



Universidad Nacional Autónoma de México  
Facultad de Medicina  
División de Estudios de Posgrado



Instituto Mexicano del Seguro Social  
Unidad Médica de Alta Especialidad  
Hospital de Pediatría "Dr. Silvestre Frenk Freund"  
Centro Médico Nacional Siglo XXI

Comparación de las características clínicas y complicaciones en bacteriemias por *Staphylococcus aureus* metilino sensible y resistentes en pacientes hospitalizados en un periodo de 5 años (2013-2017)

Tesis para obtener el diploma de especialista en Infectología

PRESENTA

Dra. Dehydra Monserratt León Tavares.

Tutor:

Dra. María Guadalupe Miranda Novales

Unidad de Investigación en Análisis y Síntesis de la Evidencia

Colaborador:

Dra. Claudia Josefina Gómez González  
División de Epidemiología Hospitalaria

UMAE Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional "Siglo XXI" Octubre 218



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**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.



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS



**Dictamen de Autorizado**

Comité Local de Investigación en Salud 3603 con número de registro 17 CI 09 015 042 ante COFEPRIS y número de registro ante CONBIOÉTICA .  
HOSPITAL DE PEDIATRIA, CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI

FECHA Miércoles, 24 de enero de 2018.

**DR. MARÍA GUADALUPE MIRANDA NOVALES  
PRESENTE**

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título:

**Comparación de las características clínicas y complicaciones en bacteriemias por Staphylococcus aureus meticilino sensible y resistentes en pacientes hospitalizados en un periodo de 5 años (2013-2017)**

que sometió a consideración para evaluación de este Comité Local de Investigación en Salud, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de ética y de investigación, por lo que el dictamen es **A U T O R I Z A D O**, con el número de registro institucional:

No. de Registro
R-2018-3603-002

ATENTAMENTE

**DR. HERMILO DE LA CRUZ YANEZ**  
Presidente del Comité Local de Investigación en Salud No. 3603

**IMSS**  
SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL

Índice	
Resumen	3
Antecedentes	5
Justificación	15
Planteamiento del problema	16
Hipótesis	17
Objetivos	18
Material y Métodos	19
Análisis estadístico	22
Recursos humanos y financieros	23
Aspectos éticos	24
Resultados	25
Discusión	36
Conclusiones	40
Referencias bibliografías	41

## Resumen:

**Título:** Comparación de las características clínicas y complicaciones en bacteriemias por *Staphylococcus aureus* meticilino sensible (SAMS) y resistentes (SAMR) en pacientes hospitalizados en un periodo de 5 años (2013-2017).

**Antecedentes:** La morbilidad asociada con la bacteriemia por *Staphylococcus aureus* (BSA) consiste en complicaciones focales y sistémicas que puede ocurrir en cualquier sitio del cuerpo. El aumento en la incidencia de SAMR ha dificultado el manejo adecuado de los pacientes con bacteriemia por *Staphylococcus aureus* y como consecuencia, ha llevado a un aumento en las tasas de morbi-mortalidad y en los costos del sistema de salud.

**Planteamiento del problema:** ¿Cuáles son las características clínicas y complicaciones en pacientes hospitalizados con bacteriemia por *Staphylococcus aureus* meticilino sensible en comparación con bacteriemia por *S. aureus* meticilino resistente en un periodo de 5 años (2013-2017)?

**Objetivo General:** Conocer las características clínicas y complicaciones en pacientes con bacteriemia por *Staphylococcus aureus* meticilino sensible en comparación con bacteriemia por *S. aureus* meticilino resistente en un periodo de 5 años (2013-2017).

**Objetivos Secundarios:** Conocer las principales comorbilidades asociadas y el porcentaje de bacteriemias persistentes por *Staphylococcus aureus* en pacientes hospitalizados. **Material y métodos.** Cohorte retrospectiva. Universo: todos los pacientes con BAS en un periodo comprendido del 1 enero 2013 a 31 diciembre 2017. Los datos demográficos, morbilidad asociada, y complicaciones se registraron de acuerdo a lo anotado en el expediente clínico. **Análisis estadístico:** se empleó estadística descriptiva con frecuencias simples y porcentajes. Se realizó análisis bivariado con chi-cuadrada para diferencia de proporciones, o prueba exacta de Fisher. Se calculó RM e intervalo de confianza 95%. Una p menor de 0.05 se consideró como estadísticamente significativa. Se realizó un análisis multivariado para identificar las variables clínicas asociadas con el desarrollo de SAB y complicaciones.

**Resultados.** Del total de 101 pacientes se identificaron 80 (79%) pacientes con bacteriemia por *Staphylococcus aureus* (BSA) meticilino-sensibles y 21 (21%) casos meticilino-resistentes. Existieron diferencias significativas al comparar las principales características clínicas, demográficas, evolución clínica, manejo, seguimiento y desenlace de los pacientes. Edad: se observó en los grupos de SARM una mediana de edad menor (3 meses) en comparación con SAMS (3 años) (p 0.01). El 96 % de los pacientes tenía alguna comorbilidad, en el grupo de SAMS predominaron los padecimientos hemato-oncológicos (29%) y en segundo lugar las cardiopatías congénitas (25%). Para los pacientes con SAMR, la enfermedad más común fueron

las cardiopatías (38%). De los 101 pacientes 53 (53%) cursaron con bacteriemia complicada 46 % en SAMS y 76% en SAMR; el principal lugar de focalización fue a nivel pulmonar, seguido de piel y tejidos blandos y endocarditis, predominando en el grupo SAMS (neumonía 53%) y en SAMR (infección de piel y tejidos blandos 36%). Los días de estancia previos al diagnóstico: una mediana de 31 días vs 7 días (SARM – SAMS) ( p 0.038), las recaídas fueron más frecuentes en los pacientes con infección por SARM 29% (6/21) que en el grupo SAMS (5/80) con una diferencia significativa (p 0.011). La bacteriemia persistente se reportó en 14 pacientes (14%) La letalidad general fue de 33 de 101 pacientes (32.6%), 14 en el grupo de pacientes sin complicaciones, con 3 casos relacionadas a la infección, y 19 en el grupo de pacientes con complicaciones, 11 de ellas relacionadas a la infección. Los factores de riesgo asociados a muerte fueron: aislamiento de *S. aureus* meticilino resistente, no recibir tratamiento adecuado, no retirar oportunamente el catéter venoso central, La diferencia de la mortalidad entre el grupo de infección por SAMR y SAMS no fue estadísticamente significativa. (p= 0.669).

**Conclusiones:** la mayoría de las bacteriemias por *S. aureus* se presentan en pacientes con comorbilidades, y asociadas a un dispositivo intravascular. El 21% de los casos son por *S. aureus* resistente a meticilina. La frecuencia de focalización es mayor en estos pacientes, así como las recaídas. No hubo diferencia significativa en la mortalidad.

Palabras clave: *Staphylococcus aureus*, meticilino-resistente, meticilino-sensible, bacteriemia.

## Antecedentes

Los miembros del género *Staphylococcus* son cocos Gram positivos (0,5-1,5  $\mu$ m de diámetro) que aparecen de manera aislada o bien formando parejas, tétradas, cadenas cortas o grupos irregulares con configuración en racimo de uvas. Ogston introdujo la denominación *Staphylococcus* (del griego *staphylé*, «racimo de uvas») para describir los micrococcos responsables de la inflamación y la supuración. Los estafilococos son bacterias inmóviles que no forman esporas y que 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 facultativas. *Staphylococcus aureus* es un patógeno oportunista muy eficaz, además de colonizar frecuentemente la piel y las mucosas del ser humano y de los animales (está presente en la parte anterior de las fosas nasales de hasta el 30% de la población humana sana), puede causar una amplia gama de enfermedades, como diversas infecciones cutáneas relativamente benignas, como foliculitis y forunculosis, y enfermedades potencialmente malignas, como erisipela, abscesos profundos, osteomielitis, neumonía, sepsis y endocarditis. Además de las infecciones en las que el microorganismo está físicamente presente en la zona infectada, *S. aureus* también puede dar lugar a enfermedades mediadas por la secreción de toxinas. (1)

Causa enfermedad por dos vías principales: por producción de toxinas que desencadenan cuadros de gastroenteritis, síndrome de la piel escaldada y síndrome de choque tóxico y por invasión directa tisular, como en las infecciones de los tejidos blandos. El microorganismo tiene la capacidad de producir dos tipos de toxinas: los supe antígenos como entero toxinas, toxina de síndrome de choque tóxico, producidos sólo por algunas cepas y las toxinas cito tóxicas (hemolisinas alfa, beta, gamma y delta) que las producen todos los *S. aureus* y de esta manera pueden causar hemólisis y efectos dermonecróticos (2)

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. *Agr A* activado es una proteína de unión al ADN que activa a su vez la transcripción a partir del promotor P2 con generación de un efecto de retroalimentación positiva sobre el sistema; también activa la transcripción del promotor P3 que impulsa la transcripción de la d-hemolisina y de un efector específico denominado RNAlII este induce un efecto recíproco y activa la expresión de la mayor parte de las proteínas segregadas al tiempo que reduce la expresión de factores de superficie, se considera que regula la expresión génica a través de varios mecanismos, mediante el bloqueo de la zona de unión ribosómica del

ARN mensajero (ARN m) en los genes diana. El cromosoma de *S. aureus* codifica más de 10 sistemas reguladores de dos componentes implicados en el control ambiental metabólico y en la regulación de genes de virulencia. Algunos de estos sistemas reguladores de dos componentes relativos a los genes de virulencia son *saeR/S* (para exo proteínas de *S. aureus*), *srrAB* (para la respuesta respiratoria estafilocócica) y *arlS* (para el sensor de locus relacionado con la autólisis) (1)

El *saeR/S* actúa independientemente de *agr* y responde a estímulos ambientales, como las concentraciones elevadas de sodio, el pH bajo, la glucosa y las concentraciones sub inhibitorias de antibióticos. El *srrAB* y el *arlS* interfieren con el crecimiento en condiciones micro aeróbicas y con la autólisis, respectivamente (1)

