



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO  
FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO  
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ

MANIFESTACIONES CLÍNICAS EN NIÑOS CON INFECCIÓN POR  
*STAPHYLOCOCCUS AUREUS* METICILINO RESISTENTE  
TOLERANTE A VANCOMICINA (MRSA-TV), COMPARADO CON  
LA INFECCIÓN POR *S. AUREUS* METICILINO RESISTENTE  
SENSIBLE A VANCOMICINA (MRSA-SV).

T E S I S

PARA OBTENER EL TÍTULO DE  
ESPECIALISTA EN:

PEDIATRÍA

P R E S E N T A

DRA. DIANA MÓNICA GARCÍA AÑORVE



DIRECTOR DE TESIS : DR. SARBELIO MORENO ESPINOSA

ASESOR DE TESIS: DR. RODOLFO JIMÉNEZ JUÁREZ  
MC. VICENTA CAZARES DOMÍNGUEZ

Febrero 2015



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.

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

HOJA DE AUTORIZACIÓN

---

Dra. Rebeca Gómez Chico Velasco  
Directora de Enseñanza y Desarrollo Académico  
Hospital Infantil de México Federico Gómez

**DIRECTOR DE TESIS**

---

Dr. Sarbelio Moreno Espinosa  
Infectólogo Pediatra  
Jefe del Departamento de Infectología

**ASESORES METODOLÓGICOS**

---

Dr. Rodolfo Jiménez Juárez  
Infectólogo Pediatra  
Jefe del Servicio de Infectología

---

MC. Vicenta Cazares Domínguez  
Adscrita al Servicio de Investigación HIMFG

## **DEDICATORIA**

A mi padre y madre, quienes gracias a sus consejos, paciencia y guía debo lo que hoy en día soy y hasta donde he llegado.

A mi hermano, quien ha hecho mi vida infinitamente más divertida, quien siempre ha estado ahí para escucharme y apoyarme, tanto en las buenas y en las malas.

## Índice

<b>1. Introducción</b> .....	5
<b>2. Marco teórico</b>	
1. <u>Capítulo I: <i>Staphylococcus aureus</i></u> .....	6
a. Fisiología y estructura	
2. <u>Capítulo II: Resistencia antimicrobiana</u> .....	7
a. MECANISMOS DE RESISTENCIA	
3. <u>Capítulo III: Patogenicidad</u> .....	10
4. <u>Capítulo IV: Enfermedades clínicas</u> .....	10
a. Síndrome del shock tóxico (SST)	
b. Infecciones cutáneas	
c. Bacteriemia	
d. Neumonía	
5. <u>Capítulo V: Epidemiología</u> .....	11
6. <u>Capítulo VI: Diagnóstico</u> .....	12
7. <u>Capítulo VII: Tratamiento</u> .....	12
8. <u>Capítulo VIII: Mortalidad</u> .....	13
9. <u>Capítulo IX: Costos</u> .....	14
10. <u>Capítulo X: Impacto clínico de la resistencia</u> .....	14
<b>3. Antecedentes</b> .....	15
<b>4. Planteamiento del problema</b> .....	18
<b>5. Pregunta científica</b> .....	18
<b>6. Justificación</b> .....	18
<b>7. Objetivos</b> .....	18
<b>8. Hipótesis</b> .....	19
<b>9. Material y Métodos</b> .....	19
Población muestra.....	19
1. Criterios de inclusión.....	19
2. Criterios de exclusión.....	19
Descripción general del estudio.....	19
<b>10. Plan de análisis estadístico</b> .....	20
<b>11. Descripción de variables</b> .....	21
1. VARIABLES INDEPENDIENTES.....	22

2. VARIABLES DEPENDIENTES.....	22
<b>12. Resultados.....</b>	<b>23</b>
<b>13. Discusión.....</b>	<b>26</b>
<b>14. Conclusiones.....</b>	<b>27</b>
<b>15. Cronograma de actividades.....</b>	<b>27</b>
<b>16. Referencias bibliográficas.....</b>	<b>28</b>
<b>17. Limitaciones del estudio.....</b>	<b>29</b>
<b>18. Anexos.....</b>	<b>30</b>

