



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO



FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO SECRETARÍA DE SALUD
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA

TÍTULO DE LA TESIS:

FRECUENCIA Y PATRONES DE SENSIBILIDAD DE
STAPHYLOCOCCUS COAGULASA NEGATIVOS
CAUSANTES DE INFECCIÓN ASOCIADA A CATÉTER
EN EL INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA
DURANTE 2018-2019

PARA OBTENER EL TÍTULO DE
MÉDICO ESPECIALISTA EN PEDIATRÍA

PRESENTA:

DRA. MARÍA ISABEL SOLÍS GAMBOA

TUTOR DE TESIS:

DR AGUSTÍN DE COLSA RANERO

DR. GIANCARLO HERNÁN CRISTERNA TARRASA
COTUTOR

ASESORES METODOLÓGICOS:

DRA. PATRICIA CRAVIOTO QUINTANA
FÍSICO MATEMÁTICO FERNANDO GALVÁN CASTILLO

Ciudad de México, 2022.



Universidad Nacional
Autónoma de México



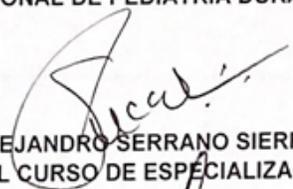
UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

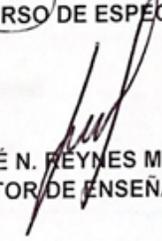
Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

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.

TÍTULO DE LA TESIS:
FRECUENCIA Y PATRONES DE SENSIBILIDAD DE STAPHYLOCOCCUS
COAGULASA NEGATIVOS CAUSANTES DE INFECCIÓN ASOCIADA A CATÉTER EN
EL INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA DURANTE 2018-2019



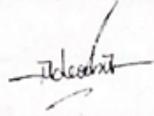
DR. ALEJANDRO SERRANO SIERRA
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIZACIÓN EN PEDIATRÍA



DR. JOSÉ N. REYNES MANZUR
DIRECTOR DE ENSEÑANZA



DR. MANUEL ENRIQUE FLORES LANDERO
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE PRE Y POSGRADO



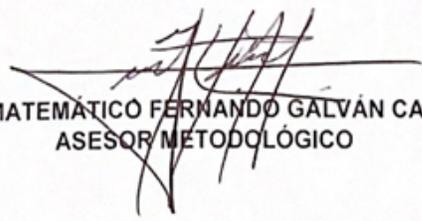
DR. AGUSTÍN DE COLSA RANERO
TUTOR



DR. GIANCARLO HERMAN CRISTERNA TARRASA
COTUTOR



DRA. PATRICIA CRAVIOTO QUINTANA
ASESORA METODOLÓGICA



FÍSICO MATEMÁTICO FERNANDO GALVÁN CASTILLO
ASESOR METODOLÓGICO

ÍNDICE

Resumen.....	3
Introducción.....	4
Antecedentes.....	4
Planteamiento del problema	21
Pregunta de investigación	21
Justificación	22
Objetivo general	23
Objetivos específicos	23
Material y métodos	24
Tamaño de la muestra	24
Análisis o plan estadístico.....	24
Resultados	25
Discusión	27
Conclusión	28
Referencias	29
Apéndices.....	31

RESUMEN

Introducción. El potencial patogénico de los diferentes *Staphylococcus coagulasa* negativo (SCoN) se aceptó hasta la década de los 80's. A nivel mundial, los SCoN son los principales aislamientos microbiológicos de las infecciones relacionadas a catéter. El incremento de SCoN como agente etiológico primario de infecciones clínicas, ha conducido a que se le preste una mayor importancia a la identificación de especies y a la resistencia que presentan estas bacterias a los antibióticos. No existen hasta el momento estudios que establezcan la proporción de agentes encontrados dentro del instituto. La tasa de infección asociada a catéter es de 25%, siendo el grupo de SCoN la causa más frecuente

Resultados: Se realizó un estudio observacional, descriptivo, transversal en un hospital de tercer nivel; se aislaron 178 especies de SCoN en sangre venosa y periférica, 98 de ellos fueron aislados en catéter venoso central, a 77 (78.6%) se les dio valor clínico; el 21.4% de los aislamientos se consideró contaminación. El promedio de edad fue de 5 años, el 67% de los pacientes es femenino, las principales comorbilidades fueron hemato-oncológicas 21.4%, malformaciones del tubo digestivo 19.4% y nefropatía 13.3%; los motivos de hospitalización fueron: sepsis o choque séptico (49%), fiebre y neutropenia (13%), infección de foco abdominal (11%) y neumonía (7.1%). La duración promedio del catéter fue 49 días, con un rango de 7-296 días. Las especies de SCoN aisladas fueron *S. epidermidis* (83.7%), *S. hominis* (11.2%) y *S. capitis* (3.1%). Se inició vancomicina y la duración del esquema antibiótico fue en promedio de 17 días, el 96% respondieron adecuadamente, en el 38.8% de los casos se decidió el retiro del catéter venoso central. El 100% de los aislamientos fueron sensibles a la vancomicina y a linezolid, el 98% a daptomicina, 27% a clindamicina y a trimetoprim con sulfametoxazol, el 13% a eritromicina y 6% a oxacilina, por otro lado, el 96% fue resistente a la ampicilina. Durante este periodo no se registraron defunciones.

Discusión: A diferencia de lo descrito en la literatura, donde se reporta que de los aislamientos de SCoN, el 26% son bacteremias,⁽²⁾ en nuestro estudio el 77% fueron confirmadas⁽²¹⁾. La respuesta clínica satisfactoria a vancomicina fue de 96%, siendo similar a otros estudios, otros reportes han demostrado menor respuesta a tratamiento por aumento en los valores de MIC y disminución in vivo de la eficacia del medicamento⁽²²⁾. Acorde a otros reportes, se observó una sensibilidad cercana al 100% a daptomicina y linezolid y a diferencia de M. Fajardo, et. al, la vancomicina continúa siendo 100% sensible por lo que no ha sido necesario asociar a otros grupos de antibióticos para obtener adecuada respuesta como se sugiere en diferentes estudios^(22, 23). La sensibilidad a clindamicina (27%), ciprofloxacino (45%) son consistentes con lo publicado por autores que estudian la susceptibilidad a macrólidos y fluorquinolonas.⁽²⁴⁾ Sin embargo, la resistencia encontrada a la oxacilina (94%) difiere de lo reportado (17%) en otros estudios.⁽²⁵⁾ Se comparó la resistencia de los SCoN a la oxacilina en los pacientes sin comorbilidades con los pacientes con comorbilidades sin encontrar diferencia estadísticamente significativa ($p=0.51$) entre ellos.

Conclusiones: La frecuencia de infección relacionada a catéter por SCoN en el Instituto Nacional de Pediatría, así como en otros estudios continua siendo una importante causa de complicaciones, costos y aumento de estancia hospitalaria en pacientes hospitalizados. Es importante tener adecuada manipulación y disminuir los tiempos de uso de los catéteres venosos centrales para disminuir el riesgo de presentar infección asociada a catéter con estos microorganismos. Es necesario realizar más estudios para encontrar las resistencias, sobre todo a oxacilina, de los SCoN en la comunidad.



1. TÍTULO

FRECUENCIA Y PATRONES DE SENSIBILIDAD DE STAPHYLOCOCCUS COAGULASA NEGATIVOS CAUSANTES DE INFECCIÓN ASOCIADA A CATÉTER EN EL INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA DURANTE 2018-2019

2. AUTORES

Dra. María Isabel Solís Gamboa

Tutor: Dr. Agustín de Colsa Ranero.

Cotutor:

Asesores metodológicos: Dra. Patricia Cravioto Quintanilla y Físico Matemático Fernando Galván Castillo.

