



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVSIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO "FEDERICO GOMEZ"

Epidemiología, factores de riesgo, tratamiento, pronóstico y desenlace en pacientes pediátricos con bacteriemia por *S. aureus* susceptible y resistente a metilicina en el Hospital Infantil de México Federico Gómez

TESIS

PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN:

PEDIATRÍA

PRESENTA:

Dra. Dafne Aylin Reyes Tamayo

TUTOR:

DIRECTOR DE TESIS:

Dr. Sergio René Bonilla Pellegrini
Adscrito al departamento de Infectología
Pediátrica

ASESOR METODOLOGICO:

Dra. Almudena Laris González
Adscrito al departamento de Infectología
Pediátrica



CIUDAD DE MÉXICO

FEBRERO 2024



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.

Dr. Sarbelio Moreno Espinosa
Director de Enseñanza y desarrollo académico
Hospital Infantil de México "Federico Gómez"



Director de tesis
Dr. Sergio René Bonilla Pellegrini
Médico adscrito al servicio de infectología pediátrica
Hospital Infantil de México "Federico Gómez"



Asesor metodológico
Dra. Almudena Laris González
Médico adscrito al servicio de infectología pediátrica
Hospital Infantil de México "Federico Gómez"

Dedicatoria

A mi familia que fueron mis pilares para seguir adelante, quienes estuvieron conmigo a pesar de las adversidades y aún en la distancia, depositando en mí la confianza que incluso me faltaba.

A mi madre Virginia Tamayo y a mi padre Bernardino Reyes que me enseñaron a ser la persona que soy hoy, mis principios, mis valores, mi perseverancia, con una enorme dosis de amor, haciendo posible que llegara hasta donde ahora me encuentro, enseñándome que si puedo soñarlo, puedo hacerlo realidad.

A mi hermano Eduardo Reyes, por su apoyo y cariño, quien ha estado en los momentos más importantes de mi vida.

A mis profesores por el tiempo, dedicación y paciencia para la elaboración de este documento, que más que ser excelentes maestros, son una inspiración para las generaciones venideras, una viva demostración del amor a la medicina y específicamente a la pediatría.

Índice

Hoja de firmas	2
Dedicatoria	3
Índice.....	4
Antecedentes	5
Marco Teórico	9
Diagnóstico	15
Tratamiento	16
Planteamiento del problema	19
Pregunta de investigación.....	20
Justificación.....	21
Hipótesis.....	22
Objetivos	23
Objetivo general.....	23
Objetivos específicos.....	23
Métodos	24
Diseño	24
Población de estudio.....	24
Plan de análisis estadístico.....	24
Descripción de variables	25
Variable independiente	25
Variable dependiente.....	25
Consideraciones éticas	29
Resultados	30
Discusión.....	38
Conclusión	42
Cronograma de actividades	44
Referencias Bibliográficas	45
Limitaciones del estudio.....	49

Antecedentes

Los estafilococos se caracterizan por ser cocos Gram + que tienen un diámetro de 0.5-1.5 micrómetros, mismos que se agrupan en pares, cadenas cortas o con formación de racimos de uvas. Ogston fue quien introdujo su nombre por primera vez que proviene, del griego *staphyle*, que significa racimo de uvas. ¹

El genoma de *S. aureus* es circular y está compuesto por 2.8 Kb, con un contenido bajo de guanina-citosina mismo que corresponde a un 33% de su composición. Su genoma contiene 2600 marcos de lectura abierta, una de las características más importantes de esta bacteria es la presencia de elementos móviles como plásmidos, secuencias de inserción y transposones. ¹

S. aureus es una bacteria que se puede encontrar en diversos sitios de la economía corporal; Dentro de los principales focos de infección se encuentran en primer lugar los tejidos blandos 33.7%, seguido por el sistema osteoarticular en un 32.6%, respiratorio 22.1%, aparato digestivo 8.1% y, otros 5%, en cualquiera de los casos puede complicarse en una bacteriemia. ²

Por ello la Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas (IDSA) considera a este patógeno como uno de los 6 microorganismos de mayor importancia. ³

Durante el paso del tiempo, este patógeno ha desarrollado resistencia antibiótica, siendo descrito el primer aislamiento de *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina en 1961, asociándose su origen a un medio intrahospitalario. Para el año de 1963 se reportó el primer brote epidémico siendo este de origen nosocomial y para 1997 en Japón se encuentra la primera cepa de *Staphylococcus* con resistencia intermedia a la vancomicina. Mientras que en el año 2002 en Estados Unidos de América, se identifica la primer cepa resistente a vancomicina. ⁴

S. aureus es una bacteria que puede ocasionar una bacteriemia, misma que se define como la presencia de bacterias en sangre y, la duración de estas se encuentra directamente relacionada con el pronóstico de las mismas. ⁵

Las bacteriemias se pueden clasificar de diversas formas. La bacteriemia primaria es aquella en la cual no existe un foco de infección definido. Por otra parte la bacteriemia secundaria es cuando se ha logrado identificar un foco de infección inicial.⁵

Las bacteriemias a su vez se pueden clasificar en transitoria, intermitentes y persistentes. Las transitorias son las más frecuentes y aparecen en infecciones bacterianas locales como neumonía, meningitis e infecciones bacterianas complicadas. Las intermitentes por otra parte se desarrollan cuando existen recurrencias por el mismo microorganismo, un ejemplo de esto sería un absceso intraabdominal que no ha sido posible drenar. Las persistentes son las que suelen acompañar a una endocarditis, u otro tipo de infección endovascular, como aquellas ocasionadas por un catéter.⁶

La bacteriemia de origen nosocomial representa el 3-5%, de todas las sepsis, y estas suelen ser tan graves, que pueden conducir a la muerte hasta en un 25-60%.⁵

La mayoría de las bacteriemias son transitorias, aunque cuando la infección es endovascular se puede llegar a comportar como bacteriemia sostenida, por eso en esta última no existe relevancia en tomar hemocultivos en el periodo de fiebre, pues la carga bacteriana circulante será siempre adecuada para detectarse en cualquier periodo de tiempo.⁷

Se encuentra una incidencia de bacteriemia de 3-28 episodios por cada 1000 ingresos hospitalarios, siendo aquellos por Gram positivos de mayor adquisición nosocomial, mientras en primer nivel de atención, son más comunes las bacteriemias por Gram negativos.⁷

Las infecciones del medio intrahospitalario, suelen ocurrir entre un 5% y un 15%. Todas las infecciones tienen riesgo de convertirse en bacteriemia si estas no llevan un buen tratamiento.⁷

En la etapa pediátrica es más común la bacteriemia por microorganismos Gram negativos, presentándose en un 91.4% en comparación con 8.6% de Grampositivos (representando *S. aureus* el 34% de estos).⁸

En la era pre antibiótica se observaba una tasa de mortalidad entre 75%- 83%. La introducción de antibióticos en los años cuarenta y cincuenta mejoró significativamente esta condición. Las tasas de mortalidad global han disminuido de 36% en 1981 y 35% para 1985, posteriormente a 21 % de 1996 a 2004. En épocas actuales la mortalidad oscila en el 30%.⁹

En 1940 aparecieron por primera vez las primeras cepas de *S. aureus* productoras de penicilinasas, siendo para 1960, prácticamente todas las cepas resistentes a penicilina.¹⁰

Las primeras penicilinas semisintéticas que fueron fabricadas fueron la meticilina e isoxazolil-penicilina, siendo las primeras en usarse en 1960.¹⁰

Comenzaron a ser fabricados nuevos compuestos, estos menos tóxicos como la nafcilina, cloxacilina y dicloxacilina, un año posterior se identificaron las primeras cepas resistentes a meticilina gracias a la producción de enzimas con capacidad fijadora de penicilina de baja afinidad.¹⁰

A finales de 1990 se encontró que la prevalencia de colonización por microorganismos resistentes a múltiples fármacos en niños hospitalizados en unidades de cuidados intensivos era del 3%.¹⁰

Inicialmente SAMR (*Staphylococcus aureus* meticilino resistente) se limitaba a infecciones intrahospitalarias, sin embargo, en las épocas de los años 90 se empiezan a registrar casos de origen comunitario, siendo su prevalencia en el 2018 en EEUU más del 60%.⁸

Se cree que el desarrollo de esa nueva cepa resistente adquirida en la comunidad, lejos de salir de un medio intrahospitalario, surgió de la combinación del genotipo resistente de *Staphylococcus epidermidis* y el genotipo de *Staphylococcus aureus* meticilino sensible más virulento, concluyendo en intercambio genético, que culminó con la creación de esta nueva cepa.⁴

Los primeros reportes en América latina de cepas resistentes adquiridas en la comunidad tuvieron lugar en Uruguay en el 2001, con prevalencias de resistencia a meticilina de 25%-70%.⁸

En edad pediátrica el aislamiento de *S. aureus* represento cerca del 34%, siendo la neumonía la presentación clínica más frecuente observada.⁸

El estudio se llevará a cabo en el Hospital Infantil de México “Federico Gómez”, mismo que es un hospital de atención pediátrica de tercer nivel, ubicado en la zona centro de la Ciudad de México, que atiende a población no asegurada, cuenta con cinco laboratorios de investigación, 212 camas censables, de las cuales 126 corresponden al área médica, mientras que 86 al área quirúrgica, 104 camas no censables, 28 clínicas de especialidad y 130 médicos adscritos.¹¹

Marco Teórico

S. aureus es uno de los principales agentes infecciosos relacionados con bacteriemia, alcanzando una mortalidad entre el 0.7% y 8%, sin realizar diferenciación entre cepas sensibles o resistentes, con un ingreso a cuidados intensivos de hasta 36%.²

Staphylococcus aureus es una bacteria Gram positiva con alto grado de virulencia, su incidencia en las bacteriemias es de 4.6-6.8 casos por cada 100.000 niños.²

Según estadísticas del Centro de Control y Prevención de Enfermedades (CDC) en el año 2011, reflejó que SAMR causó 80.46 infecciones invasivas y 11.28 muertes.³