La biopelícula es una trama extracelular de polisacáridos y proteínas que hace que las comunidades bacterianas queden incluidas en una especie de estructura mecánicamente cohesiva. Las bacterias que permanecen atrapadas en la biopelícula están en fase latente y, así, son fenotípicamente tolerantes a la destrucción inducida por los antibióticos. Dichas bacterias suponen un problema terapéutico importante. Los estafilococos productores de biopelícula han estado asociados a la persistencia y la virulencia en diversos modelos experimentales. La formación de la biopelícula 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 biopelícula. Más del 90% de las cepas clínicas de *S. aureus* elabora una cápsula de polisacáridos entre los cuales se han definido 11 serotipos. *S. aureus* con cápsulas de tipos 5 y 8 es responsable del 75% de las infecciones clínicas. Las cápsulas de tipos 5 y 8 están constituidas por diversos azúcares como manosa y fucosa. Ambas son anti fagocitarias y pueden incrementar la virulencia en diversos modelos animales. *S. aureus* es portador de varias adhesinas de superficie que confieren adherencia a diversas proteínas de la matriz del huésped. Estos componentes de la superficie microbiana reaccionan con moléculas de la matriz de adherencia y son designados bajo el acrónimo MSCRAMM (*microbial surface component reacting with adherence matrix molecules*). (1)

Los precursores de la pared celular son pentapéptidos disacáridos, donde los disacáridos (*N*-acetilglucosamina-*N*-ácido acetilmurámico) están unidos a pentapéptidos (l-alad- glu-l-lys-d-ala-d-ala) y al residuo *N*-acetilmuramato. Después de la translocación en la membrana, los precursores son controlados por proteínas de unión a penicilina (PBP) existentes en la membrana. Las PBP de peso molecular elevado son enzimas bifuncionales que realizan tanto el paso de la transglucosidasa (con unión de la *N*-acetilglucosamina de entrada [G] al ácido murámico [M] en la pared en fase de formación) como el paso de la transpeptidasa que une el penúltimo grupo d-ala al aceptor de glicina en la pared en formación. En el caso de *S. aureus*, la lisina en la posición 3 del péptido raíz aparece casi siempre con



la cadena lateral de pentaglicina (*barras naranjas*). La penicilina es un inhibidor del dominio transpeptidasa de las PBP, *S. aureus* resistente a meticilina es portador de una PBP adicional, denominada PBP2A, que muestra una afinidad muy baja por la mayor parte de los betalactámicos existentes. Así, en presencia de betalactámicos, bloquean las PBP normales, pero no la PBP2A. La PBP2A solamente muestra un dominio transpeptidasa y debe «secuestrar» el dominio transglucosidasa de la PBP2 normal para llevar a cabo su actividad. (1)

Dos años después del inicio del uso masivo de la penicilina para el tratamiento de infecciones bacterianas (en 1940) aparecieron las primeras cepas de *Staphylococcus aureus* productoras de penicilinas. En 1960 prácticamente 100% de las cepas ya eran resistentes a penicilina. El aislamiento del precursor de la penicilina en 1959, el ácido 6-aminopenicilánílico, permitió la producción de penicilinas semisintéticas. La meticilina y la isoxazolil-penicilina (oxacilina) fueron las primeras penicilinas semisintéticas, resistentes a la hidrólisis por las betalactamasas, que se utilizaron en el tratamiento de las infecciones por estafilococos a principios de 1960. En poco tiempo, nuevos compuestos menos tóxicos como la nafcilina, la cloxacilina y la dicloxacilina estuvieron disponibles; sin embargo, un año después se identificaron las primeras cepas resistentes a meticilina gracias a la producción de enzimas fijadoras de penicilina de baja afinidad. En *Staphylococcus* spp. la proteína denominada PBP 2' o 2a es la responsable de la resistencia. Esta proteína está codificada por el gen *mecA*, que forma parte del llamado SCCmec (casete cromosómico estafilocócico), localizado en la región *mec* del cromosoma bacteriano. Esta región es una isla de resistencia que contiene al gen estructural para la PBP2a y a los genes *mecl* (represor) y *mecR1* (inactivador de *mecl*) que actúan como elementos reguladores de la transcripción. A pesar de que la región *mec* está altamente conservada, la expresión fenotípica de la resistencia muestra gran variabilidad. La resistencia a meticilina en *Staphylococcus* spp, es sinónimo de la resistencia a todos los betalactámicos, incluyendo penicilinas, cefalosporinas y carbapenémicos; se asocia a la resistencia múltiple a antibacterianos no relacionados estructuralmente como tetraciclinas, macrólidos, quinolonas y amino glucósidos. Como medida de solución a este problema en diferentes partes del mundo se inició el uso de vancomicina en el tratamiento de infecciones por cepas metilino resistentes; como consecuencia se produjo un incremento en la resistencia a glucopéptidos en cepas de *Enterococcus* spp. y, 25 años después, finalmente se encontró en *Staphylococcus* spp.(3)

Como norma general, los glucopéptidos actuales (p. ej., vancomicina) son menos bactericidas que los betalactámicos contra los SASM. Por tanto, no se deberían utilizar como tratamiento de primera línea contra los microorganismos sensibles a los betalactámicos. Sin embargo, la vancomicina todavía es el tratamiento de referencia

contra las infecciones graves por SARM y lo seguirá siendo mientras no se demuestre que los nuevos antibióticos contra SARM (como la daptomicina y los betalactámicos anti-SARM) son mejores. En cepas clínicas de *S. aureus* se han observado dos tipos de resistencia a los glucopéptidos. Según la normativa de mayo de 2008 de la Food and Drug Administration (FDA) estadounidense, los criterios de la vancomicina respecto a *S. aureus* son los siguientes: sensibles, cuando la CMI es  $\leq 2$  mg/ml; resistencia intermedia con una CMI de vancomicina de 4-8 mg/ml; y resistencia de alto nivel con CMI de vancomicina  $\geq 16$  mg/ml. Ambos fenotipos de resistencia están relacionados con mecanismos distintos y pueden tener una relevancia clínica y epidemiológica diferente. (1)

### **Bacteriemia:**

El aislamiento de bacterias de una o más muestras de cultivo sanguíneo venoso periférico de un paciente con síntomas relevantes asociados y signos de infección sistémica. El aislamiento de *S aureus* en hemocultivo siempre debe considerarse clínicamente significativo. (2)

### **Bacteriemia persistente**

Hemocultivos positivos  $\geq 3$  días después del inicio del tratamiento, la duración de bacteriemia ha constituido la base de varios intentos por definir la gravedad del BAS aunque estos no han sido universalmente aceptados (2)

### **Bacteriemia no complicada**

En adultos la definición de bacteriemia no complicada es definida como pacientes con resultados positivos en hemocultivo, sin endocarditis, con hemocultivos negativos 2 a 4 días posterior del primer aislamiento, defervescencia dentro las 72 horas posteriores de una terapia efectiva, sin evidencia de sitios metastásicos de infección. (4)

### **Bacteriemia complicada**

Definida en pacientes con hemocultivo positivo que no cumple los criterios para bacteriemia no complicada. Se recomienda una terapia de 4 a 6 semanas dependiendo la extensión de la infección. (4)

La ecocardiografía se recomienda para todos los adultos con bacteriemia, la ecocardiografía transesofágica (TEE) es preferible a la ecocardiografía transtorácica (TTE). (4)

En niños, el tratamiento recomendado para bacteremia por SARM es vancomicina 15 mg/kg/ dosis IV cada 6 h. La duración de la terapia puede variar de 2 a 6 semanas

dependiendo de la fuente, presencia de infección endovascular, y focos metastásicos de infección. Aún faltan datos sobre la seguridad y la eficacia de agentes alternativos en niños, pero la daptomicina 6-10 mg / kg / dosis IV una vez al día puede ser una opción. El ecocardiograma se recomienda en niños con cáncer o enfermedad cardíaca, bacteriemia de más de 2-3 días de duración, u otros hallazgos clínicos sugestivos de endocarditis (4)

Las bacteriemias **primarias o de origen desconocido** pueden representar entre el 10 y el 40% de las causadas por *S. aureus*. Las bacteriemias **secundarias o de origen conocido** son aquellas que tienen un foco primario identificable como dispositivos vasculares, válvulas cardíacas protésicas y nativas, huesos o articulaciones. (2)

La bacteriemia por *Staphylococcus aureus* (BSA) puede clasificarse según ruta de adquisición en: adquirida en la comunidad (AC), adquirida en el hospital (AH) y asociada con el cuidado de la salud (ACS):

#### **Bacteriemia adquirida en el hospital (BSA-AH):**

- Pacientes con primer hemocultivo positivo después de dos días de admisión y uno o menos días luego del alta hospitalaria.

#### **Bacteriemia asociada con el cuidado de la salud (ACS):**

- Pacientes con primer hemocultivo positivo antes de dos días de admisión y con cualquiera de los siguientes:
  - Hospitalización de dos o más días en los últimos 90 días.
  - Residencia en un hogar de ancianos o centro de cuidados a largo plazo.
  - Pacientes en programa de hemodiálisis.
  - Recepción de terapia intravenosa en casa.
  - Medicación inmunosupresora o cáncer metastásico.
  - Dispositivos intravasculares a largo plazo para quimioterapia o nutrición parenteral.
  - Procedimiento invasivo que requirió ingreso al hospital en los últimos 90 días.