## 1. INTRODUCCIÓN

La infección por *Staphylococcus aureus* es una importante causa de enfermedad y muerte que representa cerca de un quinto de los casos de bacteriemia en los Estados Unidos. En 1997 Hiramatsu et al. reportaron la primera cepa de *S. aureus* resistente a meticilina (MRSA) que presentaba susceptibilidad reducida a vancomicina y posteriormente se aislaron cepas que exhibían “heterorresistencia” a vancomicina. Actualmente los laboratorios clínicos no evalúan la heterorresistencia por varias razones: su estudio es complejo, no existen métodos estandarizados y quizás, y más importante, la significancia clínica de este fenotipo yace desconocida. No existen estudios que demuestren que los pacientes con infecciones causados por estas cepas difieran de los pacientes con infecciones semejantes causadas por cepas de MRSA que son homogéneamente susceptibles a vancomicina. Además son muchos los preceptos que quedan por definir en materia de heterorresistencia. Primero, no existe una definición estandarizada y los investigadores la definen utilizando diversos criterios. Segundo, la significancia clínica de la heterorresistencia no es clara, ya que existe evidencia que sostiene la hipótesis de que la heterorresistencia tiene mayor riesgo de desarrollar resistencia intermedia homogénea en comparación con las cepas susceptibles, mientras que otros estudios sugieren la asociación de infección por cepas con VISA (homoresistencia intermedia) y un desenlace adverso. Tercero, son pocos los estudios que han analizado si existe relación entre la presencia de factores de riesgo para la infección por h-VISA (heterorresistencia intermedia) y si dicha infección se asocia a un peor pronóstico, de igual forma, los estudios que han analizado los factores de riesgo asociados a infección por h-VISA se han hecho en muestras pequeñas, tienen generalización inadecuada o el método de control de la selección no permite la comparación entre pacientes infectados por h-VISA y aquellos infectados por cepas sensibles<sup>1</sup>. La presencia de comorbilidades, la gravedad de la enfermedad, antecedentes quirúrgicos y presencia de terapia invasiva han demostrado ser fuertes predictores de mortalidad en reportes hechos en adultos infectados por cepas de h-VISA, sin embargo los estudios aún son pequeños y no hay ningún reporte en niños en la literatura.

## MARCO TEÓRICO

### 1. Capítulo I: *Staphylococcus aureus*

El nombre del género *Staphylococcus* procede del griego *staphylé*, “racimo de uvas”. Por tanto, la designación de *Staphylococcus* se refiere a que las células se desarrollan en un patrón que recuerda un racimo de uvas. La mayor parte de los estafilococos tienen un diámetro entre 0,5 y 1µm y son anaerobios facultativos inmóviles capaces de crecer en un medio con una elevada concentración de sal y a una temperatura desde 18 hasta 40°C. Estas bacterias están presentes en la piel y las mucosas del ser humano. En la actualidad, el género comprende 35 especies y 17 subespecies, muchas de las cuales se encuentran en el ser humano, algunas especies se desarrollan en nichos muy específicos en los que se encuentran habitualmente, por ejemplo *S. aureus* coloniza las narinas anteriores. Las bacterias del género *Staphylococcus* conforman un importante grupo de patógenos en el ser humano y originan un amplio espectro de enfermedades sistémicas que pueden poner en peligro la vida, infecciones de piel, las partes blandas, los huesos y el aparato genitourinario e infecciones oportunistas. Las colonias de *S. aureus* son doradas debido a los pigmentos carotenoides que forman durante su crecimiento.

#### **Fisiología y estructura**

La capa más externa de la pared celular estafilocócica se puede recubrir de una cápsula de polisacárido. La cápsula lo protege de la fagocitosis. La mayor parte de los estafilococos producen una biopelícula hidrosoluble laxa (capa de polisacárido extracelular) la cual une a las bacterias a tejidos y cuerpos extraños como catéteres, injertos, prótesis valvulares y articulares y derivaciones.

#### **Peptidoglicano**

Representa la mitad de la pared celular en peso. Está formado por capas de cadenas de glucanos: ácido N-acetilmurámico y N-acetilglucosamina. El péptidoglicano posee una actividad de tipo endotoxina ya que estimula la producción de pirógenos endógenos.

