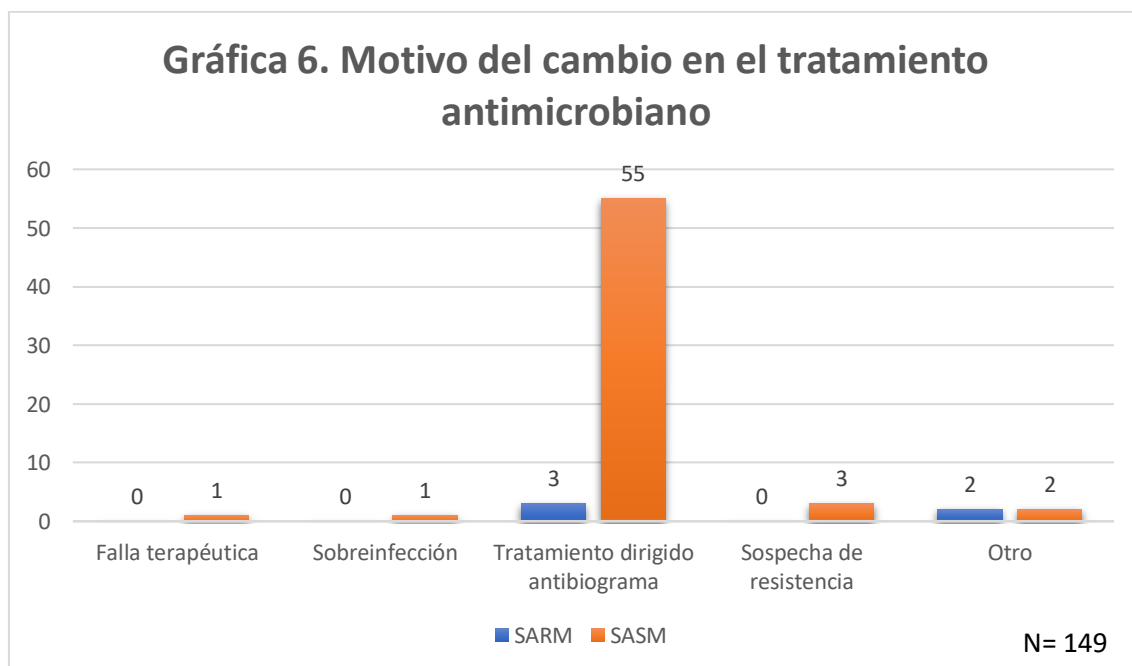
Tabla 3. Factores de riesgo asociados a complicaciones por SARM

Variable	SARM n=41	OR (IC 95%)	p (χ^2)
Origen de la bacteriemia			
Asociada a cuidados de la salud n(%)	10(24.3)	0.603 (0.199-0.892)	0.04
Adquirida en la comunidad n(%)	0		
Foco primario			
Dispositivo externo n(%)	4(9.7)	2.375 (0.553-10.196)	0.238
Bacteriemia primaria n(%)	1(2.4)	0.964 (0.089-10.466)	0.976
Neumonía n(%)	4(9.7)	0.288 (0.59-1.409)	0.113
Comorbilidades n(%)	10(24.3)	0.177 (0.11-0.265)	0.033
Uso de dispositivos externos n(%)	9(22)	1.333 (0.131-13.534)	0.807
Motivo de ingreso			
Proceso infeccioso n(%)	3(7.32)	0.955 (0.201-4.538)	0.953
Cirugía Programada n(%)	3(7.32)	1.685(0.365-7.776)	0.501

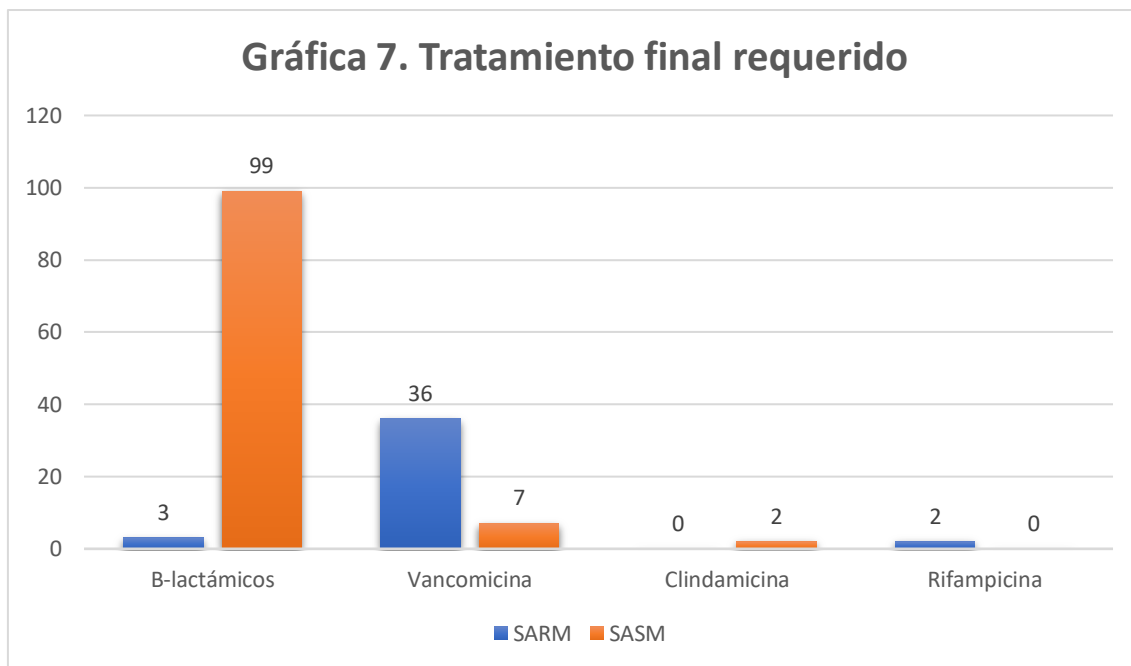
Tabla 4. Factores de riesgo asociados a mortalidad en bacteriemias por *S. aureus*