#### **Bacteriemia asociada en la comunidad (AC):**

- Pacientes que no cumplen los criterios para BSA-AH o BSA-ACS, y que tienen su primer hemocultivo positivo en dos días o antes luego de la admisión.(2)

**Recurrencia:**

Recurrencia de bacteriemia dentro de los 30 días (cuando se realiza un nuevo hemocultivo y es positivo para *S.aureus*, 30 días posteriores a suspender la terapia con antibióticos y separados por al menos 7 días desde el último hemocultivo positivo para *S.aureus*. y con al menos un hemocultivo negativo en el inter periodo de tiempo .(5)

**Recaída**

Recaída de bacteriemia dentro de los primeros 30 días (cuando se realiza un nuevo hemocultivo y es positivo para *S.aureus* dentro de los primeros 30 días posteriores a suspender la terapia con antibióticos y separados por al menos 7 días desde el último hemocultivo positivo para *S.aureus*. y con al menos un hemocultivo negativo en el inter periodo de tiempo.(5)

**Bacteriemia relacionada con catéter venoso central (CRBI)**

Una diferencia  $\geq 5$  veces en hemocultivos cuantitativos obtenidos de un catéter venoso central (CVC) y una vena periférica se considera el criterio estándar para definir una infección del torrente sanguíneo relacionada con el catéter. La diferencia en la positividad de más de 180 minutos entre los hemocultivos del catéter venosos central y periférico. (6) Criterio definitivo: el cultivo de punta de catéter  $> 15$  colonias de *Staphylococcus aureus* o inflamación presente en el sitio de inserción, y sin otra fuente de infección identificada

Probable: catéter colocado en el momento de bacteriemia, y sin enfoque alternativo identificado (2)

**Identificación y retiro del foco infeccioso:**

Requiere terapia antimicrobiana adecuada y retiro de posible foco. Tres estudios prospectivos han demostrado el no retirar el catéter infectado es el factor de riesgo independiente más fuerte para la recaída. La intervención quirúrgica temprana en endocarditis por *S aureus* (SAE), en particular la extirpación temprana de la prótesis infectadas de válvulas cardíacas, mejora el resultado .Algunos pacientes (10-40%) no se encuentra ningún foco identificable de infección.(2)

## Resistencia en *Staphylococcus aureus* e infecciones en niños

En el programa de vigilancia antibiótica SENTRY, que recoge datos correspondientes a Estados Unidos, Canadá, América Latina, Europa y la región occidental del Pacífico, se han observado las distribuciones siguientes de las infecciones por *S. aureus* en adultos : 1) 39,2% de las infecciones de piel y tejidos blandos; 2) 23,2% de las infecciones de las vías respiratorias inferiores; 3) 22% de las infecciones del torrente circulatorio, incluida la endocarditis infecciosa, y 4) 15,6% de otras infecciones ,incluidas las del aparato urinario, el encéfalo y la cavidad abdominal. *S. aureus* es una de las causas principales de las infecciones nosocomiales, especialmente en lo que se refiere a las infecciones de la zona quirúrgica (19,5-30%), la bacteriemia relacionada con catéteres y la neumonía asociada a ventilación mecánica (20,5-28%). En el medio extra hospitalario, *S. aureus* también es una de las causas principales de endocarditis de las válvulas originales (31,6% de los casos) y de las prótesis valvulares (23% de los casos), así como de las osteomielitis (50-70% de los casos), y también es la segunda causa de bacteriemia extra hospitalaria después de *Escherichia coli* (15-23,5%). (1)

Desde su aparición, las cepas de *Staphylococcus aureus* resistentes a meticilina (SARM) se diseminaron por todo el mundo y, aunque se mantuvieron como un problema asociado al ambiente hospitalario (*Hospital-acquired meticillin-resistant Staphylococcus aureus*, HA-MRSA), en los años 90 aparecieron los primeros casos en pacientes sin antecedentes de hospitalización. Estas nuevas cepas recibieron la denominación de CA-MRSA (*Community acquired MRSA*). Debido al comportamiento descrito en los hospitales (incremento de la resistencia de 2 a 64% en 30 años) se teme que la diseminación se lleve a cabo eficientemente y se convierta en un problema grave de salud pública en este siglo. La alarma se suscitó al encontrar un mayor número de infecciones graves de la piel y de los tejidos blandos entre niños y adultos jóvenes sin factores de riesgo (3)

El aumento en la incidencia de *Staphylococcus aureus* meticilino resistente (SAMR) ha dificultado el enfoque inicial de los pacientes con Bacteriemia por *Staphylococcus aureus* y como consecuencia, ha llevado a un aumento en las tasas de morbi-mortalidad y en los costos del sistema de salud principalmente, al mayor uso de recursos y a hospitalizaciones más prolongadas (4)

La epidemiología de las bacteriemias por *S. aureus* se encuentra en constante cambio y representa un problema para los sistemas de salud por cuanto puede tener tasas de mortalidad tan altas como del 20 al 40% (2)

En los estudios que describen el comportamiento de la BAS en niños, se encuentra que la gravedad es diferente a la descrita en adultos, pero también se ha registrado un aumento en la frecuencia de bacteriemia por cepas resistentes (7)

Si bien las tasas generales de BAS pueden haberse estabilizado en los últimos 20 años, la contribución de *S. aureus* resistente a la meticilina (MRSA) ha fluctuado, por ejemplo, en Quebec, Canadá, la incidencia de bacteriemia por SARM aumentó de 0 por 100,000 personas-años a 7.4 por 100,000 personas-año desde 1991 hasta 2005, a pesar de ser estables tasas de bacteriemia por *S. aureus* sensible a meticilina (MSSA) durante el mismo. Desde 2005, la mayoría de estas mismas regiones han experimentado reducciones significativas en las tasas de bacteriemia por SARM, probablemente vinculado a mejoras en los procedimientos de control de infecciones (8)

En México 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. Algunos estudios describen las características moleculares de las cepas resistentes, pero no la evolución clínica de los pacientes.

Borbón-Esquer EM, Villaseñor-Sierra en el 2014 (10) realizaron un estudio en el Centro de Investigación Biomédica de Occidente Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS) de Agosto 2009 a septiembre 2011, aislaron 291 cepas de *S.aureus* de los cuales 190 (65%) era MRSA, el análisis genotípico de las 102 cepas de SARM que analizaron mostraron los siguientes resultados: 97/102 (95%) cepas mostraron SCC mec tipo II y 5/102 (5%) mostró SCC mec tipo IVa, concluyendo que las cepas SCC mec tipo II fueron las cepas más frecuentes aisladas en niños con infecciones invasivas, Ninguno de las cepas tenían el gen Pantón Valentine Leucocidina y la resistencia a eritromicina, clindamicina, rifampicina y trimetoprim sulfametoxazol fue 97%, 95%, 0% y 0%, respectivamente. Donde sugieren que la alta prevalencia de cepas SARM en pacientes hospitalizados debe promover la investigación a programas de prevención más eficientes. (9)

La presencia de comorbilidades subyacentes, que se han evaluado en niños son: enfermedad cardíaca, enfermedad renal en etapa terminal, fase final enfermedad hepática, diabetes, terapia inmunosupresora o más 14 días de uso de esteroides sistémicos, inmunodeficiencia primaria, neutropenia (neutrófilos absolutos menor a <500 células / mm<sup>3</sup>), VIH infección, trasplante de órgano sólido, haber recibido quimioterapia dentro de 6 meses anteriores, falla intestinal y eccema%(5)

El manejo de todas las infecciones por SARM debe incluir identificación, eliminación y / o desbridamiento de los fuente y otros sitios de infección cuando sea posible (p. ej., drenaje) de abscesos, extracción de catéteres venosos centrales y desbridamiento de osteomielitis). (4)

Hamdy, et al en el 2017 (5) realizaron un estudio de cohorte multicéntrico, retrospectivo de niños menores de 18 años hospitalizados con bacteriemia por MRSA en 3 hospitales de tercer nivel de atención desde 2007 al 2014. De los 232 episodios de bacteriemia por SARM, 72 (31%) experimentaron fracaso en el tratamiento y 23% desarrollaron complicaciones, mientras que 5 (2%) murieron. La mediana de edad fue 5.3 años, 121 (52.2%) tenían alguna condición de comorbilidad, en 50 (21.6%) la infección inició en el hospital y 22 (9.5%) requirieron de vasopresores por 48 horas al inicio de la bacteriemia. Las principales fuentes de infección fueron: osteomielitis (72, 31%), relacionada con el catéter (52, 22.4%), piel e infección de tejidos blandos 72 (31%) fracaso del tratamiento: 64 (27.6%) tuvieron bacteriemia persistente > 3 días, 7 (3%) tuvieron recurrencia de bacteriemia dentro de los 30 días de finalizar el tratamiento y 5(2.2%) murieron. La mediana de duración de bacteriemia fue de 2 días (IQR: 1-4 días), 30 (12.9%) tuvieron bacteriemia persistente por más de 5 días y 24 (10.3%) por más de 7 días. La progresión de la infección ocurrió en 17 (7.3%), complicaciones hematógenas o secuelas en 54 (23.3%) embolo séptico o trombo en 28 (12.1%) foco metastásico 19(8.2%). En 11(4.7%) se requirió readmisión en los primeros 30 días. De los 5 pacientes que murieron: 1 falleció 3 días posteriores del inicio de bacteriemia, la cual estuvo asociada a un CVC, en los otros 4 se identificó neumonía, Las defunciones ocurrieron al 7º, 8º, 9º y 11º días después del inicio de bacteriemia. Se analizaron las variables asociadas a falla al tratamiento, y se encontraron de mayor peso, la infección endovascular (OR, 4.45, 95% CI: 1.09-18.2), la infección musculo esquelética (OR, 2.4, 95% CI: 1.08- 5.16), y estado crítico (OR, 2.77, 95% CI: 1.02-7.5). En esta cohorte, el 78% tuvo un inicio en comunidad y el primer sitio primario de infección fue osteomielitis (31% ) relacionada a CVC (22%) piel y tejidos blandos (16%), solo en 2% se encontró endocarditis. La duración media de bacteriemia fue de 2 días y el 10% persistió más de 10 días. En comparación con los adultos, la duración de la bacteriemia es menor, y la infección relacionada a catéter ocupa el segundo lugar y no el primero. Cada día adicional de bacteriemia se asoció con un 50% (IC del 95%: 26% -79%) aumentó las probabilidades de complicaciones relacionadas con la bacteriemia (5)

En un estudio realizado por J. Lee et al en el 2017 (10) realizaron un estudio transversal de 25 años (1 enero 1990 al 31 diciembre 2014) en el Hospital Miller Children´s y el Hospital de la mujer en Long Beach California ,los sujetos de estudio se dividieron según la presencia o ausencia de complicaciones relacionadas con SAB, y la infección por una cepa sensible o resistente a meticilina (es decir, SARM vs SAMS). La frecuencia de complicaciones fue elevada, 52% (197 de 376). Las complicaciones más comunes se observaron infecciones de piel y tejidos blandos, osteomielitis, neumonía y artritis séptica Entre los sujetos con complicaciones 63 (32% de 197)

tuvieron más de 2 focos y 48 (34% de 140 pacientes evaluables) tenían un foco insospechado con osteomielitis (19%), artritis séptica (9%), neumonía (9%) y endocarditis (5%). Cuarenta y dos por ciento de pacientes con un foco insospechado tenían más de dos complicaciones, y el tiempo medio para la identificación de un foco fue de cinco días. Entre los sujetos con complicaciones, todas las características basales fueron similares entre aquellos con MRSA vs complicaciones con infección por MSSA. Las infecciones por SARM y complicaciones fueron con mayor frecuencia adquiridas en la comunidad (63% vs. 44%,  $P = 0.036$ ). El número de complicaciones por episodio ( $2.2$  vs.  $1.3$ ,  $P = 0.01$ ) y la proporción de pacientes con múltiples focos (58% vs. 26%,  $P < 0.001$ ) fueron significativamente más altos en aquellos con bacteremia por SARM que los que tuvieron bacteremia por SARM (10)

Los focos insospechados pueden contribuir significativamente a la mortalidad y la morbilidad de SAB como la falta de identificación de complicaciones oportunas.