Dentro de los factores de riesgo más importantes relacionados con el ingreso a unidades cuidados intensivos están: la desnutrición, la edad menor a un año, el sexo masculino, prematuridad, inmunodeficiencia, un inadecuado tratamiento empírico, así como infección pulmonar, siendo este último el más importante y relacionado con mayor mortalidad.²

De las bacteriemias adquiridas en la comunidad, se encuentra que un 39.4% suelen ser resistentes a betalactámicos y un 31.8% cursan con un perfil multirresistente.⁹

El catéter venoso central (CVC) es el dispositivo más asociado con bacteriemias por *S. aureus*, demostrándose que los procesos infecciosos se presentan aproximadamente a los 15 días posterior a la colocación, siendo un riesgo no sólo la colocación del dispositivo si no también los días y cuidados realizados al mismo, así como la exposición previa a antibióticos en los últimos 30 días.⁹

Un amplio porcentaje de mortalidad se ha visto relacionado con falta de identificación del proceso infeccioso y con ello la ausencia de inicio antibiótico, así como también retiro de CVC (Catéter Venoso Central), sin continuar con un esquema antibiótico, estableciendo el retiro como único manejo terapéutico o por otra parte eligiendo de forma incorrecta el antibiótico, representando esto una mortalidad de 79.1% para aquellos sin cobertura antibiótica, 63.6% en aquellos con tratamiento no adecuado y de 27.5% en aquellos con manejo óptimo.⁹

El manejo antibiótico en bacteriemias no complicadas debe ser establecido como mínimo durante 14 días, mientras que en aquellas complicadas se extiende hasta un periodo de 4 a 6 semanas.⁹

La bacteriemia complicada se define como aquella que a pesar del manejo antibiótico, persiste con fiebre de 48-72 horas posterior al inicio de terapia antibiótica, así como contar con un hemocultivo a las 48-72 horas positivo, por otra parte el contar con material protésico, o contar con sitios metastásicos de infección confieren un mayor riesgo.⁹

Las siembras metastásicas, consideradas como presencia de infección en dos o más órganos o sistemas, se presentaron en un 44.3%, los principales focos fueron hueso, articulaciones y corazón, siendo estos últimos los más afectados.⁹

La bacteriemia se complica en un 64% de los casos.³ Los factores de riesgo más asociados son la presencia de alguna comorbilidad al ingreso, choque, saturación debajo del 94%, trombocitopenia y aislamiento de la cepa resistente a meticilina.⁸

Las principales comorbilidades relacionadas con bacteriemias son la hipertensión arterial 28.9%, diabetes mellitus 32.1%, enfermedad renal crónica en 17%.⁹

Se considera falla sistémica cuando el paciente presenta alguno de los siguientes eventos: Muerte, bacteriemia persistente, recaída de bacteriemia, sepsis o choque séptico.³

Definiéndose la falla al tratamiento como un resultado positivo a *S. aureus* en un cultivo proveniente de un sitio estéril, al menos 14 días posteriores al inicio de tratamiento y la mortalidad definida como todas aquellas complicaciones ocasionadas por la bacteriemia que conducen a la muerte.¹²

El promedio de estancia intrahospitalaria es de 29 días, y el manejo antibiótico promedio es de 20 días.³

Por otra parte, la neumonía como foco infeccioso es predictor de mala evolución, pues cerca de un 80% de los pacientes con este foco presentaron falla clínica grave

en relación con aquellos en los cuales el foco se encontraba en otra localización representando un 21.6%.³

De aquellos pacientes en los que su foco fue pulmonar, se reporta una muerte en 2 de cada 5 pacientes. En aquellos donde el foco infeccioso fue otro, la mortalidad fue de 2 por cada 51.³

Cuando la cepa que se encuentra es resistente a meticilina se relaciona con mayor mortalidad, llegando a alcanzar cifras de hasta el 68.2%, en comparación con la cepa sensible a meticilina en un 31.8%.²

***Staphylococcus aureus* sensible y resistente a meticilina**

Existe una diferencia significativa entre SAMS (*Staphylococcus aureus* meticilino sensible) y SAMR (*Staphylococcus aureus* meticilino resistente), la diferencia se encuentra en el cassette cromosómico, que provee de ciertos factores de virulencia que permiten brindar una protección al patógeno y facilitar su colonización y posterior infección.¹³

La resistencia a la meticilina es conferida por el gen *mecA*, mismo que se encuentra localizado en una zona identificada como cassette estafilocócico, en donde el gen codifica una transpeptidasa conocida como PBP2a, misma que es una proteína con la capacidad de unirse a las penicilinas, confiriéndole la capacidad de resistencia a los betalactámicos.¹³

La PBP2a de *S. aureus*, permite bloquear la unión de cualquier antibiótico. Además de poder llevarse a cabo la transpeptidación catalizando la formación de puentes peptídicos entre los grupos glucano localizados en la pared celular.¹⁴

Dentro del gen *mecA*, se encuentran elementos genéticos móviles importantes como el SCCmec o también conocido como cassette cromosómico estafilocócico. Se han descrito 5 tipos de complejos genéticos *mec* (A, B, C1, C2, D), así como 5 alotipos genéticos *ccr* (1,2,3,4 y 5), con ambos elementos se producen múltiples combinaciones, que originan variaciones de acuerdo a la región, adquiridos también

como resultado de la integración de plásmidos y transposones, como lo es TN554, mismo que confiere resistencia a macrólidos, clindamicina y estreptogramina. ¹⁴

El complejo mec, contiene múltiples genes cruciales para la resistencia, como lo es el gen *mecl* (represor), *mecr1* (inactivador de *mecl*), actuando como reguladores para la activación de *mecA*. ¹⁴

SCC mec corresponde a una isla genómica, con elementos móviles de ADN, de 21-67 kb, mismo que se inserta en el extremo 3' una zona con marco de lectura abierta, o mejor conocido como ORF. Para que sea posible llevar a cabo la transmisión de este cassette se requieren tres genes de recombinasas cromosómicas (*ccrA*, *ccrB*, *ccrC*) la zona ORF no contiene genes de virulencia, más bien se considera una isla de resistencia. ¹⁴

Si bien aún no se ha podido describir el mecanismo de transferencia se sabe que la transferencia es horizontal. ¹⁴

El grado de resistencia de cada cepa depende de la capacidad de la misma para lograr organizar el SCCmec y de integrar de una forma que resulte funcional el PBP2a, determinando de esta manera una amplia variedad de niveles de resistencia, por lo cual existe una heterogenicidad en su expresión fenotípica. ¹⁴

Una de las principales diferencias entre las cepas intrahospitalarias y extrahospitalarias radica en que las cepas adquiridas en la comunidad poseen la variación del gen *mecA* tipo IV, mientras que aquellas adquiridas en el medio intrahospitalario son las tipo II. ¹⁴

La tipo II, tiene la capacidad de codificar la resistencia para múltiples antibióticos, mientras que la tipo IV reserva su resistencia únicamente a la meticilina, teniendo ambas cepas la recombinasa *ccr* que permite la movilidad de SCCmec. En el caso de la tipo II, el transposon Tn554, confiere cierta resistencia a macrólidos, lincosamida y estreptogramina, además de contar también con el gen *mec* completo, mismo que se encuentra incompleto en el tipo IV. (Imagen 1). ¹⁰

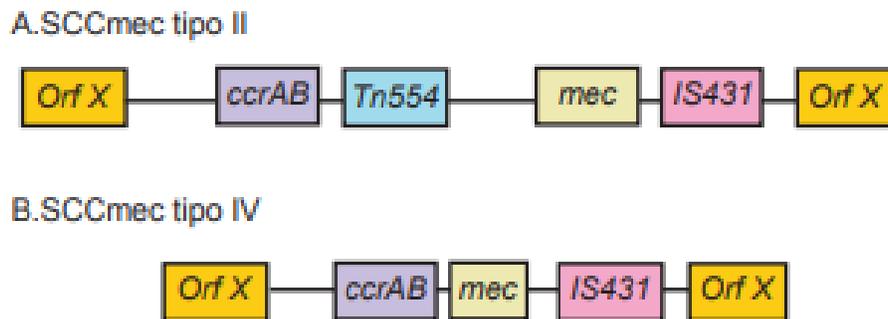


Imagen 1. Representación del SCCmec típico de una cepa hospitalaria (A), y una en la comunidad (B), Miranda Novales M.G. (2011). Resistencia antimicrobiana del *Staphylococcus aureus* en México. *Bol Med Hosp Infant Mex*, 68(4), 262-270 . http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1665-11462011000400003

Algunos factores adicionales que confieren resistencia además del gen *mecA*, es el plásmido de B-lactamasa misma que impide una rápida degradación del *mec* cromosomal, por otra parte se encuentran los factores *fem*, denominados factores auxiliares, los cuales están compuestos de genes totalmente diferentes al gen *mecA*, y tienen la capacidad de alterar totalmente la composición del peptidoglucano.¹⁴

Se han identificado 11 tipos de cassette cromosómico, Mientras que los tipos I - III se han asociado a cepas intrahospitalarias, las de origen comunitario suelen acarrear los complejos tipo IV o V. ¹⁴

La cepa SAMR-AC (*S. aureus* meticilino resistente adquirido en la comunidad) es una cepa que posee atributos de virulencia como lo es: Leucocidina de Pantone-Valentine (PVL), misma que se asocia con procesos inflamatorios severos en piel y partes blandas, también se ha asociado con neumonía necrotizante, mayor rapidez en la duplicación celular y alta capacidad de diseminarse a otros sitios. ³

Los genes de esta cepa se encuentran en una región, que fue identificada como SCCmec IV o V , la cual es distinta a aquellas cepas adquiridas en la comunidad, las cuales no contienen genes de resistencia adicionales. ³

La toxina de Panton Valentine es una leucocidina con la capacidad de formar poros, esta toxina es regulada por el gen Agr que se encuentra codificado por un fago móvil SLT, el cual puede transferir la toxina a otras cepas. Esta toxina se encuentra en cerca del 5% de los aislamientos. ¹

Se ha descrito una resistencia completa y una resistencia parcial a la vancomicina, dependiendo de los residuos, que contiene la bacteria. Cuando los residuos cambian siendo D-Ala-D-Lac, la vancomicina carece de una buena capacidad para unirse a la bacteria y así eliminarla, pues no corresponde con la forma química D-Ala-D-Ala a la cual tiene la capacidad de unirse. ¹³