#### **Acidoteicoicos**

Los ácidos teicoicos median la unión de los estafilococos a las superficies mucosas a través de su unión específica a la fibronectina.

#### **Proteína A**

Esta proteína se une a la capa de peptidoglicano o a la membrana citoplásmica y tiene afinidad de unión especial el receptor Fc de las inmunoglobulinas IgG lo que previene e forma eficaz la eliminación inmunitaria del microorganismo mediada por anticuerpos.

### **Membrana citoplásmica**

Actúa como barrera osmótica para a célula y proporciona una sujeción para la biosíntesis celular y las enzimas respiratorias.

El principal componente de la pared celular de *S. aureus* es el peptidoglicano, una matriz de polisacárido compuesta de subunidades alternantes de N-acetilglucosamina (GlcNAc) y ácido N-acetilmurámico (MurNAc). El paso inicial en la producción del monómero de peptidoglicano es la formación de glucosamina-6-fosfato (GlcNH<sub>2</sub>-1-P) a partir de glucosa, fructosa o glucosamina importadas al citoplasma desde el medio exterior. El siguiente paso implica la transferencia secuencial de 5 residuos de glicina al componente de L-lisina del pentapéptido para formar una cadena lateral de pentaglicinas. Más tarde, las transpeptidasas unen la cadena de pentaglicina de un monómero al residuo de D-alanina en la penúltima posición del pentapéptido de la cadena vecina, liberándose el último residuo de D-alanina y dando origen a un entrecruzamiento de cadenas que confiere rigidez a la estructura. Como no todos los pentapéptidos son utilizados, siempre queda un residuo en la pared celular que se estima llega a ser  $6 \times 10^6$ , mismos que como se describirá más adelante, conferirán parte de la resistencia de *S. aureus* a vancomicina.

## **Capítulo II: Resistencia antimicrobiana**

### **MECANISMOS DE RESISTENCIA**

#### **Síntesis de peptidoglicano de la pared celular**

Los beta-lactámicos y glicopéptidos ejercen su acción antimicrobiana mediante la inhibición de la síntesis de pared del *S.aureus*. Para que las células de *S.aureus* puedan multiplicarse en un ambiente con una presión osmótica externa baja es necesario sintetizar una estructura extracelular fuerte llamada peptidoglicano (o mureina) y así prevenir que la célula se rompa. Entre las enzimas responsables de la síntesis de pared celular se encuentran las transpeptidasas conocidas como PBP (Penicillin binding protein) que intervienen en la unión de las cadenas de peptidoglucano recién formadas con las ya existentes. Estas son el objetivo de los antibióticos beta-lactámicos como la penicilina, los cuales inactivan su acción y por tanto

ocasionan la inestabilidad de la pared celular y su consecuente ruptura. Sin embargo el MRSA produce una PBP única designada PBP2' la cual tiene una afinidad extremadamente baja a los antibióticos beta-lactámicos y por tanto le confieren resistencia. Esta PBP2' es el producto de un gen llamado *mecA* el cual fue adquirido por *S. aureus* por transferencia genética lateral de otra especie bacteriana aún desconocida.<sup>2</sup>

Se ha descrito resistencia de bajo nivel en cepas de *S. aureus* con una pared celular más gruesa y desorganizada, y la resistencia de alto nivel está codificada por el operón del gen *vanA* procedente de enterococos resistentes a vancomicina. Estas bacterias presentan una capa modificada de peptidoglucano que no fija las moléculas de vancomicina. La presencia del fenotipo *vanA* confiere resistencia a vancomicina mediante la sustitución del extremo D-Ala-D-ala del monómero de peptidoglucano D-Ala-D-ala-lactato, cuya afinidad por el antibiótico es 1 000 veces menor que la del monómero silvestre.

La implicación clínica de la heterorresistencia se ha estudiado poco y se ha comunicado principalmente en infecciones producidas por *S. aureus* donde existen varias revisiones que describen fracasos del tratamiento con glucopéptidos en pacientes infectados por cepas heterorresistentes, evidenciados como persistencia de la bacteriemia o duración de la estancia intrahospitalaria<sup>3</sup>.