La epidemiología de la bacteriemia por MRSA entre niños y adultos enfatiza la necesidad de estudios en población pediátrica para conocer las características clínicas y resultados específicos en niños.



## Justificación

La morbilidad asociada con la bacteriemia por *Staphylococcus aureus* (BAS) frecuentemente se presenta con complicaciones focales y/o sistémicas. El aumento en la incidencia de SAMR ha dificultado el enfoque inicial de los pacientes con bacteriemia por *Staphylococcus aureus* y como consecuencia, ha llevado a un aumento en las tasas de morbi-mortalidad y en los costos del sistema de salud. La identificación de factores clínicos, sitio de la infección y eliminación de focos de infección, permitirá establecer un diagnóstico situacional y mejorar las intervenciones futuras a largo plazo, que se pueden traducir a una menor estancia hospitalaria, menor costo de hospitalización menor riesgo de complicaciones, y reducción en la mortalidad en pacientes con bacteriemia por *Staphylococcus aureus*.

### **Planteamiento del problema**

La bacteriemia por *S. aureus* (BSA) se consideró con alto riesgo de complicaciones, sobre todo en pacientes que cursaron con infección por cepas resistentes a meticilina, por lo que se planteó la siguiente pregunta

¿Cuáles son las características clínicas y complicaciones en pacientes hospitalizados con bacteriemia por *Staphylococcus aureus* meticilino sensible en comparación con bacteriemia por *S. aureus* meticilino resistente en un periodo de 5 años (2013-2017)?

## Hipótesis

Las complicaciones asociadas con bacteriemia por *Staphylococcus aureus* meticilino resistente se encontrarán en un 50% más que en pacientes con bacteriemia por *Staphylococcus aureus* meticilino sensible.

## Objetivos

**Objetivo General:** Conocer las características clínicas y complicaciones en pacientes con bacteriemia por *Staphylococcus aureus* meticilino sensible en comparación con bacteriemia por *S. aureus* meticilino resistente en un periodo de 5 años (2013-2017).

**Objetivos Secundarios:** Conocer las principales comorbilidades asociadas y el porcentaje de bacteriemias persistentes por *Staphylococcus aureus* en pacientes hospitalizados.

## **Material y métodos.**

### **Diseño de estudio: cohorte retrospectiva**

Lugar donde se llevará a cabo: UMAE Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional Siglo XXI

### **Universo de estudio:**

Pacientes de menores de 18 años de edad, con al menos un hemocultivo positivo para *Staphylococcus aureus* durante cualquier momento de la hospitalización, en el periodo comprendido 1 enero 2013 al 31 diciembre 2017 en el Hospital de Pediatría Centro Médico Nacional Siglo XXI.

### **Sujetos de estudio**

#### **Criterio de inclusión:**

Pacientes de 0 a 17 años de edad con aislamiento microbiológico de *Staphylococcus aureus* en hemocultivo(s) y expediente completo.

#### **Criterios de eliminación:**

Pacientes con información incompleta en expediente clínico.

**Tipo de muestreo:** muestreo no probabilístico

**Tamaño de la muestra:** tamaño de la muestra por conveniencia.

### **Variables**

**Independiente:** bacteriemia por *Staphylococcus aureus*.

**Dependientes:** complicaciones, bacteremia persistente, defunción.

## Definiciones y operacionalización de las variables.

Variable	Definición	Tipo de variable	Valores de variable.
<b>Caso</b>	Numero consecutivo de caso	Cualitativa nominal	1-101
<b>Edad</b>	Tiempo transcurrido desde el nacimiento hasta el momento en que ingresa al protocolo de estudio	Cuantitativa continua	Años
<b>Género</b>	Condición orgánica que distingue al hombre de la mujer	Cualitativa dicotómica	Hombre ....1 Mujer .....2
<b>Días de estancia hospitalaria</b>	Cantidad de días que transcurren entre la fecha de ingreso y egreso	Cuantitativa continua	Días
<b>Bacteriemia adquirida en la comunidad</b>	Pacientes que no cumplen los criterios para BSA-AH o BSA-ACS, y que tienen su primer hemocultivo positivo en dos días o antes luego de la admisión	Cualitativa	1) Si 2)no
<b>Bacteriemia adquirida en el hospital</b>	Pacientes con primer hemocultivo positivo después de dos días de admisión y uno o menos días luego del alta hospitalaria	Cualitativa	1)si 2)no
<b>Bacteriemia primaria</b>	origen desconocido	Cualitativa	1)si 2)no
<b>Foco primario De bacteriemia (bacteriemia Secundaria)</b>	Sitio anatómico de infección primaria identificado en pacientes	Cualitativa nominal	1)Catéter 2)Catéter permanente y Mahurkar 3)Neumonía 4) Piel y tejidos blandos 5) Sitio quirúrgico 6) ninguna
<b>Mortalidad</b>	Egreso por defunción independiente a la causa consignada en el expediente clínico, en los siguientes 30 días de inicio de la bacteremia por <i>S. aureus</i>	Cualitativa nominal	1)si 2) no
<b>SAMR</b>	Aislamiento de <i>S. aureus</i> en hemocultivo periférico con test de cefoxitima positivo documentado en antibiograma de hemocultivo	Cualitativa nominal	1)Si 2)No
<b>SAMS</b>	Aislamiento con prueba de sensibilidad a cefoxitima negativo documentado en antibiograma de hemocultivo	Cualitativa nominal	1)si 2)no

<b>Complicaciones por bacteriemia</b>	Evidencia de siembra infecciosa en sitio distante a foco primario	Cualitativa nominal	1) endocarditis 2) osteomielitis 3) absceso epidural 4) tromboflebitis séptica 5) meningitis 6) artritis séptica 7) neumonía 8) meningitis 9) shock séptico 10) piel y tejidos blandos 11) más de 2 focos.
<b>Bacteriemia persistente</b>	Bacteriemia persistente por <i>S. aureus</i> mayor o igual a 3 días	Cualitativa nominal	1) si 2) no
<b>Tratamiento</b>	De acuerdo a identificación SAB	Cualitativa nominal	1)Cefalotina/ amikacina 2)Dicloxacilina 3)Dicloxacilina/ amikacina 4)Vancomicina 5)Linezolid 6)Otros 7)Más de 2 esquemas
<b>Días de tratamiento</b>	Número de días con tratamiento antimicrobiano	Cuantitativa continua	Días
<b>Días para el retiro de catéter venoso central</b>	<b>Bacteriemia relacionada con catéter venoso central (CRBI)</b> Una diferencia $\geq 5$ veces en hemocultivos cuantitativos obtenidos de un catéter venoso central (CVC) y una vena periférica se consideró el criterio estándar para definir una infección del torrente sanguíneo relacionada con el catéter .La diferencia en la positividad de más de 180 minutos entre los hemocultivos del catéter venosos central y periférico.	Cuantitativa continua	Días

## Descripción general del estudio

Se identificaron todos los pacientes con aislamiento de *Staphylococcus aureus* en hemocultivos de la base de datos del Laboratorio de Microbiología clínica del Hospital de Pediatría CMN Siglo XXI de enero 2012 a diciembre 2017. Se recabó toda la información de la infección del expediente clínico.

Los sujetos de estudio se dividieron según la presencia o ausencia de complicaciones relacionadas con SAB, así como presencia o ausencia de resistencia a meticilina (es decir, MRSA vs. MSSA).

### **Análisis estadístico.**

Se compararon variables demográficas, clínicas y de resultado entre dos grupos metilino sensibles y metilino-resistentes, con pruebas  $\chi^2$  o prueba exacta de Fisher para variables nominales, y U de Mann-Whitney para las variables continuas. Se calculó la RM y el intervalo de confianza 95%. Una p menor de 0.05 fue considerada como estadísticamente significativa.

De acuerdo a los resultados se realizó un análisis multivariado para identificar las variables clínicas asociadas con el desarrollo de SAB y complicaciones.



## **Recursos humanos, materiales y financieros**

Para llevar a cabo este protocolo de investigación, fue necesario acudir a base de datos de laboratorio hospital y área de archivo para revisar expedientes clínicos. Estas tareas se desempeñaron por la tesista. El objetivo básico de esta función en base a recursos humanos fue alinear las políticas y estrategias en cuanto a metodología para la adecuada implantación de diseño de investigación

**Aspectos éticos.**

El estudio se apega al Reglamento en Materia de Investigación de la Ley General de Salud, de acuerdo al artículo 17 se clasifica como un estudio sin riesgo. Fue aprobado por el Comité Local de Ética e Investigación con el número de registro R- 2018-3603-002

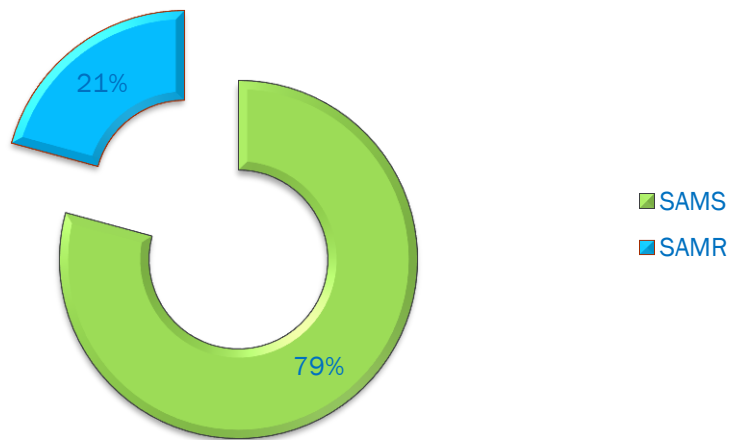
En el transcurso de la investigación se compiló y almacenó información relativa a personas cuya revelación a terceros pueda causar perjuicio o malestar. Por lo tanto, en la investigación se tomaron las medidas necesarias para proteger el carácter confidencial de dicha información.