Los antibióticos como la vancomicina actúan directamente sobre la síntesis de la pared celular, inhibiendo este proceso, bloqueando la síntesis de peptidoglucano. ¹³

Recientemente se ha encontrado una cepa resistente a meticilina, carente del gen mecA L401, en la faringe de niños sanos en México, siendo adjudicado su mecanismo de resistencia a una hiperproducción de betalactamasas y mutaciones de PBP, ejemplo de ello, es que este estafilococo L401 cursa con una mutación en PBP3. ¹⁵

Se ha encontrado también que las cepas resistentes, adquiridas en un medio hospitalario, producen una mayor cantidad de betalactamasas, liberando de un 40-60% de enzima degradadora, hacia el medio extracelular, dependiendo del medio en el que se desarrolle. ¹⁶

La prevalencia de esto es de un 5% en promedio, sin embargo, esto varía de población a población, aunque múltiples autores reportan un aumento significativo en la presencia de este tipo de cepas. ¹⁶

Se han obtenido diversos genotipos de *S. aureus*, que también permite diferenciarlo de cepas sensibles y resistentes, ejemplo de ello es el ST398-MSSA mismo que predomina en un 10%, ST59-MRSA (9.9%), ST22-MSSA (8.9%), ST59 MSSA (9.9%), ST22-MSSA (8.9%), ST5-MSSA(8.9%) y ST59-MSSA (5.9%), cuando estos genotipos cursan con una combinación del cassette genético que contiene el

SCCmec, resulta en un predominio de ST59-SCCmecIVa, seguido por ST239-III y ST5-II, en orden de prevalencia.¹⁷

Se han descrito algunas características clínicas que han influido en las condiciones del paciente y ha resultado en mayor ingreso a unidades de terapia intensiva como lo son; el foco de infección (siendo la neumonía el principal), desnutrición, edad menor de un año, el sexo masculino, prematuridad, inmunodeficiencia, inadecuado tratamiento empírico y la presencia de cepa resistente.²

S. aureus es responsable de la mortalidad entre el 0.7 y el 8% e ingreso a unidad de cuidados intensivos en un 36% de los casos.²

Diagnóstico

Es muy importante tener en cuenta la cantidad tan escasa de microorganismos que existen en la sangre, mismo que puede oscilar entre 10 UFC/ml, hasta 10⁴ UFC/ml, incluso siendo inferior a 0.1 UFC/ml en un 20% de los casos, por lo que únicamente técnicas muy sensibles permiten realizar el diagnóstico.⁶

El hemocultivo es considerado el principal método diagnóstico, sin embargo, su utilidad radica en que el paciente curse con clínica sugerente de bacteriemia y su valor diagnóstico se ve limitado por el retraso existente en la obtención de resultados.⁶

La sensibilidad de los hemocultivos está directamente relacionada con la cantidad de muestra obtenida, el momento en el que es realizada la extracción y la ausencia de tratamientos antibióticos previos.⁶

Toda vez que se obtiene un hemocultivo con resultado positivo, debe ser realizada una tinción de Gram, para confirmar o en su caso descartar la presencia de bacterias. Para la identificación del agente etiológico es importante tomar en cuenta la epidemiología del centro.⁶

Además de la identificación del microorganismo es importante la obtención de un antibiograma, para conocer la sensibilidad a antibióticos.⁶

Actualmente no existe una indicación precisa para la toma de hemocultivos, aunque se recomienda que sean tomados frente la presencia de escalofríos, fiebre o hipotermia en neonatos y pacientes de la tercera edad, además de que estos también deben ser tomados cuando se envía a cultivar un catéter por sospecha de bacteriemia.⁶

Actualmente para la recolección de hemocultivos se toma en cuenta la recomendación de la IDSA, siendo importante tomar en niños pequeños de 1-5 ml (dilución 1:5), mientras que para adultos o niños mayores será necesaria una muestra de 10-20 ml (dilución 1:10), esto debido a que se considera que por cada mililitro adicional aumenta la positividad en un 3-5 %.⁶

La probabilidad de identificar el agente causal, también se incrementa con la toma de hemocultivos, en el primer hemocultivo recolectado, es cerca de un 60-80%, en el segundo 80-90%, y en el tercero de 95-99%.⁶

Está recomendado la toma de hemocultivos de 48-72 horas posteriores al inicio antimicrobiano para conocer si existe persistencia del microorganismo a pesar de que se ha administrado el tratamiento antibiótico⁶

El diagnóstico definitivo, se establece al aislar el microorganismo, en la sangre del paciente.⁶

Tratamiento

Existe un impacto significativo con la concentración mínima inhibitoria de la vancomicina, que se ha asociado con un peor pronóstico en los pacientes con bacteriemia sensible a meticilina. Sin embargo, esto ha resultado contradictorio pues por otra parte existen algunos estudios que no muestran evidencia sobre esto.¹⁸

Se ha encontrado una asociación entre los niveles de IL-17 y la metástasis infecciosa hacia otros sitios, en la bacteriemia por *S. aureus*.¹⁸

Algunos de los mejores factores pronósticos han sido determinados por el manejo temprano con cloxacilina para cepas sensibles, control temprano de la infección,

seguimiento con hemocultivos, dosis de vancomicina basado en los niveles de ésta siempre y cuando este medicamento tenga indicación de ser empleado, así como la duración del tratamiento siendo lo adecuado la administración de antibiótico de 14 días en bacteriemias no complicadas y hasta de 4 semanas en aquellas complicadas.¹⁸

Se recomienda el uso de cefazolina y cloxacilina en aquellas bacteriemias ocasionadas por cepas sensibles y vancomicina o daptomicina en aquellas cepas resistentes. Sin embargo, aun con este tratamiento se ha encontrado una morbilidad y mortalidad que se mantienen y aunque *in vitro* ha sido estudiado la combinación de múltiples antibióticos con adecuados resultados, al ser aplicado en individuos, *in vivo*, no se han obtenido los mismos resultados.¹⁸

Dentro de la primera línea para el tratamiento de pacientes con bacteriemia por *S. aureus* metilino sensible se considera a la cefazolina, cefalosporina de primera generación intravenosa, por su baja toxicidad a nivel hepático y renal, así como el bajo riesgo de ocasionar flebitis, y tener una muy buena estabilidad a temperatura ambiente. Pero este medicamento no se encuentra disponible en México y puede ser inactivado por una betalactamasa codificada en blaZ gen, mismo que en EUA se encontró en un 77% de las cepas, de las cuales 27% de éstas tuvieron un incremento del MIC en la cefazolina, por lo que este fármaco debe limitarse en infecciones severas.¹⁸

Se ha demostrado que en pacientes con bacteriemia no complicada por *S. aureus* metilino sensible la cloxacilina es una buena opción de tratamiento y la cefazolina puede ser usada siempre y cuando el inóculo sea bajo.¹⁸

Por otra parte el manejo en aquellas cepas resistentes a metilina se ha limitado a la vancomicina como fármaco de referencia, pues en aquellas cepas sensibles se ha demostrado su baja eficacia.¹⁸

La daptomicina también se recomienda para manejo de cepas resistentes pero ha cursado con resistencia, sin embargo, no debe ser usada de primera línea reservándose para pacientes que cursan con alteración renal, alto riesgo de

nefrotoxicidad o, una susceptibilidad reducida a la vancomicina. Pero no debe ser usado en casos de neumonías, debido a que esto supone un riesgo elevado ya que es inactivado por el surfactante pulmonar. ¹⁸

En caso de las cepas resistentes la vancomicina se debe considerar en casos no complicados, y en caso contrario la daptomicina debe ser valorada, excepto en casos de neumonía. ¹⁸

Planteamiento del problema

Las guías de manejo de bacteriemia por *Staphylococcus aureus* de cepas sensibles describen como manejo de primera línea la cefazolina y cloxacilina, fármacos no disponibles en nuestro país, por ello México es un país donde las bacteriemias por *S. aureus* han sido tratadas de acuerdo a la disponibilidad de antibióticos.

Por otra parte en las bacteriemias causadas por cepas resistentes uno de los fármacos descritos es la vancomicina y daptomicina ², sin embargo este último no es un recurso disponible en México por lo cual igual que en el caso anterior se ha recurrido a medidas terapéuticas alternas, que no forman parte de los esquemas recomendados por las guías internacionales.

De lo anterior se desprende una problemática en la cual se desconoce la evolución y desenlace del paciente pediátrico tratado con antibióticos diferentes a los recomendados.

La falta de disponibilidad de antibióticos específicos para el tratamiento de estas bacteriemias podría tener implicaciones en la salud de los pacientes pediátricos, dichas implicaciones no se encuentran descritas a cabalidad y debido a la falta de evidencia recabada no se han tomadas medidas que permitan el acceso a los antibióticos necesarios, para abordar esta problemática de salud

Pregunta de investigación

¿Cuál es la epidemiología, factores de riesgo, complicaciones, tratamiento administrado y desenlace de los pacientes pediátricos del Hospital Infantil de México Federico Gómez con bacteriemia por SAMR en comparación con aquellos con bacteriemia por SAMS?

Justificación

Las bacteriemias por *S. aureus* tienen una alta incidencia que va de 4.6-6.8 casos por cada 100.000 niños, además de alcanzar una mortalidad desde 0.7% hasta 8%, sin realizar discrepancia entre las cepas sensibles y resistentes, alcanzando un ingreso al área de cuidados intensivos de hasta un 36% ²

En años recientes el manejo de estas bacteriemias ha sido llevado a cabo con opciones antibióticas sujetas a la disponibilidad hospitalaria, pues los fármacos antibióticos de primera línea no se encuentran disponibles a nivel nacional.

La importancia de este estudio radica en conocer los factores de riesgo, evolución y desenlace de los pacientes pediátricos del Hospital Infantil de México “Federico Gómez” con bacteriemia por este microorganismo, comparando a aquellos con detección de SAMS y SAMR, en el contexto de tratamiento con alternativas antibióticas distintas a la primera línea de tratamiento para pacientes con SAMS, establecido en guías internacionales.