La literatura sobre la resistencia a vancomicina en *S. aureus* se presta a confusión por las diferencias en los puntos de corte usados en varios países. Acorde al NCCLS (National Committee for Clinical Laboratory Standards) de los Estados Unidos y la SMF (Société Française de Microbiologie) utilizan 3 categorías: sensible (CIM <45mcg/ml) intermedio (CIM entre 8 y 16 mcg/ml) y resistente (CIM >32mcg/ml); mientras que la BSCA (British Society for Antimicrobial Chemotherapy) y el SRGA (Swedish Reference Group for Antibiotics) utilizan sólo dos categorías: sensible (CIM <4mcg/ml) y resistente (CIM >8mcg/ml).<sup>4</sup>Dicho esto, en lo subsecuente para fines de esta tesis se entenderá como MRSA-TV a aquellas cepas aisladas en cultivos (hemocultivo periférico, hemocultivo central, líquido pleural, broncoaspirado, o celulitis) de pacientes del HIMFG con desarrollo para *S. aureus* con MIC >32mcg/dL.

### **Resistencia y heterorresistencia en *S. aureus***<sup>3</sup>

La heterorresistencia (subpoblaciones resistentes, dentro de la población bacteriana total de la cepa, seleccionables por el tratamiento) y la tolerancia (capacidad de sobrevivir pero no crecer en presencia de concentraciones antibióticas normalmente letales) tienen en común varias características: 1) la ausencia de su determinación en rutina por parte del laboratorio, 2)

implican una disminución de la actividad antimicrobiana que no queda reflejada en el valor de la MIC (por lo que es “invisible” para el clínico en los informes del laboratorio en la rutina diaria), 3) la disminución de la actividad antimicrobiana puede tener implicaciones clínicas y 4) afectan a un amplio espectro de grampositivos en el hospital (*Staphylococcus aureus*, estafilococos coagulasa negativo, enterococos y distintas especies de estreptococos). El decremento de la actividad bactericida (absolutamente necesaria en bacteriemias, endocarditis, meningitis e infecciones en el paciente inmunocomprometido) se traduce como persistencia de la bacteriemia, bacteriemia refractaria al tratamiento con glucopéptidos, recurrencia de la infección y aumento de la estancia hospitalaria.

La disminución de la sensibilidad a la vancomicina en MRSA puede manifestarse como heterorresistencia (presencia de resistencia en una pequeña subpoblación seleccionable de la población bacteriana total de la cepa; h-VISA) u homorresistencia intermedia (VISA). Sólo un 10% de los aislados con resistencia intermedia a vancomicina es VISA y el 90% son h-VISA. La prevalencia de h-VISA entre los MRSA varía mucho según las distintas publicaciones, pasando del 0% a más del 50%. Esto es debido a que mientras la homorresistencia intermedia (VISA) y la prácticamente inexistente resistencia completa (VRSA) detectables en el laboratorio (aunque se han comunicado errores con métodos automatizados, la determinación de heterorresistencia requiere de técnicas y condiciones determinadas para poner de manifiesto las subpoblaciones resistentes) no se realizan en la práctica diaria de los laboratorios de Microbiología.

### **Tolerancia**

Se define como la capacidad de las bacterias para sobrevivir pero no crecer, es decir por una ausencia de disminución significativa del número de bacterias por las concentraciones conseguidas tras una dosis normalmente letal de un determinado antibiótico. Normalmente se considera que existe tolerancia cuando el valor del cociente concentración bactericida mínima (CMB) y la MIC (CMB/MIC) es  $>32$  o  $>16$ . Esto implica que las concentraciones séricas obtenidas tras dosis estándar superan el valor de la MIC, pudiendo no superar el valor de la CMB. En un clásico estudio sobre aislados procedentes de endocarditis el 20% y 40% de *S. aureus* fue tolerante a vancomicina y teicoplanina respectivamente. Sin embargo, la tolerancia a la vancomicina es mucho mayor en los aislados que presentan heterorresistencia u homorresistencia. Así, puede considerarse que el 100% de los VISA, el 75% de los h-VISA y el 15% de los MRSA sensibles a vancomicina sin tolerantes a ésta. Como puede verse los fenómenos de heterorresistencia y tolerancia no son exclusivos de *S. aureus* y afectan al amplio espectro de grampositivos que se aíslan en pacientes hospitalizados.