Variable	Fallecimientos n= 6	OR (IC 95%)	p (χ^2)
Patrón de susceptibilidad			
SARM	4(67)	0.175 (0.031-0.265)	0.028
SASM	2(33)		
Origen de la bacteriemia			
Asociada a cuidados de la salud n(%)	4(67)	1.244 (0.219-7.056)	0.805
Adquirida en la comunidad n(%)	2(33)		
Falla al tratamiento n(%)	2 (33)	1.620 (0.288-9.131)	0.581
Comorbilidades n(%)	6 (100)	1.043 (1.008-1.079)	0.678
Tiempo de inicio del tratamiento 0-24hr			
n(%)	5 (83)	0.543 (0.59-4.980)	0.583
>72hr (%)	1 (17)	6.950 (0.652-74.04)	0.065
Días de estancia intrahospitalaria			
media(\pm DE) Err Std Significancia (ANOVA)	47.17(42.14)	17.204 (2.94-91.39)	0.540

La Gráfica 6 muestra los principales motivos de cambio en el tratamiento de aquellos pacientes que lo requirieron (p 0.0002, ϕ 0.00003, coeficiente de contingencia 0.00003), así mismo, en la Gráfica 7 se resume el tratamiento final administrado para la resolución de la bacteriemia.



SASM: *S. aureus* sensible a meticilina **SARM:** *S. aureus* resistente a meticilina



Se resumen, en la Tabla 5, los factores de riesgo que presentaban los pacientes que tuvieron un desenlace fatal.

Tabla 5. Factores de riesgo en pacientes con desenlace fatal

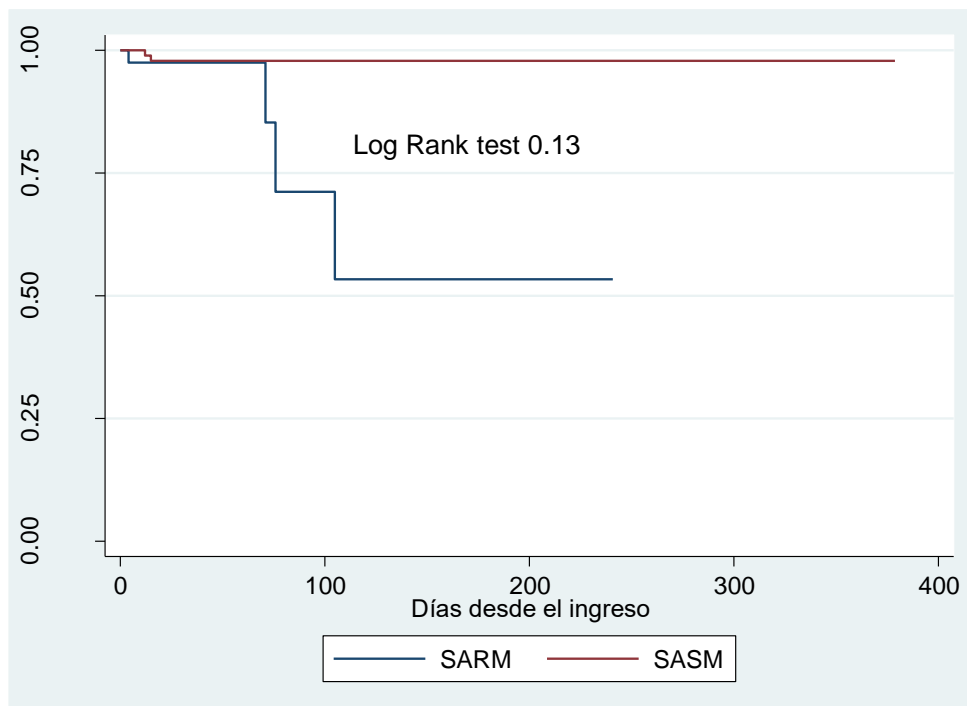
Sexo	Edad	Comorbilidad principal	Uso de catéter central	Origen de la bacteriemia	Foco primario de infección	Resistencia a oxacilina	Tiempo de inicio del tratamiento	Complicaciones
M	1m	Atresia esofágica	si	nosocomial	neumonía	si	0-24hr	FOM
F	3m	Atresia de vías biliares	si	nosocomial	neumonía	si	>72hr	FOM
F	13a	Enfermedad renal crónica	si	nosocomial	Catéter central	si	0-24hr	FOM
M	2a4m	LLA	si	nosocomial	Catéter central	si	0-24hr	FOM
F	10a	Sd de Budd-Chiari	si	adquirida en la comunidad	peritonitis	no	0-24hr	FOM
F	3a7m	Atresia pulmonar	si	adquirida en la comunidad	neumonía	no	0-24hr	FOM

En la Tabla 6 se muestran las 5 comorbilidades más frecuentes asociadas a la bacteriemia por *S. aureus*, así como el tratamiento final, basado en la susceptibilidad de los microorganismos aislados y el desenlace clínico de estos pacientes.

Tabla 6. Principales comorbilidades en las bacteriemias por *S. aureus*

Comorbilidad	Casos	Patrón de resistencia		Tratamiento			Desenlace clínico	
		SARM	SASM	β -lactámicos	Vancomicina	Rifampicina	Mejoría	Muerte
Malignidad	39 (26%)	9 (23%)	30 (77%)	30 (77%)	8 (20%)	1 (2%)	38 (97%)	1 (3%)
Renales	31 (21%)	3 (10%)	28 (90%)	26 (84%)	5 (16%)	0 (0%)	30 (97%)	1 (3%)
Gastrointestinales	26 (17%)	13 (50%)	13 (50%)	11 (42%)	15 (58%)	0 (0%)	23 (88%)	3 (12%)
Cardiovasculares	12 (8%)	6 (50%)	6 (50%)	6 (50%)	4 (42%)	1 (8%)	11 (92%)	1 (8%)
Inmunológicas y/o reumatológicas	7 (5%)	0 (0%)	7 (100%)	5 (71%)	2 (29%)	0 (0%)	7 (100%)	0 (0%)

Grafica 8. curva de supervivencia



DISCUSION

En el presente estudio se describieron la prevalencia, características demográficas, comorbilidades, uso de dispositivos externos, tiempo de inicio del tratamiento, tratamiento inicial así como final requerido, duración del tratamiento antiestafilococcico, complicaciones y desenlace de los pacientes que cursaron con bacteriemias por *S. aureus*.