El análisis de los datos contribuirá a conocer el pronóstico de estos pacientes con el manejo brindado en la actualidad, en términos de mortalidad, recurrencia de bacteriemias, persistencia de las mismas y recaídas en los siguientes 30 días posteriores a su egreso.

En el presente estudio consideramos que es de suma importancia el conocer si el manejo brindado a estos pacientes fue efectivo no solo de forma inmediata, sino también a largo plazo, pues de ello también dependerá la calidad de vida de los pacientes, valorando el reingreso a la institución en los 30 días siguientes posterior a su alta.

Hipótesis

Los pacientes con diagnóstico de bacteriemia por *S. aureus* meticilino resistente presentan un peor desenlace (mortalidad, bacteriemia persistente o recurrente) en comparación con aquellos que presentan bacteriemia por *S. aureus* meticilino sensible.

Los pacientes con bacteriemia SAMS en HIMFG presentan una mayor frecuencia de mortalidad, bacteriemia persistente o recurrente en comparación con cifras reportadas en la literatura internacional

Los antibióticos empleados en pacientes con bacteriemias por SAMS difieren de los recomendados como primera línea en las guías internacionales.

Objetivos

Objetivo general

Comparar los factores de riesgo, tratamiento y desenlace de los pacientes con bacteriemia por SAMR en comparación con aquellos con bacteriemia por SAMS

Objetivos específicos

Identificar factores de riesgo, para el desarrollo de bacteriemia por SAMR o SAMS ya sea de tipo nosocomial o adquirida en la comunidad

Describir el tratamiento de los pacientes con bacteriemia por SAMR o SAMS atendidos en el HIMFG y compararlo con lo recomendado en las guías internacionales

Comparar el desenlace (mortalidad, bacteriemia persistente o recurrente a 30 días) de pacientes con bacteriemia por SAMR y SAMS atendidos en el HIMFG y compararlo con lo reportado en la literatura.

Métodos

Diseño

El diseño de este estudio es de cohortes, observacional, longitudinal, analítico, retrospectivo

Población de estudio

Pacientes del Hospital Infantil de México “Federico Gómez” hospitalizados durante el periodo comprendido del 2015-2021 quienes hayan cursado con bacteriemia por *S. aureus*.

Los pacientes con bacteriemia por *S. aureus* fueron detectados a partir de los registros de laboratorio de microbiología del HIMFG en un periodo de 6 años

Tamaño de la muestra

Por conveniencia

Criterios de inclusión

Pacientes pediátricos con hemocultivos periférico y centrales positivos para *S. aureus* en el HIMFG, en el periodo 2015-2021, que cuenten con antibiograma.

Criterios de exclusión

Pacientes con bacteriemia polimicrobiana

Paciente con datos incompletos en el expediente

Plan de análisis estadístico

Se realizará un análisis de la base de datos, donde se obtendrán medidas de tendencia central y dispersión, así como frecuencias y porcentajes de los datos relacionados con bacteriemia por *S. aureus*.

Se utilizará el programa de Microsoft Excel 2013 (Microsoft corporation) para la recolección y ordenamiento de los datos.

Descripción de variables

Variable independiente

Bacteriemia secundaria a *S. aureus* meticilino resistente vs meticilino sensible

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo de variable	Medición
Bacteriemia por <i>S. aureus</i> SAMS y SAMR	Invasión de microorganismos en el torrente sanguíneo, con <i>S. aureus</i> meticilino sensible o resistente	Paciente que cuenta con hemocultivos positivos para <i>S. aureus</i> , con antibiograma que muestra sensibilidad o resistencia a la meticilina	Variable cualitativa Dicotómica	0=Sensible 1=Resistente

Variable dependiente

Mortalidad, bacteriemia persistente, bacteriemia recurrente, desenlace primario, edad, sexo, periodo de hospitalización, días de estancia hospitalaria totales, días de tratamiento efectivo, tratamiento efectivo, días de tratamiento antibiótico total, nivel socioeconómico, estado nutricional, dispositivo invasivo en los últimos 30 días, ingreso a terapia, días de estancia en terapia, tratamiento previo recibido, foco infeccioso, comorbilidades, reingreso en los 30 días posteriores al alta hospitalaria.

Variables	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo de Variable	Medición
Mortalidad	Cantidad de personas que mueren en un lugar y en un período de tiempo determinados en relación con el total de la población	Pacientes que fallecieron en los 30 días posteriores a la identificación del primer hemocultivo para <i>S. aureus</i> .	Variable cualitativa Dicotómica	0=No 1=Si
Bacteriemia persistente	Presencia de hemocultivos positivos, a los 5 días de iniciado el tratamiento antibiótico efectivo	Bacteriemia con hemocultivos positivos a <i>S. aureus</i> , a los 5 días o más de iniciado el tratamiento antibiótico efectivo.	Variable cualitativa Dicotómica	0=No 1=Positivo
Bacteriemia recurrente	Bacteriemia con hemocultivo positivo posterior a contar ya con	Paciente con hemocultivo positivo a <i>S. aureus</i> 72 horas	Variable cualitativa Dicotómica	0=Negativo 1=Positivo

	el antecedente de un hemocultivo con resultado negativo	posteriores a haber contado con hemocultivo negativo		
Desenlace primario	Pacientes que cursaron con cualquiera de los siguientes: mortalidad, bacteriemia persistente, bacteriemia recurrente.	Pacientes que cursaron con al menos uno de los siguientes: mortalidad, bacteriemia recurrente o persistente	Variable cualitativa Dicotómica	0=No presente 1=Presente
Edad	Años cumplidos que tiene una persona desde su fecha de nacimiento hasta un momento determinado	Tiempo en años, transcurrido entre la fecha de nacimiento proporcionada por el paciente y el diagnóstico de bacteriemia	Variable categórica	0= Neonato 1=Lactante 2= Edad de 2-5 años 3= Más de 5 años.
Sexo	Condición biológica que distingue a las personas entre hombres y mujeres	Registro realizado por el médico especialista en el expediente clínico durante la revisión pediátrica, a determinar por el fenotipo del paciente.	Variable cualitativa Dicotómica	0=Femenino 1=Masculino
Periodo de hospitalización	Días de estancia hospitalaria con las que cursa un paciente	Periodo de días que permanece hospitalizado desde el día que ingresa, hasta el momento en el que desarrolla bacteriemia	Variable cuantitativa Continua	Días
Días de estancia hospitalaria totales	El período de confinamiento de un paciente en un hospital o en otro centro de salud	Periodo de días que permanece hospitalizado desde su ingreso hasta el día de su egreso	Variable cuantitativa Continua	Días
Días de tratamiento efectivo	Periodo de días que el paciente recibe con manejo antibiótico definitivo, posterior al resultado de la sensibilidad de hemocultivos.	Días del fármaco que fue recibido por un periodo mayor a 3 días y que fue utilizado en más de un 50% del tratamiento	Variable cuantitativa Continua	Días de tratamiento
Tratamiento efectivo	Tratamiento recibido posterior al resultado de la sensibilidad del hemocultivo	Tratamiento que fue recibido por un periodo mayor a 3 días y que fue utilizado en más de un 50% del tratamiento	Variable cualitativo Nominal	0=Cefalotina 1=Vancomicina 2=Dicloxacilina 3= Clindamicina 4= Cefepime 5= Otros
Días de tratamiento antibiótico total	Días que el paciente recibió manejo antibiótico	Número de días, que el paciente cursa con manejo antibiótico indicado para el	Variable cuantitativa Continua	Días

		evento de bacteriemia por <i>S. aureus</i>		
Nivel socioeconómico	Conjunto de variables económicas, sociológicas, laborales por las que se califica a un individuo.	Nivel socioeconómico de acuerdo a los criterios y clasificación del servicio de Trabajo Social del HIMFG	Variable cualitativa Ordinal	0=Bajo 1=Medio 2=Alto
Estado nutricional	Evaluación de la condición nutricional en función de las variables antropométricas	Clasificación del estado nutricional	Variable cualitativa Ordinal	0= Eutrófico 1=Desnutrición 2=Sobrepeso/obesidad
Dispositivo invasivo en los últimos 30 días	Dispositivo médico que penetra parcial o completamente en el interior del cuerpo a través de un orificio corporal o de la superficie corporal.	Dispositivo médico que penetra parcial o completamente en el interior del cuerpo a través de un orificio corporal o de la superficie corporal, en los 30 días previos al inicio de bacteriemia	Variable cualitativa Dicotómica	0=CVC 1=Intubación 2=Ninguno
Ingreso a Terapia	Internamiento en Unidad de Cuidados Intensivos	Paciente que por sus condiciones clínicas, requiere ingreso a una unidad de cuidados intensivos pediátricos, en los 14 días posteriores al primer hemocultivo positivo para <i>S. aureus</i> .	Variable cualitativa Dicotómica	0=No 1=Si
Días de estancia en terapia	Número de días que permanece hospitalizado en una unidad de cuidados intensivos	Número de días de estancia en una unidad de cuidados intensivos desde su ingreso, hasta su egreso a piso, de las estancias que cumplan con la definición de ingreso a terapia.	Variable cuantitativa Continua	Días
Tratamiento previo recibido	Tratamiento, antibiótico previo recibido antes del fármaco definitivo	Tratamiento antibiótico recibido en los últimos 30 días, previo al antibiótico definitivo	Variable cualitativa Nominal	0=Amoxicilina 1=Cefalosporina 2=Carbapenemico 3=Clindamicina 4=Otro.
Foco infeccioso	Sitio o lugar donde se localizan los reservorios y/o la fuente de infección	Sitio o lugar donde se localizan los reservorios y/o la fuente de infección	Variable cualitativa Nominal	0=Primaria 1=Asociada a CVC 2=Tejidos blandos 3=Neumonía

				6=Otros
Comorbilidades	Se emplea para describir dos o más trastornos o enfermedades que ocurren en el mismo paciente	Enfermedades concomitantes registradas en el expediente clínico, con las que cursa el paciente con bacteriemia por <i>S. aureus</i>	Variable cualitativa Nominal	0=Enfermedad cardíaca 1=Enfermedad pulmonar 2=Enfermedad renal 3=Enfermedad oncológica 4= más de una comorbilidad
Reingreso en los 30 días posteriores al alta hospitalaria	Paciente que cumple con criterios de hospitalización en los 30 días posteriores al egreso hospitalario	Paciente con nueva hospitalización en el HIMFG, en los siguientes 30 días posteriores a su alta	Variable cualitativa Dicotómica	0=No 1=Si

Consideraciones éticas

De acuerdo al Capítulo I de la “Ley General de Salud en Materia de Investigación” vigente (2015) ARTICULO 16, en la presente investigación se protegerá la privacidad del individuo que es sujeto de investigación, misma información que solo será conocida por los asesores de tesis y tesista, para los fines de la investigación.