## Resultados.

De todos los aislamientos en sangre de *Staphylococcus aureus*, se encontraron un total de 130 pacientes que tuvieron infección de enero 2013 a diciembre 2017, sin embargo debido a que no se localizaron 35 expedientes, el tiempo del estudio se extendió hasta junio de 2018. Con ello se pudieron revisar un total de 104 expedientes, de los cuales tres se eliminaron por tener expediente incompleto.

Del total de 101 pacientes se identificaron 80 (79%) casos de bacteriemias por *Staphylococcus aureus* (BSA) meticilino-sensibles y 21 (21%) casos meticilino-resistentes (gráfico 1)

Gráfica 1. Porcentaje de bacteriemias por *S.aureus* meticilino resistente vs sensible, 2013-2018



En la tabla 1 se encuentran las características demográficas y clínicas de los pacientes con bacteriemias, distribuidos en infecciones por SAMR vs SAMS. Se destaca que la edad de los pacientes con infección por SAMR es mucho menor. No hay diferencia en el género. Solamente cuatro pacientes eran previamente sanos. La enfermedad principal para las infecciones por SAMS fueron padecimientos hemato-oncológicos, y en segundo lugar las cardiopatías congénitas. Para los pacientes con SAMR, la enfermedad más común fueron las cardiopatías. La adquisición de la infección en el hospital o asociada al uso de un catéter intravascular fue del 90%. No hubo diferencia estadísticamente significativa.

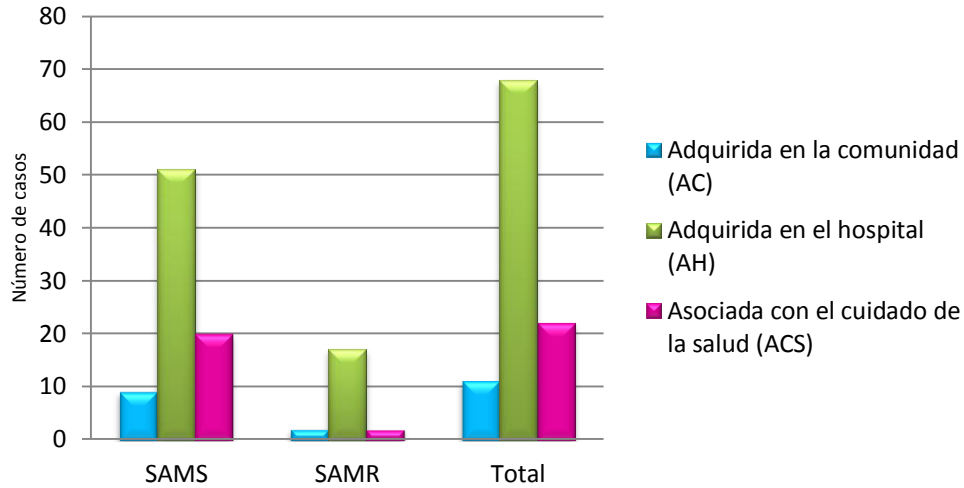
Tabla 1. Características demográficas y clínicas en pacientes con bacteriemias meticilino resistente vs sensible

Característica		SAMS N=80	SAMR N=21	Valor de p
Edad (Mediana , valor mínimo y máximo)		3 años (1mes-16 años)	3 meses (1mes-15 años)	0.01
Género				
N (%)	Hombre	44(55)	11(52)	
	Mujer	36 (45)	10(48)	1
Comorbilidades N (%)		<b>77(96)</b>	<b>20(95)</b>	0.11
	Cardiopatía congénita	20 (25)	8(38)	
	Hematológico-Oncológico	23(29)	2(9.5)	
	Síndrome de intestino corto	10(12.5)	2(9.5)	
	Enfermedad renal terminal	10(12.5))	1(4.8)	
	Enfermedad neurológica	7 (9)	1(4.8)	
	Prematurez	3(4)	4(19)	
	LES <sup>a</sup> , Sx hemofagocítico	2 (2.5)	1(4.8)	
	Hidronefrosis	0	1(4.8)	
	Plastia abdominal	1(1)	0	
	Pan hipopituitarismo	1(1)	0	
Adquisición de la infección				0.150
N (%)	Hospital	51(64)	17(80)	
	Comunitaria	9(11)	2(10)	
	Asociada a los cuidados de la salud	20(25)	2 (10)	
Origen de la bacteremia N (%)	Primaria	19 (23.75)	4 (19)	0.493
	Secundaria	61 (76.25)	17 (81)	0.493
	Catéter temporal	31(51)	11(64)	
	Catéter Mahurkar	9 (15)	1 (6)	
	Piel y tejidos blandos	6 (10)	1 (6)	
	Sitio quirúrgico	5(8)	2 (12)	
	Catéter permanente <sup>b</sup>	6 (10)	0	
	Neumonía	4 6)	2 (12)	
Mediana de días de uso del catéter previo a la bacteriemia	Temporal	12 ( 2-42 )	18 ( 7- 90)	0.073
	Permanente y Mahurkar	83 (5-878)	62	0.875
Mediana de días de estancia hospitalaria previo al diagnóstico de BAS secundaria		7	31	<b>0.038</b>

<sup>a</sup> LES: Lupus eritematoso sistémico . <sup>b</sup> Catéter permanente; Broviac, Hickman, Puerto.

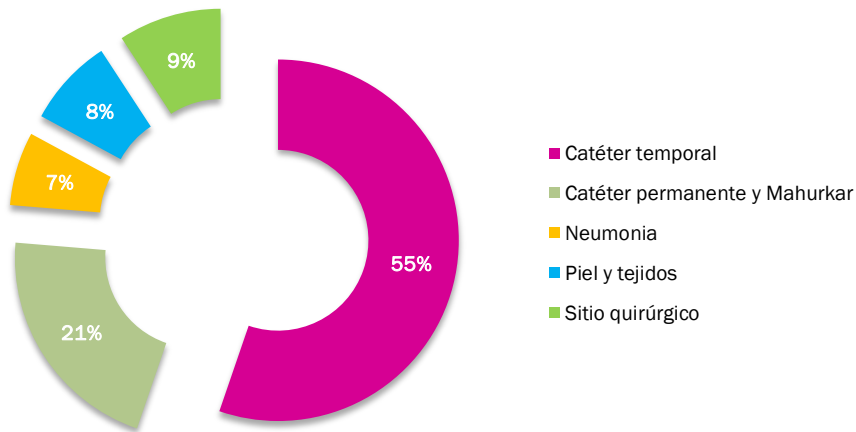
La mayoría de las infecciones, independientemente del lugar de su adquisición tuvieron un aislamiento de *S. aureus* sensible, incluyendo las infecciones asociadas al cuidado de la salud (gráfico 2)

Gráfico 2. Bacteriemia por *Staphylococcus aureus* de acuerdo al lugar de adquisición.



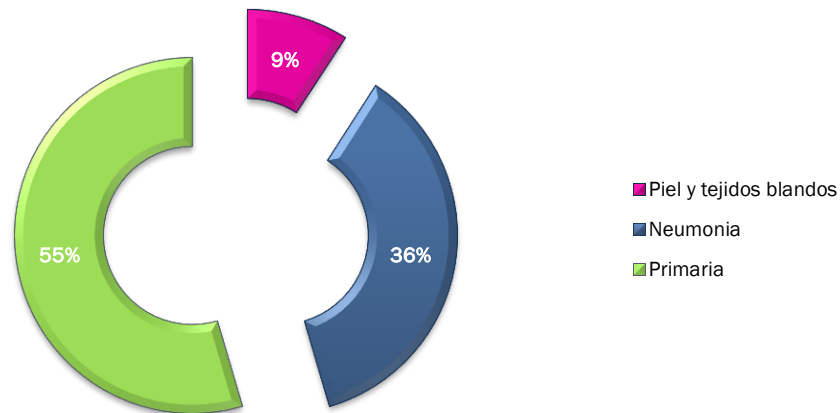
Las bacteriemias secundarias o de origen conocido, son aquellas que tienen un foco primario identificable, donde el uso de dispositivos vasculares tanto temporales, permanentes y catéter para hemodiálisis (Mahurkar), predominaron en las infecciones adquiridas en el hospital y asociadas al cuidado de la salud. (gráfico 3)

Gráfico 3 Bacteriemia secundaria en las infecciones adquirida en el hospital y asociada con el cuidado de la salud.



Las infecciones adquiridas en la comunidad representaron 10% de la población total (10 de 101 pacientes), de estas el 55% tuvo un origen desconocido (bacteriemia primaria) las bacteriemias secundarias incluyeron neumonía e infección de piel y tejidos blandos. (gráfico 4)

Gráfica 4 Origen de la bacteriemia por *Staphylococcus aureus* en las Infecciones adquiridas en la comunidad



Para el seguimiento de los pacientes, y poder establecer el diagnóstico de bacteremia persistente, que es una de las complicaciones y variables de desenlace, se requiere de un hemocultivo de control entre el 3° y 5°-7° día, sin embargo, esto no realizó en el 30% de los casos. Se obtuvo una mediana de días de duración de bacteriemia de 7 a 8 días en ambos grupos. La bacteriemia persistente fue más frecuente en los pacientes con infección por un *S. aureus* meticilino-resistente (23%) que en aquellos con infección por un meticilino-sensible (11.2%), y aunque el OR fue de 2.44(.67-8.88) no alcanzó diferencia estadísticamente significativa. También para la focalización secundaria, la frecuencia y el riesgo fue mayor para aquellos con infección por *S. aureus* meticilino-resistente. Casi todos los pacientes con *S. aureus* meticilino-resistente tuvieron una infección complicada en comparación con los pacientes con infección por *S. aureus* meticilino-sensible (OR 8.17, IC 95% 1.78-37.44, p= 0.002)

Tabla 2. Complicaciones de bacteriemias por *S. aureus* meticilino resistente vs sensible