3. MARCO TEORICO Y ANTECEDENTES

1. Introducción

Los *Staphylococcus* coagulasa negativos (ScoN) son microorganismos que forma parte del microbiota normal de la piel. Existen al menos 43 especies y 23 subespecies, si bien son agentes que pueden representar contaminación en los hemocultivos, pueden ser verdaderos patógenos. Es el agente más comúnmente aislado en las infecciones asociadas a los cuidados de la salud, principalmente en bacteriemias e infecciones relacionadas a dispositivos y prótesis. Los recién nacidos, inmunocomprometidos y los pacientes críticamente enfermos, son los principales grupos de riesgo de adquirir infecciones causadas por estos agentes, principalmente por *S. epidermidis* y *S. haemolyticus*.⁽¹⁾ Desde el punto de vista

microbiológico, es muy importante diferenciar los SCoN de *S. aureus*, que causa infecciones más graves.

Establecer el diagnóstico de una sepsis por SCoN es un desafío, debido a la dificultad de discriminar la contaminación del cultivo de la infección verdadera. Un hemocultivo positivo puede tratarse de una contaminación del cultivo en lugar de infección verdadera, lo que puede conducir a una sobreestimación y una alta variabilidad en las tasas de sepsis por SCoN. ⁽²⁾

a. Historia

En 1885 fue descrita por J. Passet una especie color limón, denominada *Staphylococcus (pyogenes) citreus*, la variante "albus" derivada de pus fue un *S. aureus* menos pigmentada, y su patogenicidad fue demostrada por Rosenbach a través de experimentos con animales. Posteriormente en 1891 el "*S. epidermidis albus*" fue descrito por W. H. Welch, en 1891, encontrado en epidermis y heridas asépticas. El *Aurococcus aureus* fue descrito como un "coccus parásito", que vive normalmente en la superficie del ser humano, animales o en tejidos enfermos. Skerman et al diferenciaron a *S. aureus* como especie patogénica y al *S. epidermidis* como especie no patogénica. Estos microorganismos fueron los primeros en vincularse estrechamente con infecciones de heridas. En 1940, R. W. Fairbrother introdujo la producción de coagulasa como un principio diferenciador importante para las especies de estafilococos, sin embargo, en lugar de usar el término "*S. epidermidis*", Fairbrother propuso el taxón "*S. saprophyticus*" para distinguir entre SCoN no patógenos y *Staphylococcus coagulasa positivo* (SCoP). Posteriormente, en 1951, Shaw et al, usó el término "*S. saprophyticus*" en un sentido más amplio, los estafilococos y los micrococos se distinguieron por la capacidad de fermentar glucosa bajo condiciones anaeróbicas, *S. saprophyticus* fermenta glucosa muy lentamente en un entorno anaeróbico, se clasificó erróneamente como "*Micrococcus*", hasta su reclasificación en 1974, como lo anotado en el Manual de *Bacteriología Determinativa* de Bergey. Una de las primeras referencias a diferentes especies nombradas "*Micrococcus*" y, en particular, "*Staphylococcus*" en términos de la patogenicidad fue dada en 1884 por Rosenbach, un cirujano alemán, quien demostró en cultivos y experimentos con

animales que diferentes microorganismos podrían aislarse de los abscesos; estos fueron designados "*Staphylococcus pyogenes aureus*" y "*Staphylococcus pyogenes albus*".

Kloos y Bannerman hablaron sobre la relevancia clínica de los SCoN. En la tabla 1, se resume las especies patogénicas y las no patogénicas en orden cronológico.

(3)

Tabla 1. Designaciones históricas y válidas dentro del género *Staphylococcus* que reflejan el concepto de dualismo de estafilococos patógenos versus no patógenos.

Año	Especies patogénicas	Especies no patogénicas	Autor o referencia
1884	<i>Staphylococcus (pyogenes) aureus</i>	<i>Staphylococcus (pyogenes) albus</i>	Rosenbach
1896	<i>Micrococcus pyogenes aureus</i>	<i>Micrococcus pyogenes albus</i>	Lehmann and Neumann
1908	<i>Aurococcus aureus</i>	<i>Albococcus epidermidis</i>	Winslow and Winslow
1916	<i>Staphylococcus aureus</i>	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	Evans
1940	<i>Staphylococcus pyogenes</i>	<i>Staphylococcus saprophyticus</i>	Fairbrother
1980	<i>Staphylococcus aureus</i>	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	Skerman et al.

En las últimas dos décadas, se han desarrollado una gran variedad de métodos modernos fenotípicos y moleculares, incluido el uso rutinario de secuenciación de genoma completo y enfoques de espectrometría de masas. Inmunocomprometidos

y el uso cada vez mayor de cuerpos extraños insertados o implantados han contribuido a la creciente importancia de la SCoN en la atención médica.

Además, al igual que para otros patógenos nosocomiales, el aumento de las tasas de resistencia a los antibióticos es un problema para SCoN lo que limita nuestras opciones terapéuticas. Actualmente, los SCoN, como oportunistas típicos, representan uno de los principales patógenos nosocomiales. La colonización de diferentes partes de la piel y las membranas mucosas del huésped son la fuente clave de infecciones endógenas por SCoN. Sin embargo, se transmiten principalmente por procedimientos médicos y / o de enfermería. Una vez insertados, los cuerpos extraños pueden ser colonizados por SCoN y el éxito del procedimiento médico respectivo se ve significativamente afectado, lo que resulta en enormes cargas médicas y económicas. Describir SCoN es un desafío porque representan un grupo heterogéneo dentro del género *Staphylococcus* que no se basa en relaciones filogenéticas. Se definieron por delimitación de SCoP, es decir, *Staphylococcus aureus*, la única especie coagulasa positiva conocida en el momento de la introducción de este concepto. Superficialmente, este concepto parecía ser únicamente una clasificación basada en un procedimiento de diagnóstico, pero se convirtió en un enfoque clínico para diferenciar entre la especie patógena *S. aureus* y un grupo de estafilococos inicialmente clasificados como no patógenos. ⁽⁴⁾

a. Epidemiología y estadísticas

Los SCoN son los contaminantes en el hemocultivo más comunes, por lo general representan el 70% y el 80% de todos los cultivos de sangre contaminados. Tasas ideales para la contaminación de hemocultivos se han fijado en 2% a 3%, las tasas reales parecen variar ampliamente entre las instituciones, desde tan sólo 0.6% a más del 6%. ⁽⁵⁾ Sólo el 12% de SCoN tienen representatividad clínica, con rangos que varían de 10 a 26%. ⁽²⁾ Los microorganismos aislados con mayor frecuencia en el grupo de contaminación se encuentra *S. epidermidis* en 37%,

otros SCoN en 21%, *Micrococcus* spp. 12%, *Bacillus* spp. en 8% y los microorganismos más comúnmente aislados en bacteriemia verdadera están *S. aureus* en 23%, *E. coli* en un 12%, *Streptococcus pneumoniae* en 11%, *Klebsiella pneumoniae* en 6%, *Streptococcus agalactiae* en un 5%, *Enterococcus faecium* en 5%, *Salmonella no tiphy* en 4%, *S. epidermidis* en 6%.⁽⁵⁾

Se ha descrito que del 15 al 25% de los catéteres venosos centrales (CVC) de corto plazo son colonizados, generalmente por SCoN, y la mayoría de los pacientes no tienen evidencia de infección.⁽⁶⁾

En Estados Unidos, alrededor de 80,000 infecciones del torrente sanguíneo relacionadas con CVC ocurren en unidades de cuidados intensivos cada año. Además, el riesgo de infección del torrente sanguíneo varía según el dispositivo intravascular, el tipo y el uso previsto para el catéter, el sitio de inserción, la experiencia y la educación de la persona que instala el catéter, la frecuencia con la que el catéter se accede, la duración de la colocación del catéter, las características del paciente cateterizado y el uso de estrategias preventivas comprobadas.