### **Capítulo III: Patogenicidad**

*S.aureus* produce un gran número de factores de virulencia entre los que figuran cinco toxinas citolíticas, dos toxinas exfoliativas y ocho enterotoxinas y la toxina-1 del síndrome del shock tóxico. La toxina exfoliativa A, las enterotoxinas y TSST-1 pertenecen a una clase de polipéptidos conocidos como superantígenos. Estas toxinas se unen en los macrófagos a moléculas del complejo principal de histocompatibilidad de clase II, las cuales interactúan con la subunidad b de los receptores específicos de los linfocitos T y originan una proliferación inespecífica de estos linfocitos y liberación de citosinas las cuales provocan daño celular ulterior.

### **Capítulo IV: Enfermedades clínicas**

Las manifestaciones clínicas de algunas enfermedades estafilocócicas se deben casi exclusivamente a la actividad de la toxina, mientras que otras afecciones son consecuencia de la proliferación del microorganismo, la cual da lugar a la formación de abscesos y destrucción tisular (p.ej. infecciones cutáneas, endocarditis, neumonía, empiema, osteomielitis y artritis séptica).

#### **Síndrome del shock tóxico (SST)**

Esta enfermedad se inicia con el crecimiento localizado de las cepas en la eruda, seguida de la liberación de la toxina a la sangre. La producción de toxina impone una atmósfera aerobia y un pH neutro. Las manifestaciones clínicas aparecen de forma brusca y consisten en fiebre, hipotensión y exantema eritematoso macular difuso. Se observa una afectación multiorgánica y toda la piel se descama.

#### **Infecciones cutáneas**

Dentro de las infecciones estafilocócicas piogénicas localizadas figuran el impétigo, la foliculitis, los forúnculos y el carbunco. Las infecciones estafilocócicas de las heridas pueden tener lugar con posterioridad a una intervención quirúrgica o a un traumatismo como consecuencia de la introducción en la herida de microorganismos que colonizan la piel.

#### **Bacteriemia**

Aunque las bacteriemias producidas por la mayor parte de los microorganismos tienen su origen en un foco identificable de infección, como una infección pulmonar, del aparato genitourinario o

el aparato digestivo, no se conocen los focos iniciales de la infección en aproximadamente un tercio de los pacientes afectados por una bacteriemia por *S. aureus*. Lo más probable es que la infección se extienda a la sangre a partir de una infección cutánea de aspecto inocuo. Más del 50% de los casos de bacteriemia por *S. aureus* se adquieren en el hospital después de una intervención quirúrgica, o como consecuencia del uso continuado de un catéter intravascular contaminado. Las bacteriemias por *S. aureus* y en especial en episodios prolongados se asocian a la diseminación a otras partes del organismo como el corazón.

### **Neumonía**

La enfermedad respiratoria por *S. aureus* se puede producir posterior a la aspiración de secreciones bucales o la diseminación hematogena del microorganismo desde un foco alejado. La neumonía por aspiración se observa fundamentalmente en los sujetos con fibrosis quística, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, o bronquiectasias. El examen radiológico pone de manifiesto la presencia de infiltrados parcheados con consolidación o abscesos.