Se declara no existir conflicto de interés entre los investigadores.

Resultados

Se revisaron de manera retrospectiva, expedientes clínicos de todos los pacientes con diagnóstico de bacteriemia por *S. aureus*, que tuvieron hemocultivos con crecimiento para este microorganismo, desde enero 2015 hasta diciembre de 2021 en el Hospital Infantil de México “Federico Gómez”.

De los 202 pacientes tamizados para elegibilidad en el periodo comprendido entre 2015-2021, se excluyeron 100 pacientes por los siguientes motivos:

- 73 pacientes por presentar expediente incompleto
- 27 pacientes de los que se determinó el cultivo positivo como contaminación

Quedando 102 pacientes para el estudio y análisis, tal como se muestra en la imagen 2.

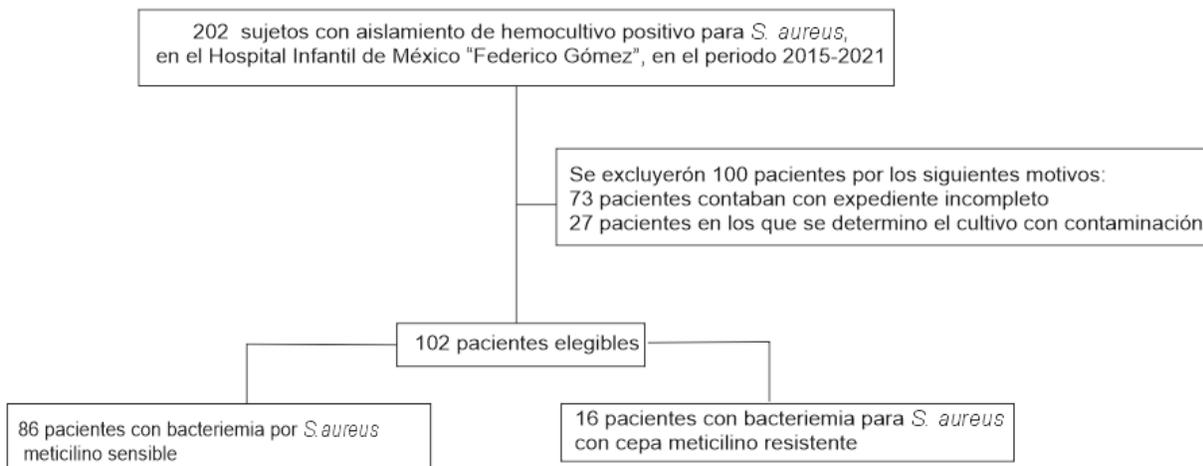


Imagen 2. Diagrama de pacientes incluidos y excluidos del estudio

Factores clínicos y demográficos			
Características	SASM¹ (N=86)	SARM² (N=16)	TOTAL
Edad			
Neonatos	7 (8.1%)	1 (6.2%)	8 (7.8%)
Lactantes	24(27.9%)	4(25%)	28(27.4%)
Edad 2-5 años	10(11.6%)	2 (12.5%)	12(11.76%)
Edad mayor 5 años	45 (52.3%)	9 (56.2%)	54(52.9%)
Sexo			
Femenino	34 (39.5%)	7(43.7%)	41 (40.2%)
Masculino	52 (60.4%)	9(56.2%)	61(59.8%)
Diagnóstico nutricional			
Eutrófico	49 (56.9%)	8 (50%)	57 (55.8%)
Desnutrición	33(38.3%)	7(43.7%)	40(39.2%)
Sobrepeso/obesidad	4 (4.6%)	1(6.2%)	5(4.9%)
Nivel socioeconómico			
Bajo	59(68.6%)	8(50%)	67(65.5%)
Medio	17 (19.7%)	3 (18.7%)	20 (19.6%)
Alto	10 (11.6%)	5(31.2%)	15(14.7%)
Comorbilidades			
Enfermedad cardiaca	12(13.9%)	4(25%)	16 (15.6%)
Enfermedad pulmonar	5 (5.8%)	2(12.5%)	7 (6.8%)
Enfermedad renal	18 (20.9%)	1 (6.2%)	19 (18.6%)
Enfermedad oncológica	23 (26.7%)	5(31.2%)	28 (27.4%)
Otros	27 (31.4%)	3 (18.7%)	30 (29.4%)
Más de una comorbilidad	1(1.1%)	1(6.2%)	2 (1.8%)
Dispositivo invasivo			
Catéter venoso central	63(73.2%)	8(50%)	71(69.6%)
CVC e intubación	7(8.14%)	6 (37.5%)	13(12.7%)
Intubación	2 (2.3%)	1(6.2%)	3(2.9%)
Ninguno	14(16.2%)	1(6.2%)	2(1.8%)
Tratamiento empírico			
Amoxicilina	1(1.1%)	1(6.2%)	2(1.9%)
Cefalosporina	58(67.4%)	8(50%)	66(64.7%)
Carbapenémico	9(10.4%)	2(12.5%)	11(10.7%)
Clindamicina	0	1(6.2%)	1(0.9%)
Otro	18(20.9%)	4(25%)	22(21.5%)
Tratamiento dirigido			
Cefalotina	12(13.9%)	0	12(11.7%)
Vancomicina	14(16.2%)	14(87.5%)	28(27.4%)
Dicloxacilina	4(4.6%)	0	4(3.9%)
Clindamicina	23(26.7%)	0	25(24.5%)
Cefepima	23(26.7%)	2(12.5%)	23(22.5%)
Otros	10(11.6%)	0	10(9.8%)
Días de tratamiento dirigido	14 (10-14)	15 (14-21)	14 (10-15)
Días antibiótico total	15 (13-20.2)	21 (14.7-24.2)	15.5 (13.2-21)
Días de hospitalización previo al desarrollo de bacteriemia ³	6 (3-20.2)	10.5 (7.7-21.2)	7 (3-21)
Días estancia hospitalaria total	30 (17-60)	40 (26.5-49.7)	31 (17-54)
Ingreso a terapia			

Sí	34 (39.53%)	12 (75%)	46 (46.1%)
Días de estancia en terapia	9.5 (5.2-12.2)	11.5 (3.2-25.7)	11.5(6-25)
Foco infeccioso			
Bacteriemia Primaria	18 (20.9%)	3(18.7%)	21(20.5%)
Asociada a CVC	45 (52.3%)	3 (18.7%)	48(47%)
Tejidos blandos	7 (8.1%)	3(18.7%)	10 (9.8%)
Neumonía	16 (18.6%)	7(43.7%)	23(22.5%)
Mortalidad	6 (7%)	3 (18.7%)	9 (8.8%)
Bacteriemia persistente ⁴	7 (8.1%)	8 (7.8%)	8 (7.84%)
Bacteriemia recurrente ⁵	4 (4.6%)	2 (12.5%)	6 (5.8%)
Desenlace primario ⁶	13 (15.1%)	4 (25%)	17 (16.67%)
Reingreso			
Sí	6 (6.9%)	1 (6.2%)	7 (6.8%)

Tabla 1. Factores demográficos. Las variables cualitativas se presentan como número y porcentaje, y las variables cuantitativas como mediana y rango intercuartil. ⁽¹⁾ *S. aureus* meticilino sensible, ⁽²⁾ *S. aureus* meticilino resistente, ⁽³⁾ Periodo de días que permanece hospitalizado desde el día que ingresa, hasta el momento en el que desarrolla bacteriemia ⁽⁴⁾. Bacteriemia con hemocultivos positivos a *S. aureus*, a los 5 días o más de iniciado el tratamiento antibiótico efectivo. ⁽⁵⁾ Paciente con hemocultivo positivo a *S. aureus* 72 horas posteriores a contar con un hemocultivo negativo ⁽⁶⁾ Pacientes que cursaron con al menos uno de los siguientes: mortalidad, bacteriemia recurrente o persistente.

Se identificó un mayor número de pacientes masculinos con bacteriemia por *S. aureus*, tanto SASM como SARM, por otra lado se encontró que el grupo de edad con más casos, resultaban ser pacientes de más de 5 años, en comparación con el resto del grupo etario, respecto al diagnóstico nutricional los pacientes fueron eutróficos en su mayoría.

Los pacientes con nivel socioeconómico bajo, predominaron en este estudio, representando más del 50% de la población estudiada.

Las bacteriemias se presentaron más en pacientes con enfermedades oncológicas, pacientes con padecimientos renales, seguido por pacientes con enfermedad cardíaca y pulmonar, de estos pacientes el foco de infección para el desarrollo de bacteriemia cursó con un predominio diferente para cada una de las cepas, en el caso de SASM el foco de infección que predominó fue el catéter venoso central seguido por bacteriemias de origen primario, neumonías y finalmente por tejidos blandos, lo cual difiere completamente con el foco de infección identificado en SARM donde el lugar de desarrollo fue en primera instancia casos de neumonía seguidos por tejidos blandos, CVC y de origen primario. Figura 1.