Durante el periodo de enero de 2012 a diciembre de 2016, se identificaron 185 bacteriemias por *S. aureus*; se excluyeron los pacientes mayores de 18 años al momento del diagnóstico (6 casos), los considerados contaminación (6 casos) y aquellos pacientes de los cuales no se pudo recabar su expediente clínico (24 casos), considerando para este análisis un total de 149 casos (Grafica 1).

En el 2013 se presentó una mayor incidencia de bacteriemias por *S. aureus* resistente a oxacilina con 16 casos en total, contrario al 2016, con solo 1 caso; respecto a los microorganismos sensibles a oxacilina el mayor número de casos se aislaron en el 2015 con 21, opuesto al 2013 con solo 9 casos reportados (Grafica 1).

En cuanto al género, se documentaron 71 casos (47.7%) en mujeres y 78 (52.3%) en hombres, con un rango de edad entre un día y 17 años 11 meses, siendo la media 5 años 10 meses (Tabla 8).

Se reportó una estancia intrahospitalaria mínima de 4 días y máxima de 379, con una media de 36 días; tomando en cuenta el patrón de susceptibilidad, las bacteriemias secundarias a *S. aureus* resistentes a oxacilina requirieron mínimo 4 días de hospitalización y máximo 241, siendo la media 46 días, en cuanto a las ocasionadas por *S. aureus* sensibles a oxacilina mínimo 5 días y máximo 379, media de 32 días (Tabla 9); la sala con más aislamientos fue el servicio de urgencias con un total de 55 pacientes (36%), de estos aislamientos, el 14.3%

fue resistente a oxacilina y el 45.8 % sensible, esto se explica debido a que el servicio de urgencias es el de primer contacto posterior al inicio de la sintomatología, seguido de la sala de Nefrología, 16 pacientes (10.7%), los cuales en su totalidad fueron reportados sensibles a oxacilina; las salas con menos aislamientos fueron neumología, reumatología, cardiología y endocrinología, con solo 1 caso (0.7%) en cada servicio respectivamente (Grafica 10).

De la totalidad de los pacientes, solo 4 (2.1%) no contaban con comorbilidades concomitantes; las comorbilidades que se presentaron con mayor frecuencia fueron cáncer, 39 casos (26.1%), patología renal en 31 casos (20.8%), de los cuales, la mayoría padecían de insuficiencia renal crónica en tratamiento sustitutivo con hemodiálisis, patologías gastrointestinales importantes en 26 casos (17.4%) y cardiovasculares 12 casos (8.1%) (Grafica 2).

El motivo principal de ingreso de la población de este estudio fue secundario a patología infecciosa, 84 casos (56.4%), seguido de cirugía programada en 26 pacientes (17.4%), esto último se explica debido a que una de las principales complicaciones de todo acto quirúrgico es el desarrollo de infecciones, así como la susceptibilidad que presentan los pacientes al ser tratados con antibióticos de amplio espectro previamente y a la larga estancia hospitalaria que la cirugía misma puede implicar (Grafica 5).

Las bacteriemias por *S. aureus* pueden clasificarse de acuerdo a su origen, en relacionadas a servicios de la salud, así como adquiridas en la comunidad; de la presente investigación, 106 de los casos (71.1%) fueron asociados a servicios de la salud y 43 (29.9%) adquiridos en la comunidad, de estos últimos el 100% de los aislamientos fueron reportados como sensibles a oxacilina, en la literatura mundial se describen aislamientos comunitarios de *S. aureus* resistentes a oxacilina, sin embargo en la epidemiología del hospital hasta el momento esto no ha ocurrido (Grafica 11).

En 68 casos (45.6%) encontramos que el foco primario de la bacteriemia fue infección relacionada a catéter central, un tercio de estos pacientes (33.8%) presentaron crecimiento de *S. aureus* resistente a oxacilina; 34 casos (22.8%) se trataron de bacteriemia primarias, 30 (88.2%) de estas fueron ocasionadas por *S. aureus* sensible a oxacilina; en otros 34 pacientes encontramos como foco primario neumonía, de las cuales en 25 (73.5%) fue reportado el crecimiento de estafilococos sensibles a oxacilina (Gráfica 12), lo cual es semejante a lo publicado en la literatura, ya que se describe que el padecer de neumonía por estafilococo dorado así como el uso de vías venosas centrales, independientemente de la patología de base, condicionan riesgo de desarrollo de bacteriemias por dicho microorganismo.

Referente al sitio de toma, de los 149 casos, 71 (47.7%) se obtuvieron tanto de vía venosa central, así como venopunción periférica, 28 de estos fueron reportados como resistentes a oxacilina; el resto, 78 (52.3%) se obtuvo por venopunción periférica con reporte de resistencia a oxacilina en el 16.6% (13).

De acuerdo al patrón de susceptibilidad no se aislaron cepas de *S. aureus* resistentes a linezolid ni a vancomicina; de la total de aislamientos, 41 (27.5%) fueron resistentes a oxacilina y 108 (72.5%) sensibles a la misma, recalcando que la totalidad de aislamientos resistentes fueron relacionados a servicios de la salud (Gráfica 11).

El 86% (128) de los pacientes no recibió tratamiento antimicrobiano previo al episodio de bacteriemia; respecto a los 21 restantes (14.1%), 7 de ellos (33.3%) fueron tratados previamente con cefepime.

El tiempo de inicio del tratamiento antiestafilococcico en 134 pacientes (90%) fue en las primeras 24 horas posteriores al inicio de la sintomatología y solo en 5 pacientes (3.4%) se inició después de las 72 horas (Grafica 15).

En 78 pacientes (52.3%) el tratamiento inicial empírico fue vancomicina, posteriormente, al recabar los antibiogramas, 42 (53.8%) aislamientos fueron reportados sensibles a oxacilina y 36 (46.1%) resistentes, lo que condicionó un cambio en el tratamiento inicial, para instaurar uno dirigido con base en el patrón de resistencia, otros motivos de cambio en el tratamiento fueron sospecha de resistencia, 3 casos (2%), y causas diversas, por ejemplo reacción adversa a medicamento en 4 casos (Gráfica 6).

La duración media del tratamiento anti estafilocócico en el grupo de resistente a oxacilina fue 14.9 días con un rango de 4 a 35 días; en el grupo de sensibles a oxacilina fue de 13.1 días con un rango de 7 a 28 días (Tabla 10); como tratamiento final 102 pacientes (68.5%) completaron esquema antiestafilocócico con betalactámicos (Gráfica 7).