Los catéteres a corto plazo se definen como aquellos dispositivos que están in situ durante 14 días. La mayoría de las infecciones relacionadas a catéter (IRC), emanan del sitio de inserción, el centro o ambos. Para los catéteres a largo plazo, particularmente los catéteres tunelizados, el lumen del catéter es una fuente prominente de los microorganismos que causan infección del torrente sanguíneo. En orden de prevalencia, los 4 grupos de patógenos que más comúnmente causan infección asociada a catéter percutáneo son los siguientes: SCoN (31%), *S. aureus* (20%), especies de *Candida* y enterobacterias.^(1,7)

En un estudio realizado en México en el Centro Médico Nacional Siglo XXI, se observó una incidencia de infección asociada al catéter en el 19% de los pacientes. Los microorganismos más frecuentes encontrados fueron *Staphylococcus* spp. (44%) y *Candida* spp. (25%); destacando que el uso prolongado de catéter venoso central es un factor de riesgo con significancia estadística para desarrollar infección asociada a catéter. La mediana del tiempo

entre la inserción del catéter venoso central y la infección fue de 78 ± 64 días ($p = 0.014$).⁽⁸⁾

En México, entre el 85 al 90% de pacientes que ingresan a un centro hospitalario, requieren de un acceso vascular, ya sea periférico o central, que expone al paciente a presentar algún tipo de evento adverso relacionado al uso de terapia intravenosa.⁽⁹⁾

b. Fisiopatología

S. epidermidis es la especie estafilocócica de los SCoN más frecuentemente aislada, ya que coloniza la superficie del cuerpo, es particularmente frecuente en áreas húmedas, como las axilas, las áreas inguinales y perineales, las narinas anteriores, la conjuntiva. *S. haemolyticus* y *S. hominis* se aíslan preferentemente de axilas y áreas púbicas altas en las glándulas apocrinas. *S. capitis* se encuentra alrededor de las glándulas sebáceas en la frente y el cuero cabelludo después de la pubertad. Con referencia a la especie recientemente descrita *S. pettenkoferi*, se puede suponer que también coloniza la piel humana. Sin embargo, estas especies pueden encontrarse ocasionalmente en otros sitios del cuerpo. *S. auricularis* es parte del microbiota del oído externo humano, colonizando exclusivamente esta región. *S. lugdunensis* es una parte integral de la flora normal de la piel, se encuentra particularmente en las regiones pélvica y perineal, en el área de la ingle, en las extremidades inferiores y en las axilas. *S. saprophyticus* coloniza con frecuencia el recto y el tracto genitourinario, de una manera dependiente de la edad y la estación (preferiblemente en verano y otoño).⁽¹⁾

Otros CoNS como *S. pasteurii* se encontraron en un gran porcentaje (65.7%) de muestras de agua potable de una red de distribución responsable de suministrar agua a los consumidores. *S. carnosus*, *S. condimenti*, *S. equorum*, *S. piscifermentans*, *S. succinus* y *S. xylosus* representan especies de estafilococos que generalmente se asocian con alimentos fermentados y sus cultivos.

S. epidermidis y otros SCoN, causan infecciones invasivas en grupos seleccionados de pacientes. Estos grupos de mayor riesgo incluyen neonatos

prematuros, individuos inmunocomprometidos y pacientes con dispositivos médicos permanentes. A diferencia de *S. aureus*, que generalmente produce numerosas enzimas y toxinas extracelulares que permiten infecciones invasivas en huéspedes sanos, *S. epidermidis* parece retener un número limitado de factores de virulencia y normalmente no puede causar infección invasiva en sanos.

(10)

La ruptura de la barrera cutánea es un paso crítico para convertir las especies de SCoN en patógenos, convirtiendo los factores que están principalmente implicados en el ciclo de vida bacteriano en la piel en factores de virulencia que conducen a manifestaciones patológicas. En esta situación, una vez más, el concepto de factores de virulencia no se aplica a las definiciones proporcionadas por Robert Koch y Stanley Falkow. Considerando la gran diversidad de especies de SCoN, siendo *S. epidermidis* es la SCoN más frecuente implicada en enfermedades clínicas, y sigue siendo la especie mejor estudiada a nivel molecular y genómico. El tipo clonal ST2 siempre lleva la secuencia de inserción IS256 y los genes *ica*, que están implicados en la producción de biopelículas, pero la correlación directa de esos loci con la invasividad de *S. epidermidis* nunca se ha confirmado. ⁽¹¹⁾

La publicación de varios genomas de SCoN ha sido una herramienta esencial para comprender mejor la patogenicidad de SCoN. La identificación de factores de virulencia, como las toxinas con impacto clínico, sigue siendo excepcional o incluso controvertida, y parece que los SCoN tienen un repertorio muy grande de genes que codifican factores de adhesión, producción de biopelículas, hemolisinas, exoenzimas y superantígenos. ⁽¹¹⁾

Los *Staphylococcus* poseen diversas estrategias para permitir la adherencia, agresión, invasión, persistencia y / o evasión de la inmunidad innata y adaptativa. Sin embargo, en comparación con *S. aureus*, claramente se sabe menos acerca de los mecanismos de virulencia en SCoN, excepto por aspectos de la formación de biopelículas por *S. epidermidis*. En general, los aislamientos de SCoN carecen de los determinantes de virulencia responsables de la agresión. Sin embargo, los

factores involucrados en la colonización pueden apoyar con éxito la interacción bacteria-huésped, un fenómeno que puede basarse, al menos en parte, en el carácter multifuncional de varios factores de virulencia estafilocócica que se sabe que exhiben funciones redundantes y superpuestas. ⁽¹⁾ En la tabla 2, se exponen los principales factores de virulencia descritos en *S. epidermidis* ⁽¹⁾

Tabla 2. Factores de virulencia definidos y supuestos de *S. epidermidis*.

Factores de virulencia definidos y supuestos	Mecanismos propuestos
Biopelícula	Inhibición del sistema inmunitario, tolerancia a los antibióticos.
Adhesina intercelular polisacárida	Componente polisacárido de la biopelícula
Proteína asociada a acumulación	Acumulación de biopelícula
Proteína homóloga de Bap	Acumulación de biopelícula
ADN extracelular	Estructura de la biopelícula
Biopelícula	Evitación del sistema inmunitario, tolerancia a los antibióticos.
Moléculas de adhesina	Adherencia a las proteínas del huésped o al plástico
Autolisina, adhesina	Fija el fibrinógeno, la vitronectina y la fibronectina
Autolisina	Fija la fibronectina
Proteína homóloga de Bap	Fija el poliestireno
Proteína de unión a elastina	Fija la elastina
Proteína de fijación de la matriz extracelular	Fija la fibronectina
Glicerol éster hidrolasa	Fija el colágeno

Antígeno estafilocócico conservado	Fija un ligando no definido
Proteína F de repetición serina aspartato	Fija el colágeno
Proteína G de repetición serina aspartato	Fija el fibrinógeno
Proteína 1 de la superficie estafilocócica	Fija el poliestireno
Proteína 2 de la superficie estafilocócica	Fija la fibronectina

El primer evento crítico para establecer la colonización y/o infección por estafilococos es la adherencia al huésped o, como consecuencia de la medicina moderna, a las superficies de cuerpos extraños. La colonización de la superficie polimérica de un dispositivo médico mediante la formación de una biopelícula multicapa se ha considerado el factor crítico en la patogénesis de infecciones asociadas a cuerpos extraños causadas por SCoN. Entre los SCoN, *S. epidermidis* es, la especie que se aísla con mayor frecuencia. La infección de la superficie del polímero probablemente ocurre durante la inserción del dispositivo, después de la inoculación de una pequeña cantidad de bacterias de las membranas mucosas o la piel del paciente. En la biopelícula, los grandes aglomerados de células bacterianas están encerrados en un material extracelular amorfo compuesto de productos bacterianos, como ácidos teicoicos, proteínas, polisacáridos y ADN extracelular (eDNA) y productos hospedantes.