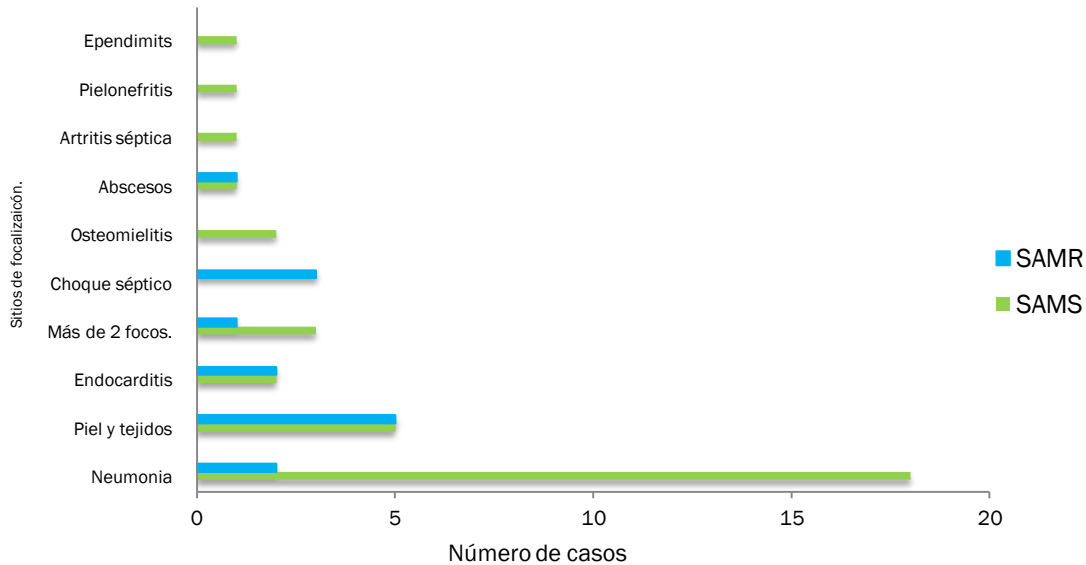
Complicación		SAMS N=80	SAMR N=21	Razón de momios (IC 95% IC)* Valor de p.
Bacteriemia persistente N (%)	Si	9 (11.25)	5 (23)	2.44(0.67-8.88)
	No	44(55)	10 (48)	
	Sin control	27(33.75)	6 (29)	0.275
Días de bacteriemia (Mediana, rango)		7(3-22)	8 (4-16)	0.245
Días para la toma de hemocultivo de control (Mediana ,rango)		3(1-15)	5(2-15)	0.323
Focalización a sitio distante N (%)	Si	34 (42.5)	14(67) <sup>a</sup>	2.7(0.08-7.42)
	No	46 (57.5)	7(33)	
Lugar de focalización N (%)	Neumonía	18 (53)	2(14)	8.17 (1.78-37.44)
	Piel y tejidos	5(14)	5(36)	
	Endocarditis	2(6)	2(14)	
	Más 2 focos.	3(9)	1(7)	
	Osteomielitis	2(6)	0	
	Abscesos	1(3)	1(7)	
	Artritis séptica	1(3)	0	
	Pielonefritis	1(3)	0	
	Ependimitis	1(3)	0	
Complicadas N (%)	Si	43(54)	19(90.4)	0.002

\*IC 95%= intervalor de confianza 95%

a) Dentro de las complicaciones del grupo SAMR tres pacientes cursaron con choque séptico.

En el grupo de bacteriemias por *S.aureus* meticilino- sensible tuvieron focalización a sitio distante en un 42.5% ( 34 de 80 pacientes) el principal lugar a focalización fue a nivel pulmonar hasta en un 53% (18 de 34) seguida de infección de piel y tejidos blandos y endocarditis; tres pacientes tuvieron más de 2 sitios de focalización ; 1) Neumonía y mediastinitis , 2) choque séptico y neumonía, 3) osteomielitis y artritis séptica. Los pacientes del grupo *S. aureus* meticilino resistente tuvieron focalización a sitio distante en un 67%( 14 de 21 pacientes) el principal de ellos fue asociado con infección de piel y tejidos blandos en un 36% (cinco de 14 pacientes) seguido de neumonía y endocarditis , un paciente curso con más de dos sitios de focalización: neumonía y mediastinitis.

Gráfico 5. Lugares de focalización a sitio distante en bacteriemias por *S.aureus* meticilino-resistente vs sensible



En ambos grupos de estudio la mediana de días de tratamiento fue de 14 días, con uso máximo de 6 semanas en casos de focalización. En un 50% (40 de 80) de casos de *S.aureus* sensible a meticilina recibieron esquema antibiótico con dicloxacilina, en el 14 % (11 de 80) el esquema antibiótico consistió en más de 2 esquemas que incluían combinaciones con: glucopéptido, ureido-penicilina, trimetoprim sulfametoxazol más rifampicina. Dentro del grupo SAMR 75% (16 de 21) recibieron tratamiento antibiótico con vancomicina. El retiro del acceso vascular tanto temporal, permanente y Mahurkar se llevó a cabo en el 100% en el grupo de SARM y 84% SAMS. El catéter se retiró en el primer día en el grupo con infección por SAMS y en el día 8 en el grupo SAMR, con diferencia estadísticamente significativa. (tabla 3) Hubo mayor frecuencia de recaídas en el grupo SARM, y la mediana de la estancia fue mayor para este grupo de pacientes en comparación con el grupo SAMS (19 vs 29 días,  $p=0.22$ ).

El reingreso asociado a bacteriemia por *S.aureus* fue en un 6% (seis de 101 pacientes) con un rango de 2 a 108 días posterior al egreso. La sobreinfección ocurrió en el 13% (13 de 101). De estos seis fallecieron y tres se asociaron con la sobreinfección en dos casos por *Escherichia coli* y uno *Klebsiella pneumoniae*. No hubo diferencias en la mortalidad en ambos grupos.

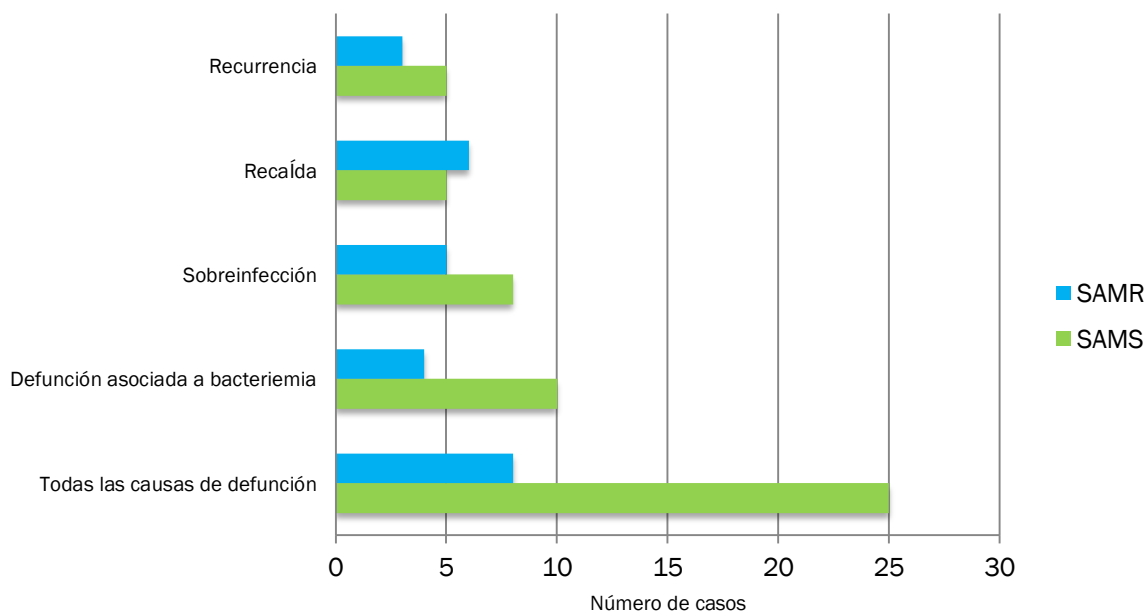


Tabla 3 .Características asociadas con el control de foco infeccioso en bacteriemias por *S. aureus* meticilino resistente vs sensible

Variable		SAMS N=80	SAMR N=21	Valor de p
Esquema de antibiótico				NA*
	Dicloxacilina	40(50)	0	
	Vancomicina	7(8.75)	16(75)	
	Más 2 esquemas	11(13.75)	1(5)	
	Otros <sup>a</sup>	8(10)	2(10)	
	Dicloxacilina/amikacina	7(8.75)	0	
	Cefalotina/amikacina	3(3.75)	0	
	Vancomicina/ amikacina	2(2.5)	1(5)	
	Linezolid	2(2.5)	1(5)	
Días de tratamiento (Mediana, valor mín y máx)		14 (1-42)	14(2-42)	0.121
Retiro del CVC No (%)	Si No	39 (84) 7 (16)	12 (100)	0.187
Días para el retiro del CVC posterior al diagnóstico (Mediana, valor mín y máx)		1 (1 a 21)	8(1-49)	<b>0.021</b>
Terapia intraluminal en CVC N (%)	Si No	5 (70) 2 (30)	2 (17)	1
Recaída N (%)		5 (6.25)	6 (29)	<b>0.011</b>
Recurrencia N (%)		5 (6.25)	3 (14)	0.338
Días total de estancia posterior al diagnóstico (Mediana, valor mín y máx)		19 (1-89)	29(4-167)	<b>0.022</b>
Reingreso asociado a bacteriemia N (%)		5 (6.25)	1 (5)	1
Todas las causas de defunción N (%)		25(31.25)	8 (38)	0.738
Defunción asociada a bacteriemia N (%)		10 (40)	4 (50)	1
Diagnósticos en defunciones asociadas con bacteriemia por <i>S.aureus</i>	Choque séptico Insuficiencia respiratoria Falla orgánica múltiple Choque cardiogénico y séptico Hemorragia pulmonar	4 (40) 4 (40) 1 (10) 1 (10) 0	2(50) 0 1(25) 0 1(25)	
Esquema de antibiótico en pacientes con defunción asociada a bacteriemia	Vancomicina Dicloxacilina Otros Más de dos esquemas Dicloxacilina/amikacina	2(20) 4(40) 2(20) 1(10) 1(10)	4(100) 0 0 0 0	

<sup>a</sup> Otros: Piperacilina tazobactam, Clindamicina, trimetoprim sulfametoxazol más rifampicina \* NA= no aplica

Gráfico 6 .Desenlace de los pacientes con bacteriemias por *S. aureus* meticilino resistente vs sensible



La bacteriemia no complicada se define como pacientes con resultados positivos en hemocultivo, sin endocarditis, con hemocultivos negativos 2 a 4 días posterior del primer aislamiento, defervescencia dentro las 72 horas posteriores de una terapia efectiva, sin evidencia de sitios metastásicos de infección, De nuestra población de 101 pacientes el 53% cursó con complicaciones (focalización o bacteriemia persistente) (tabla 4). El porcentaje de recaídas fue mayor en el grupo de infecciones complicadas. Se reportó una mortalidad general en 33 de 101 pacientes (32.6), dentro del grupo no complicado 14 pacientes y grupo complicado 19. No hubo diferencia entre ambos grupos

Tabla 4. Diferencias entre grupos complicados vs no complicados.