### **Capítulo V: Epidemiología**

En México existe un número limitado de estudios sobre la prevalencia de cepas MRSA. De acuerdo a algunos estudios realizados, se ha visto que la prevalencia de cepas MRSA se ha incrementado rápidamente en los hospitales durante los últimos años. Se estima que ha cambiado del 7% al 30%. En 1993, en el Hospital General de León, Guanajuato, se identificó una resistencia a la meticilina del 24%. Así mismo, en el Hospital Civil de Guadalajara, se obtuvieron resultados que indicaron un incremento en las cepas MRSA del 7% en 1989 al 20% en 1998. Sin embargo, en un estudio realizado en el Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional, Siglo XXI-IMSS, se encontró que la frecuencia de cepas MRSA varió del 17% al 23% de 1997 a 2001.<sup>5</sup> En Estados Unidos de América (EUA), *S. aureus* ocupa el segundo lugar después de los estafilococos coagulasa negativa como causa de bacteriemia adquirida en el hospital y es una causa letal y potencial en las infecciones. En México, la Red Hospitalaria de Vigilancia Epidemiológica (RHOVE) notificó que los porcentajes de mortalidad entre pacientes infectados con *S. aureus* varía entre 5 y 70% y que los porcentajes de mortalidad atribuibles pueden ser elevados (50%). Con datos provenientes de hospitales generales, pediátricos, universitarios y de especialidades, esta misma red reportó que en el periodo de 1997-2003, *S. aureus* ocupó el tercer lugar en morbilidad y el cuarto lugar en mortalidad. Un hospital pediátrico de tercer nivel en México, registró un franco predominio de *S. aureus* relacionado con bacteriemias nosocomiales. Una revisión retrospectiva de 23 años, sobre las infecciones

intra-hospitalarias en un hospital pediátrico en Guadalajara-México, reconoce que actualmente el género *Staphylococcus* tiene una prevalencia de 36% en esas infecciones. En México, diversos estudios de vigilancia de las infecciones nosocomiales indicaron que de 8.3 a 36% de esas infecciones fueron atribuibles a *S. aureus*.<sup>6</sup>

### **Capítulo VI: Diagnóstico**

El diagnóstico de estas enfermedades se basa en las manifestaciones clínicas del paciente y se confirma con el aislamiento de *S. aureus* en el cultivo. Las muestras clínicas deben inocular en medios de agar enriquecidos complementados con sangre de carnero.

### **Capítulo VII: Tratamiento**

Los estafilococos desarrollaron una rápida resistencia a los antibióticos después de la introducción de la penicilina y en la actualidad una proporción inferior al 10% de las cepas es sensible a este antibiótico. Esta resistencia medida por la enzima penicilinasasa (beta-lactamasa específica para las penicilinas), la cual hidroliza el anillo beta-lactámico de la penicilina. La información genética que codifica la producción de esta enzima se encuentra en un plásmido transmisible, lo que facilita la rápida diseminación de resistencias entre los estafilococos. Los problemas asociados a los estafilococos resistentes a la penicilina impulsaron el desarrollo de penicilinas semisintéticas resistentes a la hidrólisis por beta-lactamasas (p.ej. meticilina, oxacilina, dicloxacilina). No obstante los estafilococos son capaces de adquirir resistencia a estos antibióticos. Actualmente, una proporción comprendida entre 30% y el 50% de las cepas de *S. aureus* y más del 50% de los estafilococos coagulasa-negativos son resistentes a estas penicilinas semisintéticas. Las cepas de *S. aureus* resistentes a meticilina se engloban bajo el acrónimo MRSA. La resistencia se debe a la adquisición del gen *mecA* que codifica una nueva proteína que se une a la penicilina PBP2'. Las penicilinas y otros antibióticos beta-lactámicos destruyen las bacterias por su capacidad de unirse a las proteínas de unión a la penicilina, las cuales constituyen las enzimas responsables de la construcción de pared del peptidoglucano, La proteína PBP2' no se une a las penicilinas pero mantiene su actividad enzimática. No todas las bacterias de una población resistente expresan esta proteína de unión a la penicilina (resistencia heterogénea), por lo que existe la posibilidad de que los métodos tradicionales de sensibilidad no detecten esta resistencia. El método definitivo para identificar una cepa resistente es la detección del gen de PBP2', la expresión de PBP2' confiere resistencia a todas las penicilinas, cefalosporinas y los carbapenémicos.

Hasta hace poco tiempo, el único antibiótico que había mantenido su actividad de manera uniforme frente a los estafilococos era la vancomicina, el antibiótico de elección en la actualidad como tratamiento de los estafilococos resistentes a meticilina. Por desgracia recientemente se han aislado cepas de *S. aureus* con dos mecanismos de resistencia a vancomicina.