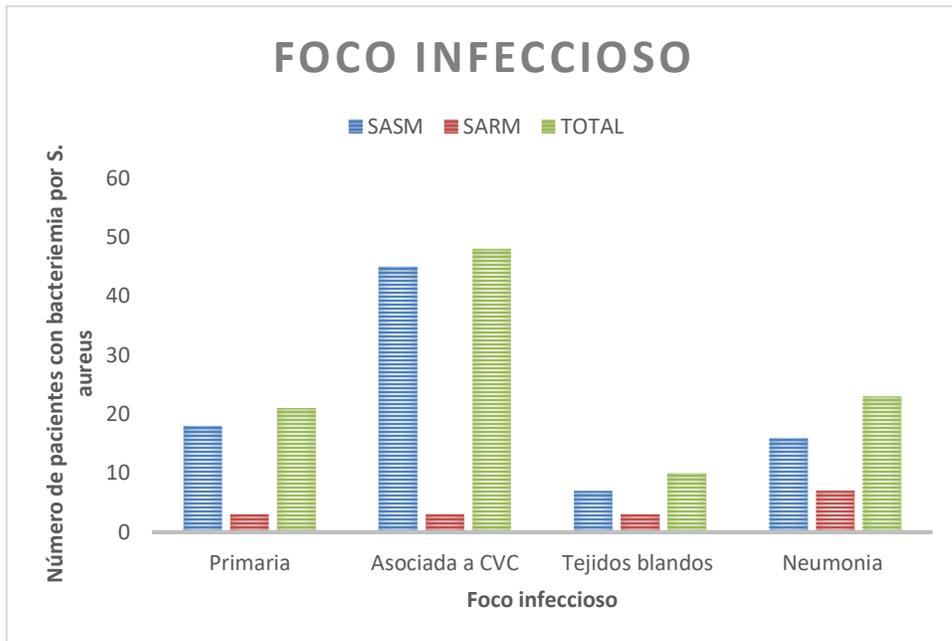


Figura 1. Foco infeccioso de los episodios de bacteriemia por *S. aureus*.

El dispositivo invasivo que más se relacionó con la ocurrencia de bacteriemia fue el catéter venoso central en SASM (figura 2), resultando en complicaciones en 6 de los casos, incluyendo osteomielitis y endocarditis.



Figura 2. Pacientes que usaron algún dispositivo invasivo (intubación, catéter venoso central, ambos o ninguno) 30 días previos del evento de bacteriemia.

El uso de catéter venoso central en los 30 días previos a la bacteriemia se asoció de manera estadísticamente significativa con el aislamiento de SASM (p 0.008). Todos los pacientes recibieron un tratamiento empírico previo a conocer el aislamiento y la sensibilidad de la cepa, el cual consistió principalmente en uso de cefalosporinas, seguido por el uso de carbapenémicos en pacientes que requirieron cobertura con amplio espectro, mismo que fue modificado toda vez que los pacientes contaron con aislamiento y antibiograma. Figura 3

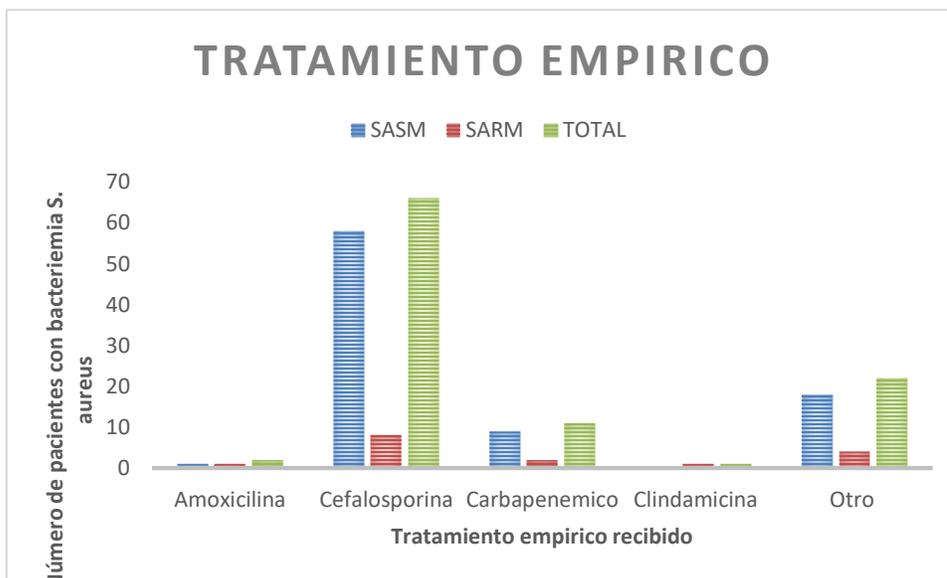


Figura 3. Tratamiento utilizado previo al aislamiento de *S. aureus* y conocimiento de la sensibilidad.

El tratamiento dirigido, fue establecido toda vez que se contó con aislamiento, dentro De los fármacos más utilizados se encontraron: clindamicina, cefepima y cefalotina para las cepas meticilino sensible, respecto a SARM el antibiótico más empleado fue la vancomicina. Figura 4.

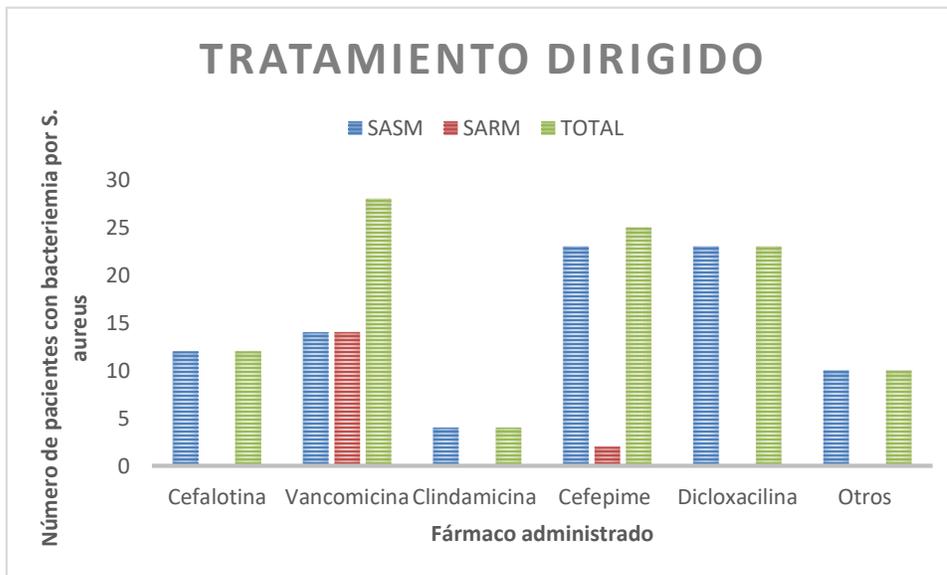


Figura 4. Tratamiento dirigido empleado para el manejo definitivo de los pacientes con bacteriemia por SASM y SARM.

La mediana de duración de tratamiento antibiótico dirigido fue de 14 días para SASM y 15 días para SARM.

El periodo de hospitalización con el que cursaron los pacientes previo al desarrollo de bacteriemia fue mayor para pacientes con cepas meticilino resistentes, con una mediana de 10.5 días en comparación con 6 días para pacientes con aislamientos de cepas sensibles, mientras que la estancia hospitalaria total fue de igual forma más prolongada en SARM con mediana de 40 días, en comparación con SASM que fue de 30.

Tres cuartas partes de los pacientes con bacteriemia por SAMR requirió ingreso a terapia intensiva, con una mediana de estancia de 11.5 días, mientras que el ingreso a dicha unidad fue necesario en el 40% de los casos de SASM (Figura 5).

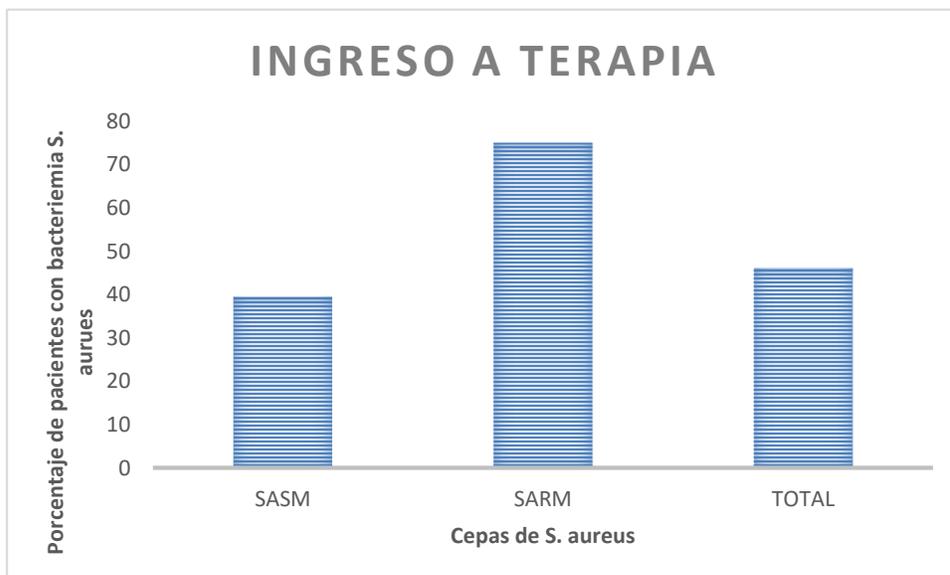


Figura 5. Porcentaje de pacientes que requirió ingreso a terapia de acuerdo a si la cepa fue meticilino sensible o meticilino resistente

Respecto al desenlace primario, que incluye mortalidad, bacteriemia persistente y bacteriemia recurrente, este se documentó en un 15.2% de los casos en SASM, y en un 25% de los casos de SARM y la diferencia no fue estadísticamente significativa ($p=0.33$). Ver tabla 2 y Figura 6.