Variable	No complicados (n=48)	Complicados. (n=53)	Valor de p
Edad (meses-años)	3 (1 m-16a)	2(1m-15a)	0.622
Origen de bacteriemia N (%)			
Bacteriemia primaria	18(37.5)	5(9.5)	
Bacteriemia secundaria	30 (62.5)	48(90.5)	
Catéter temporal	15(50)	27(56)	
Catéter permanente y Mahurkar	7(24)	9 (19)	
Infección de piel y tejidos	3(10)	4 (8)	
Sitio quirúrgico Neumonía	1(3)	6 (13)	
	4(13)	2 (4)	
Retiro del catéter No (%)			
Si	19(86)	32(89)	1
No	3 (14)	4 (11)	
Días para el retiro del Catéter posterior al diagnóstico (Mediana rango)	2.8 (1-15)	2.5(1 -49)	0.048
Recaída	1(2)	10(19)	0.008
Recurrencia	2(4)	6(11)	0.274
Reingreso	2(4)	4(7.5)	0.680
Defunción	14(29)	19(36)	0.615

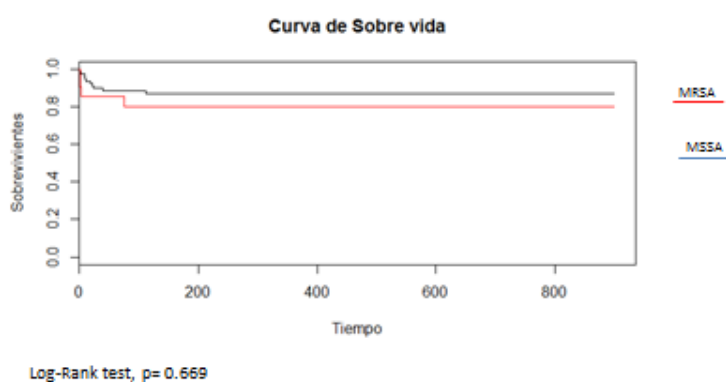
Se realizó un análisis multivariado con las principales variables asociadas con mortalidad, ninguna de ellas alcanzó diferencia estadísticamente significativa. En el modelo se ingresaron : 1) Tener aislamiento de *S. aureus* meticilino resistente 2) No recibir tratamiento adecuado (Dicloxacilina en los grupo de *S.aureus* meticilino sensible y Vancomicina en el meticilino resistente con un lapso de 7 a más días, )3) No retirar oportunamente el catéter venoso central (menos de 3 días posterior al diagnóstico de bacteriemia).4) edad.

Tabla 5 Resultados de análisis multivariado para factores de riesgo asociados con mortalidad en pacientes con bacteriemia por *Staphylococcus aureus*

Factor de riesgo	OR	IC 95%	Valor de p
Edad	1.05	0.92- 1.14	0.459
Comorbilidad	0	0.0- ∞	0.167
Bacteriemia secundaria	0.65	0.28-4.31	0.635
Tratamiento antibiótico inadecuado	1.46	0.42-3.99	0.549
Retiro no oportuno del catéter	1.06	0.29-3.08	0.929
Complicaciones	0	0.07- ∞	0.395
Focalización a sitio distante	0.2	0.05-0.77	0.071
<i>S. aureus</i> metilino resistente	1.65	0.46-5.89	0.571

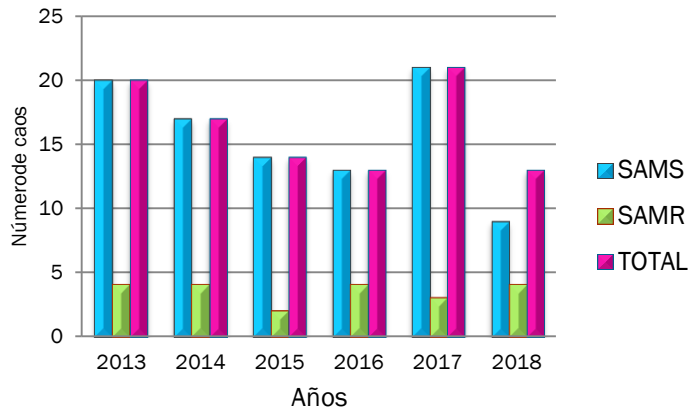
En los primeros 30 días de seguimiento pos- bacteriemia ocurrieron la mayoría de las muertes asociadas a esta, el último periodo de evento de muerte detectada ocurrió en el día 900 ( última nota referida en expediente clínico) para el cual teníamos un 88% de sobrevivientes en el grupo SAMS, y 81 %MRSA de sobrevivientes para el ultimo evento registrado. Hubo una menor proporción de sobrevivientes en el grupo de SAMR sin embargo esta no fue estadísticamente significativa (0.669)

Gráfica 7. Curva de sobrevida



De los 101 pacientes, la distribución por año fue en promedio de 16 casos por año, de ellos, 3 a 5 casos por *Staphylococcus aureus* meticilino resistente por año . Se refieren en 6 meses del último año (2018) 4 casos de *S.aureus* meticilino resistente (incremento respecto a los años previos) (gráfico 8)

Grafica 8 .Distribución de casos de bacteriemias por *S.aureus* por año.



## Discusión

En el presente estudio, se describieron un total de 101 pacientes que cursaron con bacteriemia por *Staphylococcus aureus*, de los cuales se identificaron 80 casos (79%) de bacteriemias por *Staphylococcus aureus* sensibles a meticilina (SAMS) y 21 casos (21%) resistentes a meticilina (SAMR) obteniendo un resultado similar con el estudio realizado por J. Lee et al en el 2017,(10) quienes incluyeron 376 pacientes en un periodo de 25 años (1990 -2014) reportando una prevalencia final (año 2016) de aislamientos por *Staphylococcus aureus* resistentes a meticilina de un 26% .

Desde su aparición, las cepas de *Staphylococcus aureus* resistentes a meticilina (SARM) se diseminaron por todo el mundo y, aunque se mantuvieron como un problema asociado al ambiente hospitalario (*Hospital-acquired meticillin-resistant Staphylococcus aureus*, HA-MRSA), en los años 90 aparecieron los primeros casos en pacientes sin antecedentes de hospitalización. Estas nuevas cepas recibieron la denominación de CA-MRSA (*Community acquired MRSA*). Debido al comportamiento descrito en los hospitales (incremento de la resistencia de 2 a 64% en 30 años) (3) en nuestro estudio se obtuvo un total de 10% (dos de 101 pacientes) asociados a CA-SAMR, prevaleciendo un 80% el origen nosocomial, donde el contar con mayor días de estancia intrahospitalaria se relacionó significativamente con presencia de cepas SAMR.

Las bacteriemias primarias o de origen desconocido representaron un total de 22% (23 pacientes) con porcentajes similares en ambos grupos (23.7% y 19%) , compatible con lo citado por Guy E. Thwaites, en 2011 The Lancet (2) donde las bacteriemias primarias representaron entre el 10 y 40% del total de las bacteriemias por *S.aureus*. En cuanto a las bacteriemias secundarias (origen conocido) Hamdy, et al en el 2017 (5) realizaron un estudio de cohorte multicéntrico, del 2007 al 2014, de los 232 episodios con bacteriemias por SAMR las principales fuentes de infección fueron: osteomielitis (31%), catéter ( 22.4%) y piel e infección de tejidos blandos (31%), en nuestro estudio son claras las diferencias en cuanto a las principales fuentes de infección asociadas en artículos citados en población pediátrica, ya que nuestro principal sitio de infección se asoció con el uso de dispositivos vasculares, en ambos grupos se describen 58 casos de 101 de la población total representando un 57% como fuente de infección, con diferentes distribución en ambos grupos de acuerdo a características del catéter ( temporal, permanente y Mahurkar ) el segundo foco más común fue infección de piel y tejidos blandos y de sitio quirúrgico con un 7% en cada una, seguida de las neumonías.

La mediana de edad fue menor a la citada en distintos artículos, así mismo fue distinta según el grupo ; SAMS 3 años SAMR 3 meses en ambas con un rango de 1 mes-16 años, considerándose una diferencia significativa (0.014), difiere de lo reportado en estudios previos donde la mediana de edad abarcaba 5.3 años citado por Hamdy, et al en el 2017, y 4.8 a 5.8 años por J. Lee et al en el 2017(10).

Hamdy, et al en el 2017 (5) reportaron el 21.6 % de alguna comorbilidad asociada en bacteriemias por SAMR, a diferencia de nuestra población solo el 4% no tenía comorbilidades previas, por orden de frecuencia las enfermedades con mayor prevalencia de bacteriemias fueron; las cardiopatías congénitas que se habían sometido a intervención (comunicación interventricular conexión anómala de venas pulmonares, comunicación interauricular, persistencia del conducto arterioso doble vía de salida del ventrículo, discordancia aurículo- ventricular) seguida de Enfermedades hemato- oncológicas (predominaban leucemias linfoblásticas agudas, osteosarcoma) Compromiso gastrointestinal (donde la mayoría presentaba complicaciones asociadas a síndrome de intestino corto) Enfermedad renal crónica en manejo sustitutivo con hemodiálisis. Es importante observar las principales complicaciones y su fuerte asociación con el uso de dispositivos vasculares tanto uso de catéteres temporales, permanentes y Mahurkar.

Bacteriemia complicada es definida como pacientes con resultados positivos en hemocultivo, con hemocultivos positivos 2 a 4 días posterior del primer aislamiento, sin defervescencia dentro las 72 horas posteriores de una terapia efectiva y con evidencia de sitios metastásicos de infección.