La falla orgánica múltiple fue la complicación más común en los pacientes con bacteriemia secundaria a *S. aureus* resistentes a oxacilina, 5 casos, seguido de endocarditis en 2 pacientes; en el grupo de sensibles a oxacilina la complicación más común fue choque séptico en 4 pacientes, meningitis en 2 y falla orgánica múltiple en 2 pacientes más (Gráfica 4), respecto a mortalidad fueron reportadas 6 defunciones, 3 pacientes tuvieron como foco primario neumonía, 2 relacionadas a catéter venoso central y un paciente con peritonitis, 4 de estas fueron asociadas a servicios de la salud con susceptibilidad resistente a oxacilina y 2 adquiridas en la comunidad sensibles a oxacilina (Tabla 6).

En resumen, dentro de los factores de riesgo no modificables en el aumento de la morbimortalidad de las bacteriemias por *S. aureus* se encuentra la presencia concomitante de comorbilidades ($p= 0.033$), las principales fueron cáncer, enfermedad renal crónica en manejo sustitutivo con hemodiálisis, patologías gastrointestinales importantes tales como la atresia de vías biliares y cardiovasculares (Tablas 3, 4 y 5); en cuanto a los factores modificables, el uso catéter venoso central jugó un papel trascendental en el desarrollo de

bacteriemia y complicaciones (Gráfica 13 y Tablas 2, 3, y 6); además, se documentó que alrededor de una tercera parte (27.5%) de las bacteriemias fueron causadas por *S. aureus* resistente a oxacilina y que no existe diferencia significativa en la tasa de complicaciones entre ambos grupos.

Si bien, esta descrito en la literatura el impacto del inicio tardío del tratamiento en la evolución y desenlace clínico, en nuestro estudio, de la totalidad de los pacientes que presentaron complicaciones, en el 76.2% (16 de 21) se había iniciado el tratamiento antiestafilococcico de manera temprana (en las primeras 24hr); así mismo, en 5 (83%) de las 6 defunciones descritas no se documentó retraso en el inicio del manejo, lo que nos permite concluir que el hecho de que en nuestro centro se actúe de manera temprana y agresiva al encontrarnos ante un caso de bacteriemia por *S. aureus*, permite mantener una tasa baja de complicaciones (14%) y que son otros factores los que condicionan el desarrollo de complicaciones y/o desenlace fatal, sin dejar a un lado la premisa de que las infecciones asociadas a servicios de salud presentan mayor mortalidad.

CONCLUSION

Staphylococcus aureus es uno de los microorganismos causantes de infección de mayor importancia clínica en el mundo por su frecuencia y asociación a cuadros severos, secundario a la resistencia antimicrobiana creciente, principalmente a oxacilina; el aumento de estas patologías infecciosas constituye un problema de salud pública ya que se asocia a un aumento en la morbimortalidad, además de generar gran trascendencia económica y social.

En el Hospital Infantil de México Federico Gómez, al tratarse de una institución de tercer nivel y por lo tanto de concentración, se atiende a un gran número de pacientes con enfermedades crónicas, tales como cáncer, malformaciones congénitas, patologías renales, cardiovasculares, gastrointestinales, reumatológicas e inmunológicas entre otras, lo que se traduce en hospitalizaciones frecuentes, uso de dispositivos externos y exposición constante a antimicrobianos de amplio espectro en esta población, aumentando así el riesgo de colonización y desarrollo de infecciones graves asociadas a servicios de salud, entre ellas las causadas por *S. aureus*.

Se ha descrito en Estados Unidos de América, Japón, algunas regiones de Europa y de Latinoamérica que hasta un 40% de los aislamientos por *S. aureus* son resistentes a oxacilina, del 10 al 50% son asociadas a servicios de salud y con reporte de mortalidad superior al 30%, si bien, estas investigaciones corresponden a adultos y pese a que en México es poca la información del impacto de las infecciones graves por *S. aureus* en la población pediátrica, la epidemiología de nuestra institución difiere un tanto de estas cifras, ya que solo un tercio (27%) de las bacteriemias registradas durante el período de estudio fueron causadas por *S. aureus* resistente a oxacilina, lo cual asociamos al control estricto de antibióticos que ha frenado la propagación de microorganismos multidrogaresistentes en conjunto con los programas de prevención de enfermedades nosocomiales implementados por el Servicio de Epidemiología, la tasa de complicaciones en general fue del 14% y de mortalidad solo del 4%,

estas últimas premisas basadas en la instauración temprana y adecuada del tratamiento antiestafilococcico.

El conocer los principales factores asociados a un aumento en la morbimortalidad permitirá la rápida identificación de los pacientes en riesgo, para así poder continuar con el inicio del tratamiento de manera oportuna y dirigida, e intervenir, en la medida de lo posible, sobre los factores de riesgo modificables; además, esta evidencia contribuirá al reforzamiento de la importancia de los programas de vigilancia y estrategias epidemiológicas que permiten evitar la aparición de brotes.

LIMITACIÓN DEL ESTUDIO

Al tratarse de un estudio retrospectivo, en algunos expedientes clínicos no encontramos toda la información requerida para la investigación.

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

ACTIVIDADES	ENE 2017	FEB 2017	MAR 2017	ABR 2017	MAY 2017	JUN 2017
Elaboración de protocolo	■	■				
Recolección de datos		■	■	■		
Análisis y conclusiones					■	■
Entrega de resultados						■
Término						■