Las biopelículas pueden formarse en las superficies abióticas de dispositivos médicos o en superficies bióticas, como el tejido huésped. Las superficies bióticas también pueden ser dispositivos médicos, que se acondicionan con plasma y proteínas de la matriz extracelular del huésped (ECM) después de su inserción. La formación de la biopelícula se puede dividir en cuatro pasos. Primero, las bacterias se unen rápidamente a la superficie biótica o abiótica. En el segundo paso, después de la unión, las bacterias se multiplican y acumulan en agregados celulares multicapa, un proceso que requiere adhesión intercelular. En la tercera

fase, la biopelícula crece y madura en una capa gruesa y estructurada. Una biopelícula madura contiene canales llenos de líquido para asegurar la entrega de oxígeno y nutrientes a las células bacterianas ubicadas en las capas más profundas de la biopelícula. Finalmente, las células individuales o los aglomerados celulares pueden disociarse de la biopelícula y diseminarse a través del torrente sanguíneo para comenzar la colonización y la formación de la biopelícula en un sitio diferente. ⁽¹⁰⁾

La producción de biopelículas en los catéteres puede provocar una infección crónica. Las bacterias incrustadas en biopelículas son más resistentes a los antibióticos en comparación con sus contrapartes planctónicas de flotación libre. Además, las biopelículas son responsables de la reducción de la IgG y la deposición del complemento para la muerte dependiente de neutrófilos de *S. epidermidis*. Además, a medida que la biopelícula madura, pequeños grupos de células pueden desprenderse de la biopelícula madura y formar la base para la siembra continua de bacterias en el torrente sanguíneo. En consecuencia, en los recién nacidos con CVC implantados, las infecciones con frecuencia recaen después del tratamiento, probablemente debido a la presencia de biopelículas, mientras que los recién nacidos con sepsis de inicio tardío SCoN pueden tratarse relativamente rápido usando antibióticos. ⁽¹⁾

El ADNc y los ácidos teicoicos pueden aumentar la acumulación y maduración de biopelículas al actuar como un "pegamento" a través de la interacción con las adhesinas de polisacárido cargadas positivamente.

El primer factor de acumulación de biopelícula de *S. epidermidis* identificado fue la adhesina intercelular de polisacárido (PIA), que es una poli-N-acetil-glucosamina. La síntesis de PIA se lleva a cabo mediante los productos génicos del operón de adhesión intercelular (*icaADBC*). Putativamente, PIA funciona como una adhesina intercelular atrayendo electrostáticamente el ácido teicoico cargado negativamente en la superficie celular bacteriana. Además, los factores proteicos están involucrados en la acumulación de biopelículas. El factor Aap, media la acumulación de biopelículas de manera independiente de PIA tras la eliminación proteolítica de su dominio N-terminal por las proteasas estafilocócicas o del

huésped endógenas. El dominio N-terminal media la adherencia a las superficies abióticas, así como a los corneocitos, lo que sugiere su importancia en la colonización de la piel. ⁽¹²⁾

Poco se sabe acerca de cómo el sistema inmunitario adaptativo responde a las infecciones asociadas a biopelículas, en parte, porque es difícil establecer modelos de infección por biopelículas de *S. epidermidis* a largo plazo. Vuong y col. desarrollaron un modelo de infección murina relacionada con el catéter con una cepa bioluminiscente de *S. epidermidis* llamada SE Xen43, con la cual pudieron monitorear en tiempo real la progresión de la infección asociada a la biopelícula de *S. epidermidis*. ⁽¹⁵⁾

SCCmec es un elemento genético móvil que transporta *mecA* (gen resistente a la meticilina) y otros genes funcionales. SCCmec contiene los siguientes dos componentes esenciales: el complejo del gen *mec* y el complejo del gen *ccr*. El complejo de genes *mec* consiste en *mecA*, los genes reguladores y las secuencias de inserción asociadas y se ha clasificado en seis clases diferentes (A, B, C1, C2, D y E) junto con genes de cassette cromosoma recombinasa (*ccrC*) o el par de *ccrA* y *ccrB*) que codifican recombinasas que median la integración y la escisión de SCCmec dentro y desde el cromosoma. ⁽¹⁶⁾

c. Clínica y Diagnóstico

El problema más difícil en el diagnóstico de SCoN es la evaluación de su relevancia clínica. Por lo tanto, la principal tarea de diagnóstico es evaluar si un aislado de SCoN dado representa una contaminación de la muestra durante el muestreo y el procesamiento, colonización fisiológica de la piel o las membranas mucosas o infección clínicamente significativa. Esta situación desafiante se vuelve aún más complicada en el caso de infecciones polimicrobianas por SCoN, particularmente para la elección de antibióticos para terapia si los aislamientos exhiben diferentes patrones de susceptibilidad. Finalmente, este dilema cardinal diagnóstico y clínico sólo puede resolverse con una estrecha cooperación entre los médicos y los especialistas de laboratorio de microbiología.

1. Identificación Microbiológica.

1.1. Aislamiento. Procedimientos estándar. Independientemente de la especie, las placas Columbia o agares de sangre de soya tríptica que contienen 5% de sangre desfibrinada de oveja (o caballo), son las placas de cultivo principales utilizadas para el aislamiento de estafilococos a partir de muestras clínicas. La tasa de recuperación se puede aumentar mediante el uso simultáneo de un caldo de enriquecimiento (por ejemplo, caldo de dextrosa), con rayas en agar sangre después de 24 y 48 horas de crecimiento. Por lo general, el crecimiento de la mayoría de las especies de SCoN ocurre dentro de las 18 a 24 horas.

1.2. Identificación,

Los criterios básicos para la identificación de SCoN: Son cocos Gram-positivos, catalasa-positivos, principalmente oxidasa-negativos (para excepciones), coagulasa-negativos y cocos anaerobios facultativos que ocurren principalmente en racimos. Esto es cierto en particular para fines de control de plausibilidad o en el caso de resultados ambiguos, si surgen dudas sobre si un aislado dado pertenece al género *Staphylococcus* o al grupo SCoN, respectivamente. ⁽¹⁾

La pregunta principal que debe responderse en el informe de SCoN recuperado de una muestra clínica es si su detección refleja una infección verdadera o solo contaminación o colonización. Los factores útiles en la predicción de infecciones verdaderas incluyen el aislamiento de una cepa en cultivo puro del sitio infectado y el aislamiento repetido de la misma cepa en el transcurso de una infección. Para reducir la clasificación errónea debido a SCoN, se definió el siguiente algoritmo: al menos dos hemocultivos positivos para SCoN en cinco días o un hemocultivo positivo más evidencia clínica de infección. Esto fue corroborado por un estudio de cohorte retrospectivo de tres años basado en datos recolectados prospectivamente a través de la vigilancia en todo el hospital; Esto reveló que un solo hemocultivo positivo, si se asocia con signos de sepsis, también debe considerarse clínicamente relevante.

En un estudio prospectivo, los predictores basados en análisis multivariados de bacteriemia por SCoN clínicamente significativos incluyeron lo siguiente: tiempo de positividad de 16 horas, identificación de *S. epidermidis* en CVC, más de dos frascos con SCoN positivos de diferentes hemocultivos conjuntos y puntuaciones clínicas relevantes.

El diagnóstico definitivo de IRC requiere que el mismo organismo crezca de al menos un cultivo de muestra de sangre percutánea y de la punta del catéter o que se obtengan dos muestras de sangre para el cultivo (uno de un lumen de catéter y uno de una vena periférica). Alternativamente, dos cultivos de sangre cuantitativos de muestras obtenidas a través de dos lúmenes del catéter en las cuales el recuento de colonias para la muestra de sangre extraída a través de un lumen es al menos tres veces mayor que el recuento de colonias para la muestra de sangre obtenida del segundo lumen considerado para indicar posible IRC. En esta circunstancia, la interpretación de los hemocultivos que cumplen con los criterios de DTP es un problema no resuelto. ^(7, 17). Para definir bacteriemias por SCoN es necesario cumplir los siguientes criterios: que presentaron clínica caracterizada por fiebre, hipotensión arterial o estupor, sin otro foco de infección y aislamiento de 1 o más hemocultivos de catéter intravenoso central. ⁽²¹⁾

Cuando existe infección local, que sucede en menos del 15% de las infecciones, los signos pueden incluir eritema, calor, hinchazón, sensibilidad y drenaje purulento, que caracterizan las infecciones del sitio de salida. Infecciones del torrente sanguíneo relacionadas con cuerpos extraños (ITS-ACE). El diagnóstico de una infección por estafilococos coagulasa negativos se basa inicialmente clínicamente en la presentación morfológica (cuando generalmente se sospecha una infección por estafilococos coagulasa positivos) y se confirma mediante la detección de solo un organismo estafilococo coagulasa negativo del cultivo bacteriano. ⁽¹³⁾

Los SCoN del grupo *S. epidermidis* son una causa muy común de bacteriemia asociada a la asistencia sanitaria. La mayoría de los ITS-ACE son infecciones del torrente sanguíneo relacionadas con el catéter, es decir, las que resultan desde la

inserción de catéteres intravasculares o totalmente implantados puertos (por ejemplo, variedades Port-a-Cath, MediPort e Infusaport).