En nuestro estudio 53 pacientes (53%) cursaron con bacteriemia complicada con sitios de focalización y/o bacteriemia persistente, de acuerdo a cada grupo representaron el 46 % en SAMS y 76% en SAMR; el principal lugar de focalización fue a nivel pulmonar , seguido de piel y tejidos blandos y endocarditis, predominando en el grupo SAMS ( neumonía 53%) y SAMR ( infección de piel y tejidos blandos 36%) obteniendo resultados similares a los reportados por J. Lee et al en el 2017 (10) donde la frecuencia de complicaciones fue de 52% las complicaciones más comunes se observaron en infecciones de piel y tejidos blandos, osteomielitis, neumonía y artritis séptica , entre los sujetos con complicaciones reportaron el 32% con más de 2 focos en comparación con nuestro grupo de complicaciones se registraron el 8% con más de 2 focos de estos ; 3 pertenecían al grupo SAMS y 1 SAMR (las complicaciones que incluían eran: mediastinitis, osteomielitis, choque séptico, artritis séptica). Dentro del grupo SAMR se reportan complicaciones graves en 3 pacientes (choque séptico).

Se encontraron diferencias en cuanto a los sitios de focalización de acuerdo a cada grupo; aquellos con bacteriemias por SAMR de los 14 de los 21 pacientes (67%) focalizaron; los principales fueron: piel y tejidos blandos (36%) choque séptico (22%) seguido de endocarditis y neumonía con 14% respectivamente. El grupo de SAMS focalizó el 42% (34 de 80 pacientes) los principales sitios fueron neumonía (53%), piel y tejidos blandos (14%) seguido de más de 2 focos (9%).

La duración de bacteriemia ha constituido la base de varios intentos por definir la gravedad del BAS aunque estos no han sido universalmente aceptados, Hamdy, et al en el 2017 (5) reportaron (27.6%) con bacteriemia persistente > 3 días en pacientes con SARM (12.9%) tuvieron bacteriemia persistente por más de 5 días y (10.3%) por más de 7 días. La mediana de duración de bacteriemia fue de 2 días, reporte mayor a nuestro registro, donde pacientes con SAMR cursaron 23% (5 de 21 pacientes) con bacteriemia persistente vs 11% (9 de 80 pacientes) grupo SAMS.

En nuestro estudio la bacteriemia persistente se reportó en 14 pacientes (14%) cabe mencionar que un total de 33 pacientes (33%) de la población total no contó con ningún hemocultivo de control, por lo que se consideró, la duración media de bacteriemia con el 67% de la población obteniendo una duración media de bacteriemia de 7 a 8 días (rango de 3 - 22 días) con un promedio para toma del primer hemocultivo en 3 a 5 días. No hubo diferencia estadísticamente significativa. Sin embargo existe una asociación de riesgo para adquisición de bacteriemia por *S.aureus* meticilino resistente con bacteriemia OR 2.44 (6.7-8.88).

El manejo de todas las infecciones por *Staphylococcus aureus* deben incluir identificación, eliminación y / o desbridamiento de los fuente y otros sitios de infección cuando sea posible.

En ambos grupos de estudio la mediana de días de tratamiento fue de 14 día con uso máximo de 6 semanas en casos de focalización a nivel de endocarditis u osteomielitis ameritando uso de terapia intravenosa y vía oral, en un 50% de casos de *S.aureus* sensible a meticilina recibieron betalactamicos resistente a penicilinas (dicloxacilina), seguida en 14% combinación con más de 2 esquemas( glucopéptido, ureidopenicilina, trimetoprim sulfametoxazol con rifampicina) por razones ; desabasto, terapia combinada vía intravenosa vs vía oral, modificación por servicio tratante. Se consideró manejo adecuado al recibir al menos 7 días con terapia de primera línea(Dicloxacilina) la cual se cumplió en 40 pacientes de 80 que cursaron con infección por *S.aureus* meticilino sensible (50%) resto recibió terapia con glucopeptido, combinada u otros (piperacilina, trimetoprim sulfametoxazol con rifampicina, clindamicina)



Dentro del grupo SAMR 75% uso de vancomicina y linezolid 5%, con un promedio de CMI de 0.5 a 1. En comparación con los adultos, en nuestro estudio fue similar ya que la infección relacionada a catéter ocupó el primer lugar, se controló el foco con su retiro en el 100% en el grupo de SARM y 84% SAMS, con una media de 1 y 8 días respectivamente, con una asociación significativa entre los días de retiro en el grupo SAMR en relación en predominio de complicaciones al postergar el retiro del Catéter venoso central.

El drenaje asociado con (neumonía, mediastinitis, osteomielitis) se realizó en 15 pacientes, con un rango de días posterior al diagnóstico de 1 a 3, sin reportar asociación significativa con los grupos SAMS vs SAMR.

Hamdy, et al en el 2017 (5) reportaron el 3 % recurrencia de bacteriemia dentro de los 30 días de discontinuar la terapia anti-MRSA, en nuestro estudio se contó con un 11% de recaídas en la población total así como una diferencia significativa (V. p 0.011) en recaídas al comparar ambos grupos SAMR (29%) vs SAMS (6.25) por lo que confirma la asociación entre recaídas e incremento en complicaciones predominando en el grupo SAMR.

Se reportó una mortalidad general en 33 de 101 pacientes (32.6%), dentro del grupo no complicado 14 pacientes (3 casos - 21% asociado con bacteriemia por *S.aureus*) y grupo complicado 19 pacientes (11 casos- 58% asociado con bacteriemia por *S.aureus*) Se encontró una asociación significativa en relación con las defunciones asociadas a bacteriemia al comparar los grupos complicados vs no complicados. De estas defunciones asociadas con la bacteriemia por *S. aureus* 10 (40%) en el grupo SAMS y 4 (50%) SAMR. Obtuvimos un resultado mayor en comparación con lo reportado por Hamdy, et al en el 2017 (5) (2.2%) murieron debido a bacteriemia por SARM, sin embargo obtuvimos resultados similares a los reportados por J. Lee et al en el 2017 (10) con reporte de 56% casos no complicados 29% complicados (de estos SAMR 60% y SAMS 54%).

Los factores de riesgo asociados a muerte fueron: aislamiento de *S. aureus* meticilino resistente, no recibir tratamiento adecuado no retirar oportunamente el catéter venoso central (menos de 3 días posterior al diagnóstico de bacteriemia, la edad.

## Conclusiones

Las complicaciones asociadas con bacteriemia por *Staphylococcus aureus* meticilino resistente (SAMR) se encontraron en 16 de 21 pacientes (76 %) en comparación con 46 % (37 de 80 pacientes) del grupo con bacteriemia por *Staphylococcus aureus* meticilino sensible (SAMS).

Al comparar las principales características clínicas, demográficas, evolución clínica, manejo, seguimiento y desenlace de los pacientes existieron diferencias significativas las cuales se resumen en la siguiente forma:

Edad: se observó en los grupos de SARM una media menor (3 meses) en comparación con SAMS (3 años) dando una diferencia significativa (p 0.01)

Más 95% de la población tuvo alguna comorbilidad asociada, de igual forma predomina adquisición nosocomial con el principal origen de bacteriemia asociada a catéter venoso central (secundaria).

Los días de estancia previos al diagnóstico: una mediana de 31 días vs 7 días (SARM -SAMS) (p 0.038)

La frecuencia de recaída la cual se reportó 29% (SARM 6/21 casos) y 6% (SAMS 5/80 casos) con una diferencia significativa (p 0.011)

En nuestro estudio la bacteriemia persistente se reportó 23% (5 de 21 pacientes) de los pacientes con SARM, vs 11% (9 de 80 pacientes) en el grupo con SAMS. La focalización y las recaídas también tuvieron una mayor frecuencia en el grupo SAMR.

## Referencias

- 1) Que YA, Moreillon P. Cocos Gram positivos *Staphylococcus aureus* (incluido síndrome del shock tóxico) En: Mandel Douglas Bennet´s Enfermedades infecciosas principios y practica Editorial Elseiver Barcelona España octava edición 2016:2356-2392
- 2) Thwaites GE, Edgeworth JD, Gkrania Klotsas JF, et al. Clinical management of *Staphylococcus aureus* bacteremia The Lancet. 2011 (11): 208-22.
- 3) Miranda Novales MG. Resistencia antimicrobiana del *Staphylococcus aureus* en México Bol Med Hosp Infant Mex.2011; 68(4):262-270
- 4) Lui Catherine, Bayer Arnold, Cosgrove Sara, et al. Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America for the Treatment of Methicillin- Resistant *Staphylococcus aureus* Infections in Adults and Children, Clinical Infectious Diseases 2011;52(3):e18–e55.
- 5) Hamdy Rana F, Hsu Alice J, Stockmann Cris, Olson Jared A, Matthew Bryan Hersh L Adam, Tamma D. Pranita, Gerber S Jeffrey. Epidemiology of Methicillin- Resistant *Staphylococcus aureus* Bacteremia in Children Pediatrics 2017; 139 (6):1-10.
- 6) Srinivasan Ashok, Seifried Steven, Zhu Liang,, Srivastava, Deo K, Flynn Patricia, Bankowski Matthew, Shenep Jerry L., T. Hayden Randall . *Staphylococcus aureus* Bacteremia in Pediatric Patients with Cancer Pediatr Infect Dis J. 2010;29 (2):172–74.
- 7) Hakim Hana, Mylotte Joseph M, Howard Faden. Morbidity and mortality of *Staphylococcal* bacteremia in children, Am J Infect Control. 2007; 35(2):102-105.
- 8) Tong Steve, Davis Joshua, Eichenberger Emily, Holland Thomas, Fowler Vance. *Staphylococcus aureus* Infections: Epidemiology, Pathophysiology, Clinical Manifestations, and Management Clinical Microbiology Reviews.2015; 28 (3):1-52.
- 9) Borbón Esquer Eunice M, Villaseñor Sierra Alberto, Martínez López Erika, Jáuregui Lomeli Juan J., Villaseñor Martínez Rosa, Ruiz Briseño María del Rocío. SCCmec types and pvl gene in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* strains from children hospitalized in a tertiary care hospital in Mexico. Scand J Infect Dis. 2014; 46(7):523-7.
- 10). J. Le, Dam Q, Tran T, et al. Epidemiology and hospital readmission associated with complications of *Staphylococcus aureus* bacteremia in pediatrics over a 25-year period. Epidemiol. Infect.2017:1-9.