La bacteriemia recurrente presentó mayor incidencia en pacientes con SARM en un 12.5% de los casos, en comparación con SASM donde fue del 4.6%. Sin embargo, esta diferencia no resultó estadísticamente significativa. (Ver tabla 3)

La bacteriemia persistente tuvo predominio en pacientes con SASM con un 8.1 % de los casos. Sin embargo, esto no impactó directamente en la mortalidad, pues los pacientes más afectados resultaron ser aquellos con cepas meticilino resistentes reportándose una mortalidad en SARM de 18.7%, en comparación con SASM donde se presentó en el 6.9%. (Ver tabla 4 y 5)

Tabla 2. Desenlace primario

Desenlace primario	SASM	SARM	TOTAL
No	73(84.8%)	12(75%)	86
Sí	13(15.2%)	4(25%)	16
Total	86(100%)	16(100%)	102

$X^2=0.94$, $p=0.330$

Tabla 3. Bacteriemia recurrente

Bacteriemia recurrente	SASM	SARM	TOTAL
No	82(95.3%)	14 (87.5%)	86
Sí	4(4.6%)	2 (12.5%)	16
Total	86(100%)	16(100%)	102

$X^2=1.5$, $p=0.221$

Tabla 4. Bacteriemia persistente

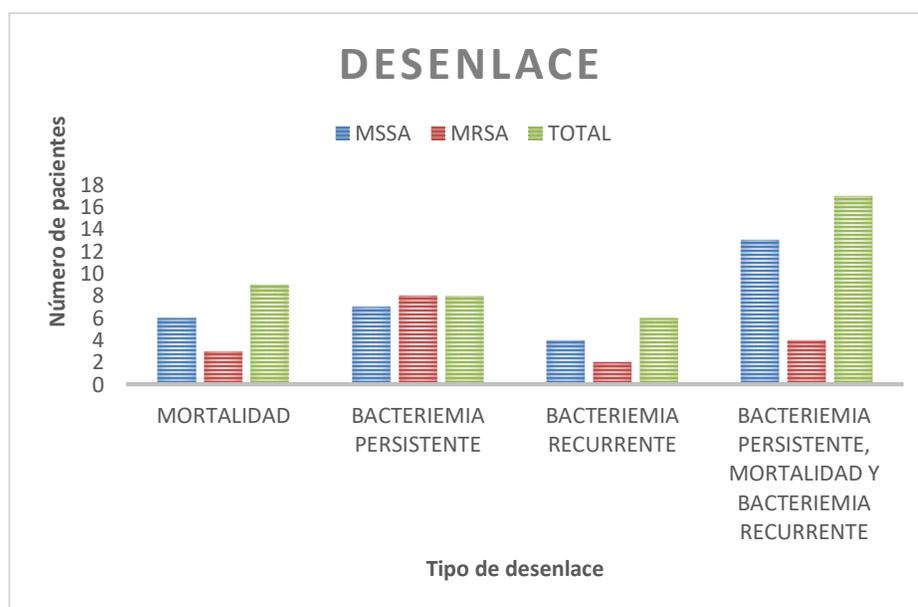
Bacteriemia persistente	SASM	SARM	TOTAL
No	79(91.8%)	15(93.7%)	86
Sí	7(8.14%)	1(6.2%)	16
Total	86(100%)	16(100%)	102

$X^2=0.06$, $p=0.796$

Tabla 5. Mortalidad en SASM y SARM

Mortalidad	SASM	SARM	Total
No	80(93%)	13(81.2%)	93(91.1%)
Sí	6 (6.9%)	3(18.7%)	9(8.8%)
Total	86 (100%)	16 (100%)	102

$X^2= 2.32$, $p=0.127$

**Figura 6.** Desenlace que tuvieron los pacientes con bacteriemia por *S. aureus* meticilino sensible y resistente

Discusión

Las cepas de *S. aureus* meticilino sensibles y meticilino resistentes se han presentado a lo largo del tiempo en distinta proporción, un artículo publicado en el 2011, por el Hospital Infantil de México reportaba una prevalencia menor del 20% , en este estudio se identificó en un 15% de la población estudiada (n102) ¹⁰, con posibilidad de un incremento paulatino por la venta de antibióticos aun en la actualidad, sin prescripción médica, ya que en el 2002 la prevalencia era apenas de un 2%, por otra parte como en otros estudios quedó demostrado una vez más que las infecciones por *S. aureus* se presentan en mayor proporción en el sexo masculino, representando el 59.8% de los casos. ^{2,19}

Se han descrito múltiples factores de riesgo en la población para el desarrollo de bacteriemia, tales como lo son la desnutrición y el nivel socioeconómico bajo. En este estudio, el nivel socioeconómico bajo fue prevalente en nuestra población estudiada, por otro lado la desnutrición se presentó en un 34% de pacientes para SASM, y 37% para los casos de SARM, siendo más prevalente en estas últimas. Existen en la actualidad pocos estudios realizados en la población pediátrica por lo que hasta el momento, dentro de los estudios descritos se ha identificado una alta prevalencia en lactantes y escolares para cepas meticilino sensibles y resistentes, en nuestra población estudiada que abarca desde los 0 hasta los 18 años, el grupo etario con mayor desarrollo de bacteriemia para SASM corresponde a pacientes mayores de 5 años en un 53.5% en el momento de la bacteriemia, mientras que para SARM fue de 56.25% de este mismo grupo etario. ^{2,20}

Se ha demostrado que las comorbilidades de los pacientes juegan un importante papel en el desarrollo de bacteriemia por *S. aureus*, encontrando mayor riesgo en pacientes con diabetes mellitus, hipertensión arterial y pacientes con insuficiencia renal en un 17.7%, esto en población adulta, en los pacientes pediátricos en esta institución la comorbilidad más frecuentemente asociada fue la enfermedad oncológica, seguido de pacientes con algún problema renal, del corazón y por último pacientes con neumopatía. ⁹

Respecto al uso de dispositivos invasivos, el catéter venoso central fue uno de los principales focos de infección que se presentaron en cepas meticilino sensibles, con desarrollo de bacteriemia en un periodo de hospitalización de 6 días, bastante corto en comparación con estudios reportados donde se muestra el desarrollo de bacteriemia a los 15.7 días posterior a la colocación del mismo, por lo que tal como lo describen los estudios, los principales factores se deben a mal cuidado del catéter o déficit en la limpieza al momento de su colocación.

Por otra parte estudios muestran que la duración de una bacteriemia en promedio resulta en un periodo de 3-5 días, la prolongación de la misma puede deberse a la falta de control del foco infeccioso (ej. abscesos), o una falta de retiro de dispositivos invasivos a tiempo, siendo que esto mantendría una bacteriemia persistente en la mayoría de los casos, condicionando un desenlace primario como se presentó en el estudio. 9

La cefazolina y las penicilinas antiestafilocócicas son las opciones de tratamiento de primera elección IV para bacteriemia por SASM, ambos tratamientos fuera del reportorio farmacológico disponible en México en la actualidad, por lo que en nuestra población los tratamientos más frecuentemente empleados fueron cefepima, clindamicina y cefalotina, esta última aunque es una adecuada opción cuenta con diferencias farmacocinéticas con cefazolina como menor vida media, y cefepima, aunque tiene una adecuada respuesta contra *S. aureus* y buenas características farmacocinéticas, se amplía mucho el espectro, clindamicina por otra parte cuenta con menor evidencia clínica. ²¹

Otro antibiótico empleado en pacientes con SASM fue la vancomicina, lo cual llama la atención debido a que su uso para este tipo de cepas, ha demostrado que existe fallo terapéutico y aumento en la mortalidad. ²²

En este estudio se tomaron en cuenta tres tipos de desenlaces para ambas cepas, considerando la mortalidad, bacteriemia persistente y recurrente para cada una de

ellas, predominando este tipo de desenlaces en pacientes con cepas meticilino resistentes en un 25%. Así como también la bacteriemia recurrente se presentaba con mayor prevalencia en pacientes con SARM en un 12.5% respecto a SASM con un 4.6% de los pacientes, en tanto lo que respecta a bacteriemia persistente la tendencia presentaba una inversión, con mayor porcentaje en pacientes SASM con 8.1% respecto a SARM en un 6.2%. Sin embargo, en cuanto a la mortalidad, esta fue mayor en pacientes con cepas resistentes presentándose en un 18.7% mientras que las cepas sensibles tuvieron una mortalidad del 6.9%, en cuanto a este tipo de desenlace, existen múltiples estudios que difieren con este resultado, por una parte un estudio realizado en Colombia en el año de 2020, reporta que no encontraron una diferencia significativa entre la mortalidad por SASM y SARM, siendo la mortalidad para ambas cepas del 32.1% y su población de estudio mayores de 16 años, contando con un universo de 1201 pacientes, por otra parte otro estudio llevado a cabo en el Hospital Infantil los Ángeles en pacientes menores de 18 años, sí evidencia una clara diferencia entre la mortalidad por cepas meticilino sensibles en un 31.8% frente a un 68.2% de cepas meticilino resistentes, mostrando que estas últimas conllevan a mayor mortalidad a pesar de un adecuado tratamiento.^{2, 23}

La presencia de una bacteriemia por *S. aureus* condiciona internamientos prolongados, se obtuvo como resultado una mediana de hospitalización en pacientes con infección por SASM de 30 días, en comparación con los pacientes con cepas meticilino resistentes que condiciono 40 días de estancia hospitalaria, lo cual es un número bastante elevado pues múltiples estudios cuentan con un promedio de 15 días de estancia hospitalaria, con un máximo de 24 días, de estos pacientes aquellos que requirieron terapia intensiva fue un 46.1% lo cual corresponde a una cifra nada despreciable, los pacientes que en su mayoría ingresaron corresponde al grupo de las cepas meticilino resistentes con un 75% frente a 39.5% de las cepas meticilino sensibles, rondando el periodo de estancia en terapia de 12 días, mismo que se encuentra en el promedio de días, al realizar comparación con otros estudios, lo que podría estar directamente relacionado con el manejo administrado, ya que por una parte en México no existe el tratamiento de primera línea y por otra parte también no fueron usados antibióticos de los cuales

se ha descrito su uso como cefuroxima y TMP/SMX. ²⁴

S. aureus es uno de los principales agentes etiológicos causantes de bacteriemias, con mortalidad de 0.7-8 % en edad pediátrica, para ambos tipos de cepas, tal como lo muestra esta investigación en pacientes de 0-18 años, la mortalidad por *S. aureus* en nuestra población ocurrió en un 6.9% en SASM de la población, y en las cepas meticilino resistentes un 18.7%. ²

Conclusión

La bacteriemia por *S. aureus* predomina en pacientes del sexo masculino y en el grupo etario de más de 5 años, se identificó además, que los pacientes con nivel socioeconómico bajo predominaron en nuestro estudio y la desnutrición fue prevalente en más del 50% de los casos, para ambas cepas.