BIBLIOGRAFIA

1. Cervantes E, García R, Salazar P. Características generales del *Staphylococcus aureus*. Rev Latinean Patol Clin Med Lab. 2014; 61(1): 28-40
2. Que YA, Moreillon P. *Staphylococcus aureus* (including Staphylococcal Toxic Shock Syndrome). En: Bennet JE, Dolin R, Blaser M. Mandell, Douglas and Bannett's rinciples and practice of Infectious Diseases. 8th edition. USA: Elsevier; 2015: 2237-2271
3. Kassisse E, Vicente G, Planchet J. Neumonía secundaria a *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina. Neumol Pediatr. 2013; 8(1): 17-21
4. Miranda M. Antimicrobial resistance in *Staphylococcus aureus* in México. Bol Med Hosp Infant Mex. 2011 jul; 68(4): 242-249
5. Kaplan SL, Hulten KG, Mason EO. *Staphylococcus aureus* infections (Coagulase-positive Staphylococci). En: Cherry JD, Harrison GJ, Kaplan SL, Steinbach WJ, Hotez PJ. Feigin and Cherry's Textbook of Pediatric Infectious Diseases. 7th edition. USA: Elsevier; 2014: 1113-1130
6. Montoya I, Mira M, Álvarez I, Cofre J, Cohen J, Donoso D, et al. Resistencia inducible a clindamicina en *Staphylococcus aureus* meticilino resistente. Rev Chil Ped. 2009 ene; 80(1): 48-53
7. Luciani K, Nieto J, Saez X, Summan O, Morales D, Cisternas O, et al. Enfermedad por *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina en Panamá. An Pediatr Barc. 2011 mar; 75(2): 103-109
8. American Academy of Pediatrics. Staphylococcal Infections. En: Kimberlin DW, Brady MT, Jackson MA, Long SS, editores. Red Book: 2015 Report of

the Committee on Infectious Diseases. 30th edition. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics; 2015: 715-732

9. Jackson M, Newland J. Staphylococcal infections in the era of MRSA. *Pediatr Rev.* 2011 dic; 32(12): 522-532
10. Yilmaz M, Elaldi N, Inanc I, Arslan F, Alga A, Ahir M, Gokhan M, et al. Mortality predictors of *Staphylococcus aureus* bacteremia: a prospective multicenter study. *Ann Clin Microbiol Antimicrob.* 2016 feb; 15(7): 1-10
11. Holland T, Arnold C, Fowler V. Clinical management of *Staphylococcus aureus* Bacteremia: a review. *JAMA.* 2014 oct; 312(13): 1330-1341
12. Van Hal S, Lodise T, Paterson D. The clinical significance of vancomycin minimum inhibitory concentration in *Staphylococcus aureus* infections: a systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis.* 2012 feb; 54(6): 755-771
13. Van Hal S, Jensen S, Vaska V, Espedido B, Paterson D, Gosbell B. Predictors of mortality in *Staphylococcus aureus* Bacteremia. *Clin Microbiol Rev.* 2012 abr; 25(2): 362-386
14. Shane A, Hansen N, Stoll B, Bell E, Sánchez P, Shankaran S, et al. Methicillin-resistant and susceptible *Staphylococcus aureus* Bacteremia and meningitis in preterm infants. *Pediatrics.* 2012 abr; 129(4): 914-922
15. García C. *Staphylococcus aureus* metilino resistente adquirido en la comunidad. *Acta Med Per.* 2011; 28(2): 159-162
16. Tavares R, Goyana T, Nunes N, Menezes R, Barberino M, Nascimento C. Methicillin-resistant and methicillin-susceptible Community-acquired *Staphylococcus aureus* infection among children. *Braz J Infect Dis.* 2013 sept; 17(5); 573-578

17. Yahav D, Yassin S, Shaked H, Goldberg E, Bishara J, Paul M, et al. Risk factors for long-term mortality of *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2016 may; 35(5): 785-790
18. Maurer L, Boucher J. Evaluation of vancomycin dosing and corresponding drug concentrations in pediatric patients. *Hospital Pediatr AAP*. 2014; 4(6): 343-347
19. Frymoyer A, Hersh A, Benet L, Guglielmo J. Current recommended dosing of vancomycin for children with invasive methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections is inadequate. *Pediatr Infect Dis J*. 2009 may; 28(5): 398-402
20. Arroyave S, Atehortua D, Jaimes F. Actualización en bacteremia por *Staphylococcus aureus*. *Med UBP*. 2014 ene; 33(1): 48-55
21. Liu C, Bayer A, Cosgrove S, Daum R, Fridkin S, Gorwitz R, et al. Clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America for the treatment of methicillin resistant *Staphylococcus aureus* infections in adults and children. *Clin Infect Dis*. 2011 feb; 52(3): 18-55
22. Velázquez N, Martínez G, Arellano J, Zúñiga G, Arba A. Methicillin-resistant in mexican children attending day care centers. *Clin Invest Med*. 2009 feb; 32(1): 57-63
23. Brooks G, Carroll K, Butel J, Morse S, Mietzner T. *Staphylococcus*. En: Jawetz, Melnick y Adelberg, *Medical microbiology*. 25 ed. USA: The McGraw-Hill Companies, Inc; 2010: 185-191
24. González B, Martínez G, Hulten K, Hammerman W, Coss J, Avalos A, et al. Severe staphylococcal sepsis in adolescents in the era of community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Pediatrics*. 2005 mar; 115(3): 642-648

25. Miller R, Price J, Batty E, Didelot X, Wyllie D, Golubchik T, et al. Healthcare-associated outbreak of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia: role of a cryptic variant of an epidemic clone. *J Hosp Infect.* 2014; 86(1): 83-89
26. Frick M, Moraga F, Bartolome R, Larrosa N, Campins M, Roman Y, et al. Infecciones por *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina adquirido en la comunidad en niños. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2010 ago; 28(10): 675-679
27. Laupland K, Ross T, Gregson D. *Staphylococcus aureus* bloodstream infections: risk factors, outcomes and the influence of methicillin resistance in Calgary, Canadá, 2000-2006. *J Infect Dis.* 2008 ago; 198(1): 336-343
28. Healy M, Palazzi D, Edwards M, Campbell J, Baker C. Features of invasive staphylococcal disease in neonates. *Pediatrics.* 2004 ago; 114(4): 953-961
29. Burke R, Halpern M, Baron E, Gutiérrez K. Pediatric and neonatal *Staphylococcus aureus* bacteremia: epidemiology, risk factors and Outcome. *Infect Cont Hosp Epidem, Chicago J.* 2009 jul; 30(7): 636-644
30. Kempley S, Kepellou O, Williams A, Banerjee J, McCorquodale, Millar M. Antibiotic treatment duration and prevention of complications in neonatal *Staphylococcus aureus* bacteremia. *J Hosp Infect.* 2015 jul; 91(1): 129-135
31. Todd J. Staphylococcal infections. *Pediatr in Rev.* 2005 dic; 26(12): 444-450
32. Secretaría de Salud. "Medición de la prevalencia de infecciones nosocomiales en hospitales generales de las principales instituciones públicas de salud. Informe documental en extenso". México, DF: Secretaría de Salud; 2011 Nov
33. Aguilar L, Gimenez M, Barberan J. Heterorresistencia y tolerancia a glucopéptidos en aislados grampositivos en el hospital: ¿Fenómenos

invisibles para el clínico con posible traducción clínica? Rev Esp Quimioter. 2009; 22(4): 173-179