Hallazgos de la base de datos internacional de colaboración sobre endocarditis fusionada mostró que la insuficiencia cardíaca se encontró significativamente más frecuentemente con SCoN (54%) que con *S. aureus* (33%) y del grupo de *Streptococcus viridans* (32%).

El aislamiento y el cultivo de SCoN son relativamente fáciles y sencillo, como también es la identificación de especies de SCoN que se encuentra con mayor frecuencia. La identificación a nivel de especie de SCoN asociada con la infección, especialmente en el caso de un cultivo puro, se ha vuelto habitual. Entre los SCoN, el reconocimiento preciso de *S. lugdunensis* es de particular importancia, ya que es un agente altamente virulento.

El enfoque estándar para la detección e identificación incluye el cultivo en una placa de agar sangre no selectiva, así como en caldo de enriquecimiento, seguido de procedimientos bioquímicos y otros procedimientos relacionados, incluido el uso de sistemas comerciales para fines de identificación. Hoy en día, los enfoques de identificación bioquímica se están reemplazando cada vez más por la aplicación de la ionización por desorción láser asistida por matriz, espectrometría de masas de tiempo de vuelo (MS MALDI-TOF).

d. Diagnóstico Diferencial

El problema más difícil en el diagnóstico de SCoN es la evaluación de su relevancia clínica. Por lo tanto, la principal tarea de diagnóstico es evaluar si un aislado de SCoN dado representa una contaminación de la muestra durante el muestreo y el procesamiento, colonización fisiológica de la piel o las membranas mucosas, o infección clínicamente significativa. Esta situación desafiante se vuelve aún más complicada en el caso de infecciones polimicrobianas por SCoN, particularmente para la elección de antibióticos para la terapia si los aislamientos exhiben diferentes patrones de susceptibilidad. Finalmente, este diagnóstico

cardinal y el dilema clínico sólo pueden resolverse con una estrecha cooperación entre los médicos y los especialistas de laboratorio de microbiología. ⁽¹⁾

En cuanto al tiempo de positividad, en general más de 3 a 5 días se asocia a contaminación, Haimi-Cohen et al. Utilizan parámetros clínicos y tiempo de crecimiento para darle valor diagnóstico, un crecimiento dentro de las primeras 15 horas tuvo un valor predictivo positivo del 84% para verdadera infección en niños. ⁽²⁾

La definición de factores y criterios para distinguir entre aislados de SCoN comensales y patógenos es de particular interés para el diagnóstico clínico, pero también para comprender el poder de adaptación de nicho de SCoN. Los primeros análisis demostraron que los aislamientos de *S. epidermidis* difieren en cuanto a la adquisición de genes de resistencia a los antibióticos (ej. SCCmec), las capacidades de formación de biopelículas (locus *ica*), el metabolismo elemento móvil catabólico de arginina (ACME) y la presencia de elementos de secuencia de inserción (IS256). Aunque el locus ICA, el cassette SCCmec y el IS256, a menudo se atribuyen a aislamientos invasivos, el poder discriminatorio de estos factores no está muy bien definido, ya que los sesgos de muestreo no podrían excluirse. Los estudios genéticos basados en la tipificación de la secuencia pangenómica y multilocus encontraron que *S. epidermidis* muestra una estructura de población epidémica con líneas clonales distintas que emergen en un contexto que evoluciona principalmente por recombinación en lugar de mutaciones puntuales. ⁽¹²⁾

e. Tratamiento

1. Susceptibilidad antimicrobiana.

Con respecto a la resistencia a los antibióticos y desinfectantes, se puede dividir en dos grupos principales: aquellos extrahospitalarios que son susceptibles a los agentes generalmente administrados o aplicados y aquellos que han estado expuestos a antibióticos en el entorno de atención médica.

2. Pruebas de susceptibilidad in vitro.

Al igual que con *S. aureus*, la tarea principal para las pruebas de susceptibilidad in vitro de SCoN es la identificación inequívoca de la resistencia a la meticilina. Para la terapia antibiótica empírica de SCoN, al menos para *S. epidermidis* y *S. haemolyticus*, se puede esperar razonablemente resistencia a la meticilina. Sin embargo, la determinación válida de resistencia a la meticilina es una necesidad para la SCoN, ya que, en varias circunstancias, como la endocarditis y otros procesos invasivos, el uso de la opción terapéutica más eficiente, es decir, la aplicación de betalactámicos, no debe excluirse. De particular importancia es la determinación de la susceptibilidad a la meticilina para *S. lugdunensis*, ya que la naturaleza agresiva de esta especie de SCoN requiere la administración de los antibióticos más eficientes (preferiblemente bactericidas). Por el contrario, la identificación errónea de los aislamientos de SCoN-MR como susceptibles a la meticilina puede conducir al fracaso fatal del tratamiento. Además, la determinación válida de la susceptibilidad al glucopéptido de los aislados de SCoN puede tener una importancia futura creciente. ⁽¹⁾

Los puntos clave que deben considerarse para el tratamiento de las infecciones por SCoN incluyen la especie (grupo de *S. epidermidis* versus *S. lugdunensis* versus *S. saprophyticus*), el sitio de infección, el estado inmunitario del paciente y la presencia de cuerpos extraños insertados o implantados.

3. Elección Terapéutica.

Las opciones terapéuticas para el tratamiento de SCoN son limitadas porque la gran mayoría de los aislamientos clínicamente recuperados son resistentes a la meticilina. Los SCoN son generalmente susceptibles a los mismos antibióticos que se usan para tratar el *S. aureus* sensible a la meticilina. ⁽¹³⁾

La alta resistencia antimicrobiana endémica dentro de esta especie representa un desafío significativo en el tratamiento de las infecciones por *S. epidermidis*. La resistencia a la meticilina en *S. epidermidis* (SEMR) es una característica importante de infectar aislamientos, ya que a menudo se asocia con mecanismos adicionales de resistencia a los antibióticos. La resistencia a otros antibióticos,

como la eritromicina (codificada por genes *erm*), ciprofloxacina, clindamicina, aminoglucósidos (codificados en el gen *aacA* / *aphD*) o trimetoprim-sulfametoxazol, también se observan a menudo, especialmente en SEMR. La resistencia a la meticilina está codificada por *mecA*, una proteína alternativa de unión a la penicilina con afinidad disminuida a los antibióticos basados en β -lactamasa como la penicilina, la meticilina y la oxacilina.⁽¹⁴⁾

Por lo tanto, la mayoría de las infecciones por SCoN del grupo de *S. epidermidis* requieren tratamiento con un glucopéptido, dando preferencia a la vancomicina. La sustitución de la vancomicina por penicilinas y cefalosporinas resistentes a beta-lactamasa (primera o segunda generación) es aconsejable para los aislados susceptibles a la meticilina. Alternativamente, se puede administrar cotrimoxazol, si los aislamientos son susceptibles, o agentes antibióticos más nuevos, como daptomicina, linezolid o cefalosporinas con actividad de MRSA, en particular si la resistencia a meticilina es probable o se detectó.

Se considera adecuada respuesta al tratamiento en aquellos pacientes en quienes hubo desaparición de la clínica infecciosa al iniciar antibióticos y/o retirada del catéter. Cuando se usa simultáneamente, se demostró que los antibióticos con actividad de la pared celular combinados con rifampicina actúan sinérgicamente. Otras terapias combinadas en el caso de la administración de glucopéptidos y lactamas incluyen aminoglucósidos, fosfomicina, cotrimoxazol y ácido fusídico. Sin embargo, las recomendaciones respectivas se basan en estudios limitados, en parte no corroborados, y algunos informes de casos para el tratamiento de infecciones graves, principalmente por *S. aureus*. Para SCoN, hay aún menos datos disponibles. Por lo tanto, una evaluación cuidadosa de riesgo-beneficio es obligatoria si se aplica la terapia combinada.

El tratamiento empírico de las infecciones por *S. lugdunensis* con izoxazolil-penicilinas y cefalosporinas resistentes a beta-lactamasas de la primera o segunda generación debería ser apropiado.