Sí bien el tratamiento de primera elección para cepas meticilino sensibles no se encuentra disponible en México, se emplearon en nuestra población alternativas terapéuticas y no se observó una mortalidad superior a la descrita en la literatura (2.8-8%), obteniéndose en este estudio una mortalidad del 6.9% para pacientes con cepas meticilino sensibles. Sin embargo, sí aumentó el número de pacientes con bacteriemia persistente para SARM, lo cual podría relacionarse con la falta de los antibióticos específicos para bacteriemia por *S. aureus*.

Respecto a la estancia hospitalaria, se determinó un aumento en el número de días de permanencia hasta de 40, para cepas meticilino resistente y de 30 para cepas meticilino sensibles, muchos de estas últimas relacionadas con bacteriemia persistente.

Por otra parte es importante considerar que el presentar una bacteriemia persistente puede estar relacionada con la falta de drenaje de focos de infección en algunos de los casos, o falta de retiro de dispositivos invasivos una vez que se tuvo aislamiento de *S. aureus* en los mismos, sin embargo estas variantes no fueron incluidas en estudio, por lo que sería necesario identificar si esto se ve relacionado, o se relaciona con la ausencia de fármacos descritos en guías internacionales.

Se identificó además, que la necesidad de ingreso a una terapia de cuidados intensivos fue mayor en pacientes con cepas meticilino resistente, esto por la gravedad del cuadro, se encontró que SARM se encontraba más relacionada con foco infeccioso pulmonar, seguido de bacteriemias asociadas a catéter venoso central y bacteriemias primarias, a diferencia de las cepas meticilino sensibles

asociadas con más frecuencia a catéter venoso central, el promedio de días de estancia en terapia fue de 12 en SARM y en cepas sensibles 7.

En cuanto al reingreso de los pacientes con cepas meticilino sensibles y resistentes fue muy similar en ambos grupos de 6.9% en cepas meticilino sensibles y de 6.2% en cepas meticilino resistentes a 30 días del egreso.

Cronograma de actividades

Fechas	Actividad
Octubre- diciembre 2021	Revisión bibliográfica
Enero- junio 2022	Creación de base de datos
Junio-Octubre 2022	Revisión de expedientes
Octubre-Noviembre 2022	Análisis y comparaciones de datos
Diciembre 2022	Correcciones
Enero- Febrero 2023	Resultados y conclusiones

Referencias Bibliográficas

1. Cervantes E., García R., & Salazar P. (2014). Características generales del *Staphylococcus aureus*. *Rev Latinoam Patol Clin Med Lab*, 61 (1), 28-40. <https://www.medigraphic.com/pdfs/patol/pt-2014/pt141e.pdf>
2. Pantoja F, Ricaurte W., & Rosero D. (2021). Relación entre la muerte y el ingreso a cuidados intensivos de pacientes pediátricos con bacteriemia por *Staphylococcus aureus* adquirido en la comunidad, 2014-2017. *Biomédica*, 41 (1), 145-52. <https://doi.org/10.7705/biomedica.5275>
3. Otero S., Lagrutta M., Negro L., Paro R., Pérez J., Falco G., & Greca A. (2019). Bacteriemia a *staphylococcus aureus* meticilino resistente. *Rev Med Rosario*, 85, 113-125. <https://revistamedicaderosario.org/index.php/rm/article/download/45/58/122>
4. Alvarez I., & Ponce J.(2012). *Staphylococcus aureus*, evolución de un viejo patógeno. *Revista cubana de pediatría*, 84(2), 383-391. http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75312012000400007
5. Hernández A., García A., Pradere J.C, Rives Y.A., & Fernandez E. (2019). Bacteriemias en la unidad de cuidados intensivos. *Revista Cubana de Medicina Militar*, 48(1), 10. <http://www.revmedmilitar.sld.cu/index.php/mil/article/view/242/262>
6. Rodríguez J.C, Guna M., Larrosa N., & Marín M. (2017). Procedimientos de microbiología clínica, recomendaciones de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica, SEIMC, 1-66.
7. Ruiz J.M, & Noguero A. (2005). Bacteriemias. *An Med Interna*, 22(3), 105-107. https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0212-71992005000300001
8. Soraya A., Troche A., Benítez R., Amarilla S., Sanabria G., Ojeda L., Cubas S., Zarate C., Irala J., Apodaca S., & Arbo A. (2018). Bacteriemia por *Staphylococcus aureus* adquirida en la comunidad: comportamiento clínico y severidad en niños. *Pediatr. (Asunción)*, 45(3), 201-205. <https://doi.org/10.31698/ped.45032018002>

9. Méndez E. (2018). Caracterización de la bacteriemia por *Staphylococcus aureus* en pacientes hospitalizados del Hospital San Juan de Dios entre enero 2015 a diciembre 2017. *Med. leg. Costa Rica* ; 36(1): 22-31. <https://pesquisa.bvsalud.org/controlcancer/resource/pt/biblio-1002554?src=similardocs>
10. Miranda Novales M.G. (2011). Resistencia antimicrobiana del *Staphylococcus aureus* en México. *Bol Med Hosp Infant Mex*, 68(4), 262-270 . http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1665-11462011000400003
11. Hospital Infantil de México “Federico Gómez”.(2016). Catálogo de disposición documental. <http://himfg.com.mx/descargas/documentos/ensenanza/hemerobiblioteca/OrganiArchivos/CATALOGODEDISPOSICIÓNDOCUMENTAL2016.PDF>
12. Steven Y. C., Lye D., Dafna Y., Archana S., Owen R., Nelson J., & et al. . (2020). Effect of Vancomycin or Daptomycin With vs Without an Antistaphylococcal β -Lactam on Mortality, Bacteremia, Relapse, or Treatment Failure in Patients With MRSA Bacteremia A Randomized Clinical Trial. *JAMA*, 323 (6), 527-537. <https://10.1001/jama.2020.0103>
13. Rungelrath V., De Leo F. (2021). *Staphylococcus aureus*, antibiotic resistance, and the interaction with Human Neutrophils. *Antioxidants & Redox Signaling*, 34 (6), 452-470. <https://doi.org/10.1089/ars.2020.8127>
14. Castellano M., Armindo P., (2010). Mecanismos de resistencia a antibioticos beta lactamicos en *Staphylococcus aureus*. *Kasmera*, 38 (1), 18-35. http://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0075-52222010000100003
15. Magaña J.A., Parra J.R., Ahumada Y.P., Uribe M., Gómez B., Vega I., & Prieto R., Baez M. (2019). Whole-genome sequencing of *Staphylococcus aureus* L401, a mecA-negative community-associated methicillin-resistant strain isolated from a healthy carrier. *J GlobAntimicrob Resist*.17, 260-262. Doi:10.1016/j.jgar.2019.04.011
16. Hryniewicz M., & Garbacz K. (2017). Borderline oxacillin-resistant

Staphylococcus aureus (BORSA) – a more common problem than expected?. *Journal of Medical Microbiology*, 66, 1367-1373. DOI 10.1099/jmm.0.000585

17. Wang X., Lin D., Huang Z., Zhang J., Xie W., Liu P., Jing H., & Wang J. (2021). Clonality, virulence genes, and antibiotic resistance of *Staphylococcus aureus* isolated from blood in Shandong, China. *BMC Microbiol*, 21, 281. doi: 10.1186/s12866-021-02344-6

18. López L., Gálvez J., Rodríguez J. (2020). Therapy of *Staphylococcus aureus* bacteriemia: Evidences and challenges. *Enferm Infecc Microbiol Clin*, 38 (10), 489-497. <https://doi.org/10.1016/j.eimc.2020.01.018>

19. Rangel, R., Guadalupe, A., Castilla, G., De, E., Torres, L., Anita, M., Santos Andrés, F., Morales, F., & Esperanza, L. (s/f). Pacientes de sexo masculino ¿Mayor susceptibilidad a infecciones. Medigraphic.com. Recuperado el 29 de mayo de 2023, de <https://www.medigraphic.com/pdfs/micro/ei-2014/ei142b.pdf>

20. Miranda M. (2010). Bacteriemias por *Staphylococcus aureus* adquiridas en la comunidad: 17 años de experiencia en niños de la Argentina. *Arch Argent Pediatr*, 108(4):311-317.

<https://www.sap.org.ar/docs/publicaciones/archivosarg/2010/v108n4a05.pdf>

21. Rivas K., Rivas M., Davila E., Rodriguez M. (2002). Cefalosporinas: De la Primera a la Cuarta Generación. *Revista de la Facultad de Medicina*, 25(2), 142–153. https://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0798-04692002000200003

22. Del Pozo, M. (2016) Aproximación terapéutica dirigida de las infecciones. *Rev Esp Quimioter*, 29(1): 15-20. https://seq.es/wp-content/uploads/2015/02/seq_0214-3429_29_sup1_4carmona.pdf

23. Hincapié C., Galeano J., Tibaduiza M., Restrepo C., Garces D., Caraballo C., Echeverri L. et al. (2020). Mortalidad por estafilococcemia: influencia de la resistencia a meticilina y lugar de adquisición de la infección, en una cohorte de pacientes de Medellín, Colombia, *Enf Inf Microbiol*, 40(1): 8-15. <https://www.medigraphic.com/pdfs/micro/ei-2020/ei201b.pdf>

24. Mayorga D., Arnao N., Pereira H. (2020). Factores de Riesgo asociados con

la Estancia Hospitalaria en niños con Bacteriemia por Staphylococcus Aureus:
Artículo Original. Revista Ecuatoriana de Pediatría, 21(2).
<https://doi.org/10.52011/0014>

Limitaciones del estudio

Las principales limitaciones del estudio radican en que al ser un estudio retrospectivo el nivel de evidencia es inferior, en comparación con un estudio prospectivo, por otra parte los controles fueron obtenidos por un muestreo de conveniencia y por lo tanto no suelen ser representativos de la población en general, siendo de esta forma propensos a presentar sesgos de selección.

Por otra parte el estudio es unicentrico, lo que limita mucho la información obtenida, ya que las variables específicas de esta institución pueden tener cierta influencia en los resultados, pues la población de estudio cuenta con muchas comorbilidades, y gran parte de ellos con inmunocompromiso, por lo que debería ser comparado con estudios multicéntricos.