34. Venkatesh R, Jegatheswaran J, Luke D, Priestap F, Delpont J, Mansour S, et al. Risk factors for mortality among patients with *Staphylococcus aureus* bacteremia: a single-centre retrospective cohort study. Can Med Ass. 2014; 2(4): 352-359
35. Vedia L, Lista N, Piovano G, Amaya V, Rodriguez A, Eusebio M, et al. *Staphylococcus aureus* metilino resistente adquirido en la comunidad: una nueva amenaza. Rev Am Med Resp. 2012 dic; 12(4): 131-139
36. Castillo J, Leal A, Álvarez C, Cortes J, Henríquez D, Buitrago G, et al. Bacteremia por *Staphylococcus aureus* resistente a la metilina en la unidad de cuidados intensivos: revisión de estudios de pronóstico. Ass Col Infect. 2011 feb; 15(1): 25-32
37. Abe Y, Shigemura K, Yoshida H, Fujisawa M, Arakawa S. Risk factors for anti-MRSA drug resistance. Int J Antimicrob Ag. 2012 jul; 40: 423-426
38. Rodovold K, McConeghy K. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* therapy: past, present and future. Clinic Infect Dis. 2014; 58(S1): 20-27
39. Welsh K, Abbott A, Lewis E, Gardiner J, Kruzel M, Lewis C, et al. Clinical characteristics, outcomes and microbiologic features associated with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia in pediatric patients treated with vancomycin. J Clin Microbiol. 2010 mar; 48(3): 894-899
40. Fowler V, Olsen M, Corey R, Woods C, Cabell C, Reller B, et al. Clinical identifiers of complicated *Staphylococcus aureus* bacteremia. Arch Intern Med. 2003 sept; 163: 2066-2072

41. Pérez G, Martiren S, Reijtman V, Romero R, Mastroianni A, Casimir L, et al. Community-acquired *Staphylococcus aureus* bacteremia in children: a cohort study for 2010-2014. Arch Argent Pediatr. 2016 jun; 114(6): 508-513
42. Sabria M, Pedro M. Bacteriemia por *Staphylococcus aureus*: mortalidad y resistencia asociada a la meticilina. Med Clin Barc. 2007 feb; 128(18): 697-698
43. American Academy of Pediatrics. Methicillin resistant *Staphylococcus aureus*. En: Bradley J, Nelson J, Kimberlin D, Leake J, Palumbo P, Sanchez P, Sauberan J, Steinbach W. Nelson Pediatric Antimicrobial Therapy. 20th Ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics; 2014: 13-16
44. Thaden J, Ericson J, Cross H, Bergin S, Messina J, Fowler V. Survival Benefit of empirical therapy for *Staphylococcus aureus* bloodstream infections in infants. Pediatr Infect Dis J. 2015 Nov; 34(11): 1175-1179

ANEXOS

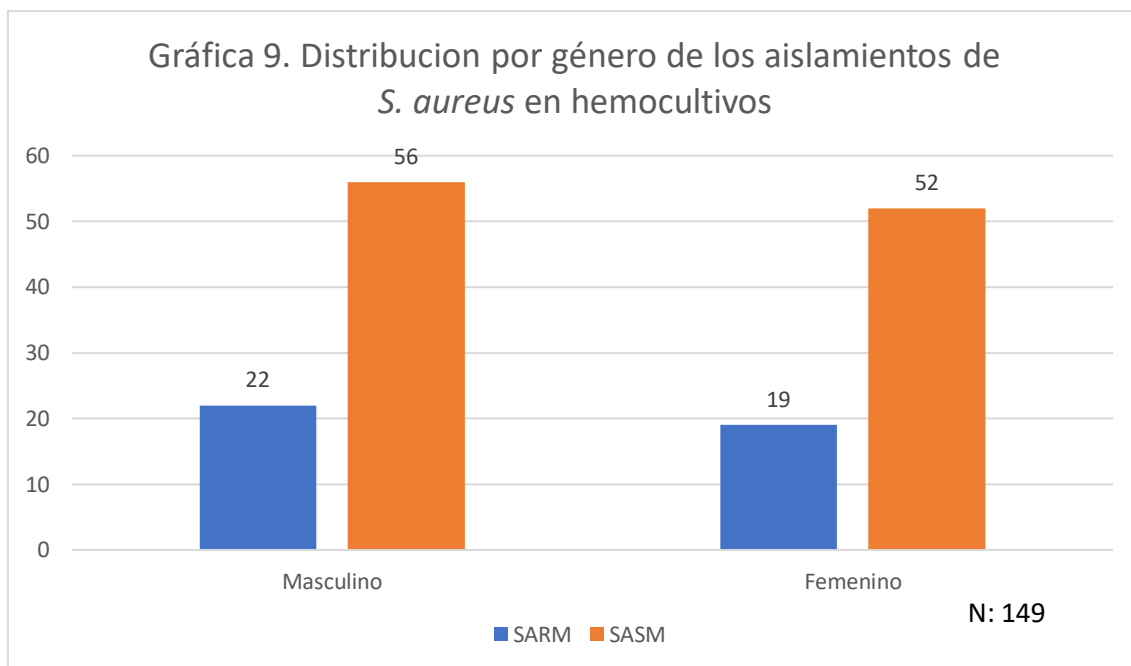


Tabla 7. Edad al internamiento

Variable dependiente Edad del paciente durante el internamiento

	N	Media	Desviación estándar	Error estándar	95% del intervalo de confianza para la media		Mínimo	Máximo
					Límite inferior	Límite superior		
resistente	41	3,739	4,7189	,7370	2,249	5,228	,0	16,1
sensible	108	6,839	5,4094	,5205	5,807	7,871	,0	17,9
Total	149	5,986	5,3948	,4420	5,112	6,859	,0	17,9