Con frecuencia requieren la extracción del dispositivo, a menudo acompañado de la necesidad de intervenciones y costos médicos adicionales. Las biopelículas generadas por SCoN muestran una resistencia significativa a los antibióticos, causada por la penetración deficiente de los antibióticos y los cambios en el metabolismo y el comportamiento bacteriano.

Una de las clases de antibióticos de oxazolidinona es el linezolid con un papel notable contra diversos cocos Gram positivos, específicamente estafilococos resistentes a meticilina y cocos resistentes a glucopéptidos. Los medicamentos mencionados evitan el proceso de producción de proteínas al inhibir el complejo inicial la unión inicial entre 30s y 50s ribosomales.⁽¹⁸⁾ En el caso de bacteriemia asociada a catéter sin complicaciones causadas por SCoN, la extracción del dispositivo a menudo es suficiente para la terapia a menos que la fiebre y / o la bacteriemia persistan. En el caso de los IRC, la ausencia de bacteriemia continua debe confirmarse mediante hemocultivo después de la retirada del catéter.⁽¹⁹⁾ Alternativamente, un tratamiento antibiótico corto (7 días) posterior a la extracción del catéter podría ser apropiado para los IRC causados por SCoN no complicados. Si se retiene el catéter, se deben administrar antibióticos durante 10 a 14 días, junto con la terapia de bloqueo con antibióticos.

Sin embargo, la cuestión de si se prefiere la extracción del catéter y / o la terapia con antibióticos todavía es un tema de debate debido a la falta de datos controlados del estudio. Para SCoN-MS, se deben usar penicilinas resistentes a beta-lactamasa como agentes preferidos (alternativamente, se pueden usar cefalosporinas de primera generación, vancomicina o cotrimoxazol [si los aislamientos son susceptibles]). En el caso de los IRC por SCoN-MS, la vancomicina debe usarse preferentemente. Los agentes alternativos incluyen daptomicina, linezolid y quinupristina-dalfopristina.⁽²⁰⁾

2. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuál es la frecuencia, las especies, el origen de adquisición y los patrones de sensibilidad de los SCoN causantes de infección asociada a catéter en el Instituto Nacional de Pediatría en el periodo de 2018-2019.

3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

A nivel mundial, los SCoN son los principales aislamientos microbiológicos de las IRC, estos patógenos pueden ser adquiridos en el hospital o bien ser parte de la flora normal del paciente. En México el 85 a 90% de pacientes que ingresan a un centro hospitalario requieren de un acceso vascular y de acuerdo con un estudio en un hospital de tercer nivel, la tasa de infección asociada a catéter es de 20%, siendo el grupo de SCoN la causa más frecuente. Se pretende conocer la frecuencia de SCoN encontrados y catalogados como causantes de infección asociada a catéter en los pacientes del Instituto Nacional de Pediatría, así como el patrón de sensibilidad para definir la estadística de resistencia que se presenta en el Instituto. Al describir la estadística de frecuencia y patrones de sensibilidad se espera establecer esquemas empíricos que ayude a disminuir resistencia antibiótica, estancia intrahospitalaria y costos.

4. JUSTIFICACIÓN

Siendo el Instituto Nacional de Pediatría (INP) un centro de tercer nivel, se manejan pacientes que para su tratamiento necesitan el uso de dispositivos como los CVC, en ocasiones de manera prolongada, además, se trata de pacientes con un gran número de comorbilidades lo que los hace más propensos a desarrollar este tipo de infección. En nuestra institución, o existe hasta el momento estudios que establezcan la frecuencia de los SCoN. Esto nos permitirá conocer la epidemiología local y sus patrones de resistencia, pudiendo comparar los resultados con aquellos obtenidos en otros centros de alta especialidad y al conocer la sensibilidad antimicrobiana, poder determinar si el manejo empírico fue adecuado, además serviría como base para establecer esquemas empíricos con el fin de disminuir el tiempo de estancia hospitalaria y optimizar los recursos médicos y económicos.

5. OBJETIVOS

a. Objetivo General,

- Conocer la frecuencia de infección relacionada a catéter por SCoN en el Instituto Nacional de Pediatría durante el periodo de enero de 2018 a diciembre de 2019.
- Establecer las especies más frecuentes de los SCoN identificados en sangre.
- Conocer el patrón de sensibilidad de los diferentes SCoN causantes de infección relacionada a catéter en el en el Instituto Nacional de Pediatría durante el periodo de enero de 2018 a diciembre de 2019.

b. Objetivos Específicos.

- Definir la frecuencia de infección asociada a catéter por SCoN en pacientes previamente sanos y aquellos con comorbilidades en el Instituto Nacional de Pediatría en el periodo de enero de 2018 a diciembre de 2019.
- Establecer los tipos de catéteres asociadas a bacteriemia por SCoN.
- Establecer los tiempos de positividad de hemocultivos por SCoN, posterior a la colocación de catéteres.
- Establecer los tiempos de positividad de hemocultivos por SCoN, posterior a la toma de hemocultivos.
- Conocer la sensibilidad a oxacilina, clindamicina, vancomicina y linezolid de todos los SCoN aislados en infección asociada a catéter en pacientes del Instituto Nacional de Pediatría en el periodo de enero de 2018 a diciembre de 2019.
- Conocer la frecuencia de complicaciones asociadas a IRC por SCoN.
- Establecer las terapéuticas empleadas (antibióticos y retiro o no de catéter)

6. MATERIAL Y MÉTODOS.

a. Tipo de Estudio. Es un estudio observacional, descriptivo, transversal.

b. Plan de Análisis: En una primera fase se elaborará una base de datos en el programa Excel, la cual posteriormente será transportada al programa estadístico SPSS a través del cual se realizará el análisis de la información.

c. Criterios de Selección de Pacientes

1. Criterios de Inclusión: Pacientes del Instituto Nacional de Pediatría de 0 meses a 18 años que cuenten con hemocultivos positivos por SCoN a los que se

les haya dado valor clínico y que hayan presentado infección asociada a catéter por SCoN que en el periodo de enero de 2018 a diciembre de 2019.

2. Criterios de Exclusión: Pacientes en quien se haya documentado SCoN en sangre, pero en los cuales se le haya considerado como contaminación.

3. Criterios de Eliminación: Pacientes en quien en el expediente se encuentre menos del 80% de las variables.

d. Análisis Estadístico.

En una primera fase se elaborará una base de datos en el programa Excel con datos obtenidos del expediente clínico electrónico del INP y del sistema Labsis, la cual se analizará en el programa estadístico SPSS. Los resultados del estudio se presentarán en tablas o gráficos

d. Tamaño de la Muestra: se obtendrá mediante muestreo por conveniencia, no probabilístico, se espera reclutar al menos 100 pacientes en el periodo de un año.

7. RESULTADOS

Tabla 3. Características generales de los pacientes. n=98	
Edad (años)	5 (1-17)
Sexo femenino (%)	66
Comorbilidades	(%)
-Hemato-oncológico	21.4
-Malformaciones intestinales	19.4
-Nefropatía	13.3
-Epilepsia	12.2
-Inmunológicos	8.2
-Cardiopatía	6.1
-Sin comorbilidades	6.1
-Intestino corto	6.1