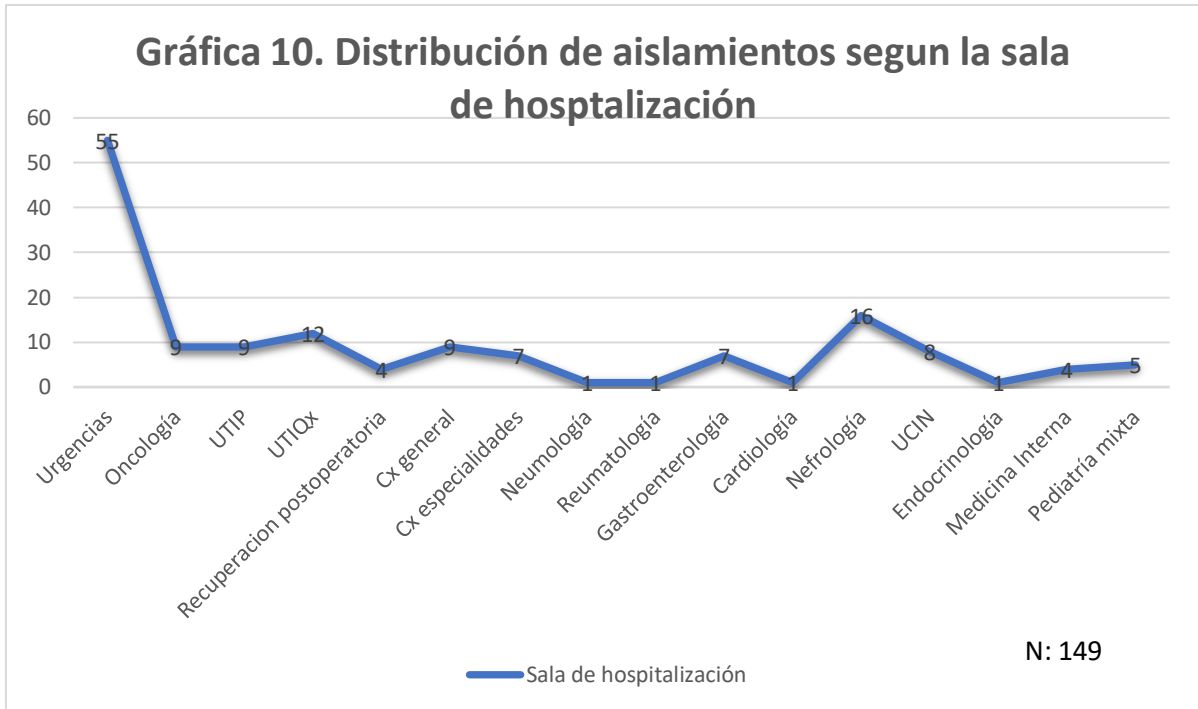
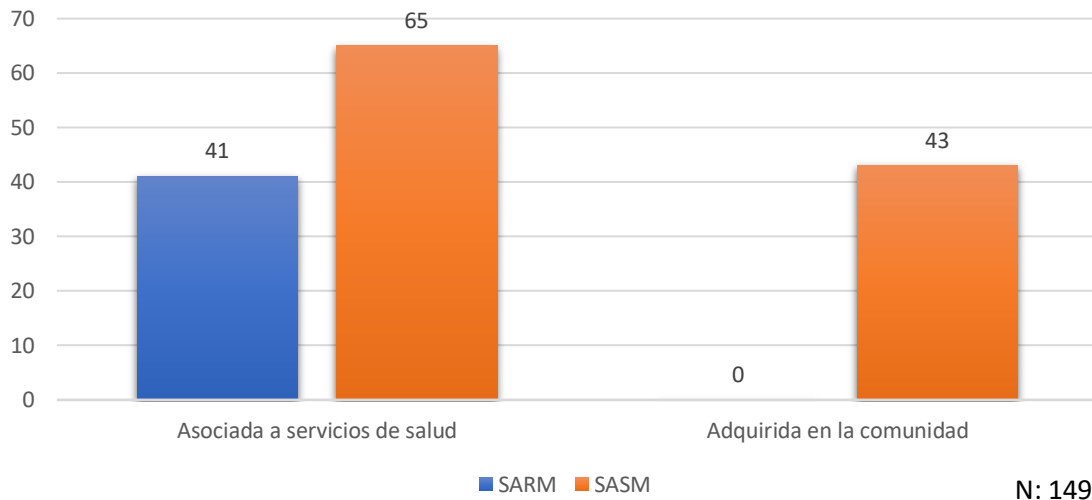


Tabla 8. Días de estancia intrahospitalaria

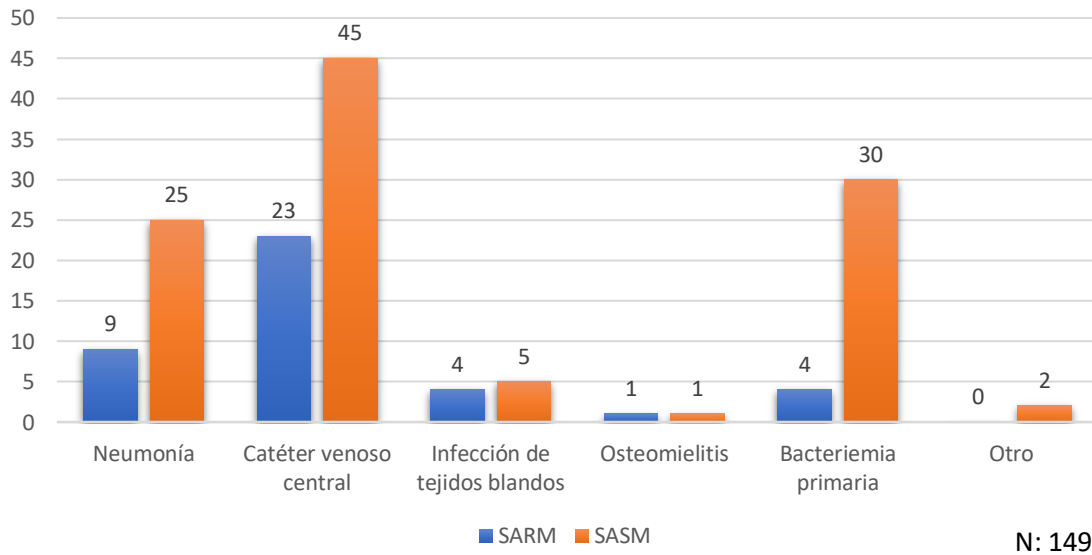
Variable dependiente **Días de estancia intrahospitalaria**

	N	Media	Desviación estándar	Error estándar	95% del intervalo de confianza para la media		Mínimo	Máximo
					Límite inferior	Límite superior		
resistente	41	45,85	47,152	7,364	30,97	60,74	4	241
sensible	108	32,42	46,875	4,511	23,48	41,36	5	379
Total	149	36,11	47,177	3,865	28,48	43,75	4	379

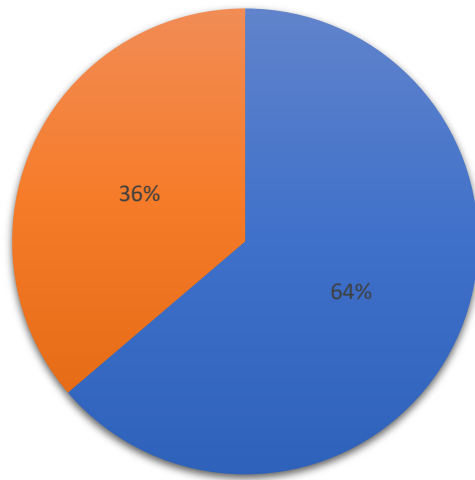
Gráfica 11. Origen de las bacteriemias por *S. aureus*



Gráfica 12. Foco primario de infección



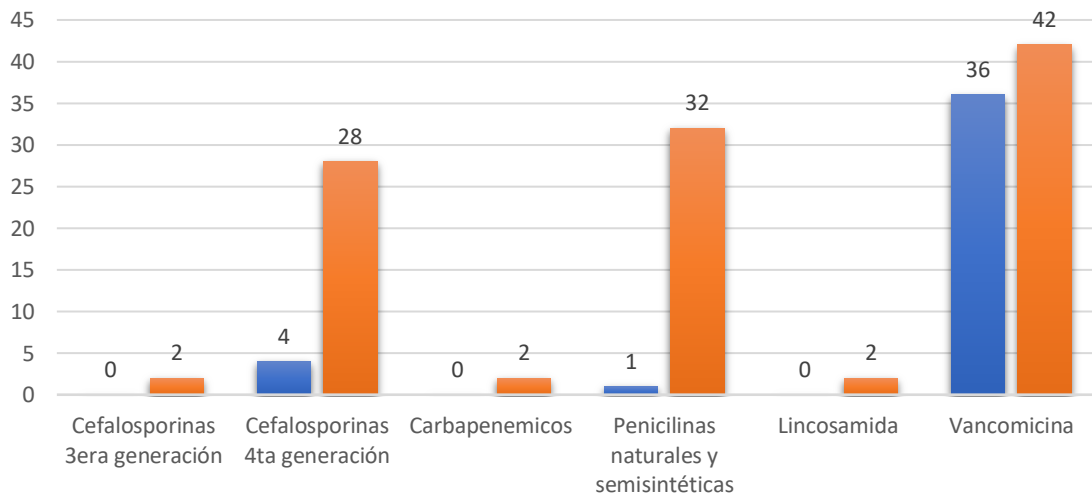
Gráfica 13. Uso de dispositivo externo



■ Sí ■ No

N: 149

Gráfica 14. Tratamiento inicial



■ SARM ■ SASM

N: 149

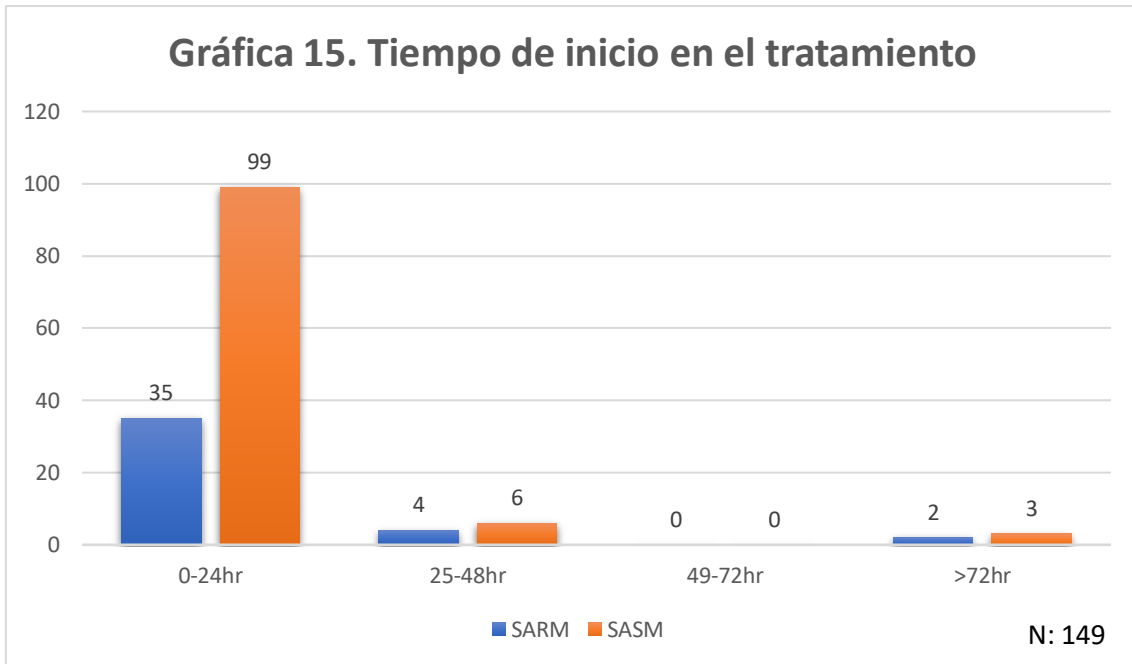


Tabla 9. Duración del tratamiento antiestafilocócico

Variable dependiente Duración del tratamiento antiestafilocócico

	N	Media	Desviación estándar	Error estándar	95% del intervalo de confianza para la media		Mínimo	Máximo
					Límite inferior	Límite superior		
resistente	41	14,90	5,004	,781	13,32	16,48	4	35
sensible	108	13,13	2,679	,258	12,62	13,64	7	28
Total	149	13,62	3,548	,291	13,04	14,19	4	35

Gráfica 16. Desenlace clínico