-Otros	4.1
-Síndrome de Down	3.1
Total	100.0

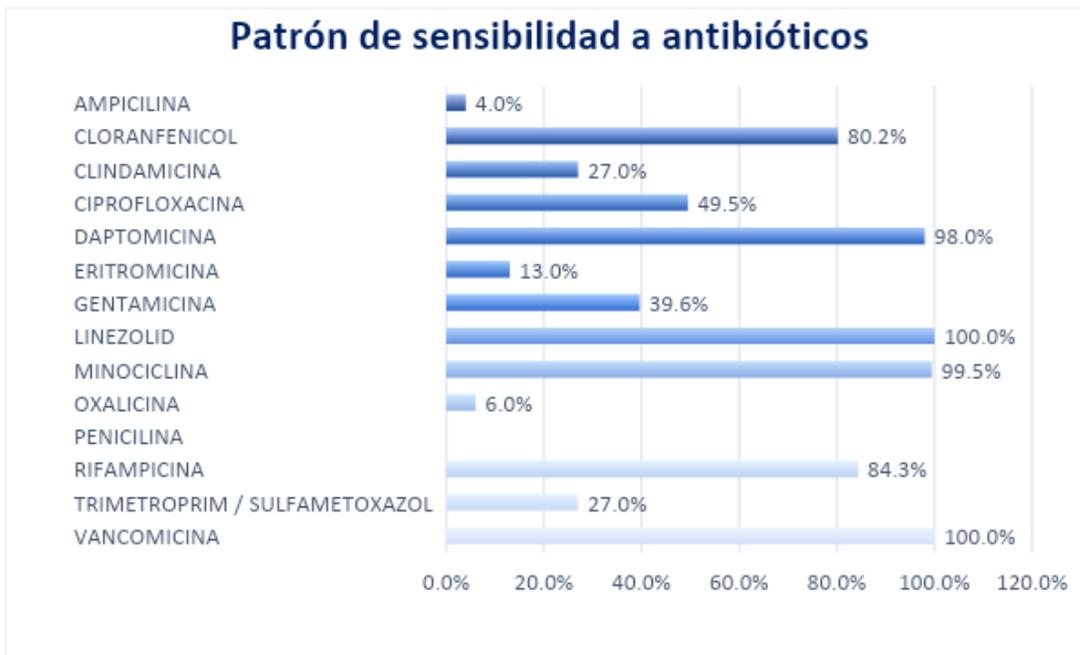
Se aislaron 178 especies de SCoN en sangre venosa y periférica, 98 de ellos fueron aislados en catéter venoso central, a 77 (78.6%) se les dio valor clínico; 22 de ellos (21.4%) se consideró contaminación. Las características generales de los pacientes con aislamientos de SCoN se muestran en la tabla 3. La relación hombre mujer es 1:2 y el promedio de edad fue de 5 años con un rango de 28 días de edad hasta 17 años. Las tres principales comorbilidades que presentaron los pacientes fueron enfermedades hemato-oncológicas en 21 casos (21.4%), malformaciones del tubo digestivo en 19 casos (19.4%) y nefropatía en 13 casos (13.3%). Los principales motivos de hospitalización fueron sepsis con 48 casos (49%), fiebre y neutropenia con 13 casos (13%), infección intraabdominal con 10 casos (11%) y neumonía con 7 casos (7.1%).

Tabla 3. Especies de SCoN aisladas en catéter venoso central		
	Frecuencia	Porcentaje%
<i>S. epidermidis</i>	82	83.7
<i>S. hominis</i>	11	11.2
<i>S. capitis</i>	3	3.1
<i>S. hemolutycus</i>	2	2.0
Total	98	100.0

Las especies de SCoN que fueron encontradas en el estudio se pueden observar en la tabla 3, con mayor número de aislamientos se encontró en orden descendente *S. epidermidis* 82 (83.7%), *S. hominis* 11(11.2%) y *S. capitis* 3 (3.1%). La infección asociada a catéter, fue más común en los accesos venosos centrales crónicos. En todos los casos se inició tratamiento con vancomicina con una duración promedio de 17 días. La duración promedio del catéter fue 49 días, con un rango de 7-296 días. El retiro de catéter se indicó en 28 pacientes, en todos ellos se registró adecuada respuesta.

El 95.5% (74) de los pacientes que recibió tratamiento antibiótico respondió adecuadamente y concomitantemente en el 38.8% de los casos se decidió el retiro del catéter venoso central y en un caso por falta de respuesta a tratamiento con vancomicina, se cambió tratamiento a linezolid.

En la gráfica 1 se describe el patrón de sensibilidad a antibióticos de las especies aisladas de SCoN; el 100% de los aislamientos fueron sensibles a la vancomicina y a linezolid, el 98% a daptomicina, 27% a clindamicina y a trimetoprim con sulfametoxazol, el 13% a macrólidos, 6% a oxacilina y 4% a ampicilina. Dentro de las complicaciones se reportó un caso de trombosis asociada al catéter. Durante este periodo no se registraron defunciones.



Gráfica 1. Patrón de sensibilidad a antibióticos de SCoN en INP.

8. DISCUSIÓN

El incremento de *Staphylococcus* coagulasa negativos como agente etiológico primario de infecciones clínicas, ha conducido a que se le preste una mayor importancia a la identificación de especies y a la resistencia que presentan estas bacterias a los antibióticos. En este estudio se identificó a *S. epidermidis*, como la especie más frecuentemente aislada, concordando así con otros reportes a nivel mundial. En nuestro grupo de pacientes se observó mayor frecuencia de aislamientos en aquellos pacientes con uso de catéter por más de 14 días. A diferencia de lo descrito en la literatura, donde se reporta que de los aislamientos de SCoN, el 26% son bacteremias, ⁽²⁾ en nuestro estudio el 77% fueron confirmadas ⁽²¹⁾. La respuesta clínica satisfactoria a vancomicina como terapia inicial fue de 96%, siendo similar a otros estudios. Sin embargo, otros reportes han demostrado menor respuesta a tratamiento por aumento en los valores de MIC y disminución in vivo de la eficacia del medicamento ⁽²²⁾. De igual forma, acorde a otros reportes, se observó una sensibilidad cercana al 100% a daptomicina y linezolid y a diferencia de M. Fajardo, et. al, la vancomicina continúa siendo 100% sensible por lo que no ha sido necesario asociar a otros grupos de antibióticos para obtener adecuada respuesta como se sugiere en diferentes estudios ^(22, 23). La sensibilidad a clindamicina (27%), ciprofloxacino (45%) son consistentes con lo publicado por autores que estudian la susceptibilidad a macrólidos y fluorquinolonas. ⁽²⁴⁾ Sin embargo, la resistencia encontrada a la oxacilina (94%) difiere de lo reportado (17%) en otros estudios.⁽²⁵⁾ Se comparó la resistencia de los SCoN a la oxacilina en los pacientes sin comorbilidades con los pacientes con comorbilidades sin encontrar diferencia estadísticamente significativa ($p=0.51$) entre ellos.

9. CONCLUSIONES

La frecuencia de infección relacionada a catéter por SCoN en el Instituto Nacional de Pediatría, así como en otros estudios continúa siendo una importante causa de complicaciones, costos y aumento de estancia hospitalaria en pacientes hospitalizados. Es importante tener adecuada manipulación y disminuir los tiempos de uso de los catéteres venosos centrales para disminuir el riesgo de presentar infección asociada a catéter con estos microorganismos. Es necesario realizar más estudios para encontrar las resistencias, sobre todo a oxacilina, de los SCoN en la comunidad.

10. REFERENCIAS.

1. Becker K, et al. "Coagulase-Negative Staphylococci". *Clinical Microbiology Reviews*. Vol. 27, No. 4, pp. 870–926.
2. Hall KK, Lyman JA. "Updated Review of Blood Culture Contamination". *Clinical Microbiology Reviews*. Vol 19. No. 4, pp. 788–802.
3. Kloos WE, Bannerman TL. 1994. Update on clinical significance of coagulase-negative staphylococci. *Clin. Microbiol. Rev.* Vol. 7, pp. 117–140.
4. Fairbrother RW. "Coagulase production as a criterion for the classification of the staphylococci". *J. Pathol. Bacteriol.* Vol. 50, pp. 83–88.
5. Min H, Park CS, Kim DS, Kim KH. "Blood culture contamination in hospitalized pediatric patients: a single institution experience". *Korean Journal of Pediatrics*. Vol. 57, No. 4, pp.178.
6. Dawson S. "Blood culture contaminants". *The Journal of hospital infection*. U.S. National Library of Medicine; 2014, pp134.
7. Mermel LA, Allon M, Bouza E, Craven DE, Flynn P, O'Grady NP, et al. *Clinical Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Intravascular Catheter-Related Infection: 2009 Update by the Infectious Diseases Society of America*. *Clinical Infectious Diseases*. 2009; vol. 49, No.1, pp.1-45.
8. Parra-Flores, Miguel, et al. "Incidence of Infection Associated with Central Venous Catheter and Related Risk Factors in Patients on Total Parenteral Nutrition in a Third Level Hospital." *Cirugía y Cirujanos (English Edition)*, 2017, vol. 85, no. 2, pp. 104–108.
9. Chertorivski S, Fajardo G, Kuri P, et al. "Protocolo para el manejo estandarizado del paciente con catéter periférico, central y permanente." 2011, vol.1, pp. 45-47.
10. Brescó, Marina Sabaté, et al. "Pathogenic Mechanisms and Host Interactions in Staphylococcus Epidermidis Device-Related Infection." *Frontiers in Microbiology*, 2017, vol. 8, pp. 112.
11. Argemi, Xavier, et al. "Coagulase-Negative Staphylococci Pathogenomics." *International Journal of Molecular Sciences*, vol. 20, no. 5, Nov. 2019, p. 1215.
12. Heilmann, C., et al. "Are Coagulase-Negative Staphylococci Virulent?" *Clinical Microbiology and Infection*, vol. 25, no. 9, 2019, pp. 1071–1080.
13. Natsis, Nicola E., and Philip R. Cohen. "Coagulase-Negative Staphylococcus Skin and Soft Tissue Infections." *American Journal of Clinical Dermatology*, 2018, vol. 19, no. 5, pp. 671–677.

14. Brescó, Marina Sabaté, et al. "Pathogenic Mechanisms and Host Interactions in Staphylococcus Epidermidis Device-Related Infection." *Frontiers in Microbiology*, 2017, vol. 8, pp. 53-58.
15. Nguyen, Thuan H., et al. "Host Response to Staphylococcus Epidermidis Colonization and Infections." *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 2017, vol. 7, pp. 23-28.
16. Saber, Huda, et al. "A Review of Staphylococcal Cassette Chromosome Mec (SCCmec) Types in Coagulase-Negative Staphylococci (CoNS) Species." *Malaysian Journal of Medical Sciences*, 2017, vol. 24, no. 5, pp. 7-18.,
17. Argemi, Xavier, et al. "Is Staphylococcus Lugdunensis Significant in Clinical Samples?" *Journal of Clinical Microbiology*, 2017, vol. 55, no. 11, pp. 3167-3174.
18. Namvar AE, Bastarahang S, Abbasi N, Ghehi GS, Farhadbakhtiarian S, Arezi P, et al. "Clinical characteristics of Staphylococcus epidermidis: a systematic review. *GMS hygiene and infection control*". German Medical Science *GMS Publishing House*; 2014, vol. 2, pp. 23-29.
19. Cheung, Gordon Yc, and Michael Otto. "Understanding the Significance of Staphylococcus Epidermidis Bacteremia in Babies and Children." *Current Opinion in Infectious Diseases*, vol. 23, no. 3, 2010, pp. 208-216.
20. Blanchard, Ana C., et al. "Staphylococcal Infections in Infants." *Clinics in Perinatology*, vol. 42, no. 1, 2015, pp. 119-132.
21. A. Fernández-Rufete, et al. "Bacteriemias por Staphylococcus coagulasa negativa: análisis de factores pronóstico e influencia del tratamiento antibiótico" *Rev Esp Quimioter*, vol 25 no 3, 2012, pp. 199-205.
22. E. Montufar, et al. "Bacteremia por *Staphylococcus* coagulasa negativo con concentración inhibitoria mínima para vancomicina >2". *Infectio*, Vol. 20, no. 1, pp. 3-8.
23. M. Castellano, et al. "Resistance to oxacillin, erythromycin and gentamycin in coagulase negative *Staphylococcus* strains isolated from blood cultures". *Kasmera*, vol.44, No. 2, 2016, pp 56-59.
24. P.M. Olaechea, et al. "Impact of primary and intravascular catheter-related bacteremia due to coagulase-negative staphylococci in critically ill patients" *Medicina intensiva*, vol. 35, No. 4, 2011, pp. 217-225.
25. N. Fariña, et al. "Clinically significant coagulase-negative *staphylococcus*. Most frequent species and virulence factors". *Rev. Chil. Infectol.* Vol. 3, no. 5, 2013, pp 24-28.

11. APÉNDICES

Definición de las Variables

En la siguiente **tabla**, se definen las variables utilizadas en este estudio.

Nombre de la Variable	Definición Conceptual	Tipo de Variable	Medición de la Variable
Edad	Es el tiempo de vida desde el nacimiento hasta la fecha actual. La importancia de esta variable es determinar grupo de mayor riesgo y definir la prevalencia por edades.	Intervalo	Meses
Sexo	Estará acorde a los genitales externos del paciente. Esta variable es importante para determinar la frecuencia en el género.	Nominal	1= Femenino 2= Masculino
Adquisición del SCoN	Si la infección por el SCoN se consideró ser parte de la flora normal del paciente o bien se considera flora hospitalaria. *Ambas se considerarán de adquisición hospitalaria por ser IRC, pero el tipo de de sensibilidad y el tiempo después de colocado el catéter serán variables	Nominal	1= Comunitaria 2= Hospitalaria

	complementarias para establecer esto.		
Enfermedad de base	Alteración o desviación del estado fisiológico en una o varias partes del cuerpo, por causas en general conocidas, manifestada por síntomas y signos característicos, y cuya evolución es más o menos previsible. La importancia radica en conocer la proporción de pacientes por enfermedad.	Nominal	<ol style="list-style-type: none"> 1.- Sin enfermedad 2.- Hemato-oncológico 3.- Reumatológico 4.-Cardiópata 5.-Nefrópata 6.-Otros
Aislamiento	Separación de cada uno de los posibles integrantes microbianos de una muestra. Variable muy importante ya que responde la primer parte de la pregunta de investigación.	Nominal	<ol style="list-style-type: none"> 1. <i>S. epidermidis</i> 2. <i>S. hominis</i> 3. <i>S. capitis</i> 4. <i>S. haemolyticus</i>. 5. <i>Otros</i>
Tipo de catéter	Catéter: Un catéter (del latín cathēter, y este del gr. καθήτηρ) es, en medicina, un dispositivo con forma de tubo estrecho y alargado que puede ser introducido dentro de un tejido o vena. Los catéteres permiten administración de fluidos intravenosos, medicamentos, productos sanguíneos y fluidos de nutrición	Nominal	<ol style="list-style-type: none"> 1. Agudo (<14días) 2. Crónico (14 días o más). (7)

	parenteral, para controlar el estado hemodinámico y para proporcionar hemodiálisis. La importancia es que se reporta mayor prevalencia en catéter crónico.		
Tiempo de positividad del HC después de su toma	Es el tiempo en horas en que se tarda en positivizar en sangre el SCoN.	Intervalo	Horas
Tiempo de positividad del HC después de colocado el catéter	Es el tiempo en días que se fue colocado el catéter hasta la documentación microbiológica en sangre del SCoN.	Intervalo	Días
Vida media del catéter	Es el tiempo en días que se fue utilizado el catéter desde su inserción hasta su retiro.	Intervalo	Días
PSA Oxacilina Clindamicina Vancomicina* Linezolid	Determina la efectividad de los antibióticos contra micro-organismos que han sido aislados en los cultivos. La importancia está en conocer la epidemiología del local útil para la decisión de los esquemas empíricos en el futuro.	Catagórica	1. S=Sensible 2. I=Intermedia 3. R=Resistente *MICs para Vancomicina 1. 1 2. 2

Tipo de antibiótico administrado	Tipo de antibiótico seleccionado para la terapia específica.	Nominal	<ol style="list-style-type: none"> 1. Dicloxacilina 2. Cefalotina 3. Vancomicina 4. Teicoplanina 5. Linezolid 6. Clindamicina 7. Otro (especificar)
Duración del tratamiento.	Es el tiempo en días que se administró tratamiento para infección asociada a catéter por SCoN.	Intervalo	Días
Retiro del catéter		Nominal	<ol style="list-style-type: none"> 1. SI 2. NO
Complicaciones		Nominal	<ol style="list-style-type: none"> 1. SI 2. NO Tipo <ol style="list-style-type: none"> 1. Endocarditis 2. Tromboflebitis 3. Embolias Sépticas 4. Otros órganos 5. Otros