La vancomicina es un antibiótico del grupo de los glicopéptidos que tiene como blanco principal las subunidades D-Ala-D-Ala en los monómeros del peptidoglicano de las bacterias Gram positivas, que sirven como precursores de la síntesis de la pared celular. Existen 2 tipos de blanco para la vancomicina: en primer lugar, los residuos libres de D-Ala-D-Ala en las capas terminadas de peptidoglicano y, en segundo, los monómeros de peptidoglicano que emergen de la membrana plasmática. La unión del glicopéptido a los primeros blancos no interfiere con la síntesis de peptidoglicano, pero sí con la transpeptidación mediada por las PBP; en cambio, si el antibiótico se une a los monómeros en la membrana, la síntesis de la pared celular se detiene y las células dejan de multiplicarse. Es muy importante anotar que para llegar a estos monómeros las moléculas de vancomicina tienen que atravesar por lo menos 20 capas de peptidoglicano.<sup>7</sup>

### **Capítulo VIII: Mortalidad**

Los pacientes con enfermedad subyacente grave tienen riesgo de muerte 4 a 5 veces mayor que los pacientes con enfermedades no fatales. De los procedimientos quirúrgicos, únicamente la traqueotomía mostró asociación con muerte, probablemente como factor de riesgo adicional dado que muchos de estos pacientes cursaban con intubación, ventilación asistida y neumonía. Se observó una tasa de mortalidad más elevada en los pacientes con bacteriemia nosocomial que en aquellos con bacteriemia comunitaria. Asimismo, encontraron que la infección de vías urinarias y la endocarditis presentaron valores de protección después del análisis multivariado, lo cual sugiere una sospecha diagnóstica elevada y seguramente inicio de tratamiento en forma temprana. Sus resultados sugieren una tendencia a la mejoría en cuanto a la indicación, el espectro y la dosificación de los antibióticos utilizados en los pacientes con bacteriemia nosocomial. En contraste, en los pacientes con bacteriemia comunitaria se observó esta tendencia únicamente en la dosificación del antibiótico. Varios investigadores han reportado que el uso inadecuado de antibióticos en el tratamiento de la bacteriemia nosocomial alcanza proporciones tan elevadas como el 22 al 64%. La bacteriemia ha jugado un papel importante en la probabilidad de muerte entre los pacientes durante la primera semana del evento, como ha sido descrito por otros autores, sin que pudiera modificarse substancialmente la tasa de muerte sólo con medidas terapéuticas; esto podría mejorarse con medidas eficaces de vigilancia y

control de infecciones, para disminuir las infecciones susceptibles de prevención. Por ello se debe reforzar la sospecha diagnóstica de gérmenes vinculados con mortalidad elevada, el empleo de antibióticos potentes y de espectro amplio como terapia empírica en pacientes de riesgo y el reconocimiento del riesgo inherente a los procedimientos invasivos. Los esfuerzos de control de factores asociados a bacteriemia tienen como finalidad disminuir la incidencia de complicaciones secundarias a sepsis por ejemplo: la insuficiencia renal, la hospitalización prolongada y la muerte.

### **Capítulo IX: Costos**

En un estudio en Países Bajos de 1991 al 2000 se implementó una política conocida como “buscar y destruir” (*search and destroy*), con la que se logró limitar la incidencia de infecciones por MRSA a menos del 5%, con lo cual se encontró que el costo asociado a infecciones por este microorganismo en relación al material adicional utilizado, la realización de cultivos, uso de medicamentos, descontaminación de las áreas expuestas, aumento del número de días de estancia hospitalaria e incapacitación del personal de salud afectado, permitió un ahorro aproximado de 2 800 000 euros en 10 años. Asimismo, este estudio plantea el supuesto de que el costo de una infección MRSA-TV al menos duplicaría lo invertido en una infección por MRSA-SV.<sup>8</sup>

### **Capítulo X: Impacto clínico de la resistencia**

El efecto clínico de la tolerancia a la vancomicina en *S. aureus* se refleja en varias comunicaciones sobre la pobre respuesta clínica en bacteriemia o endocarditis producidas por este agente. La presencia de tolerancia a vancomicina en aislados de *S. aureus* sensible a la misma se asocia estadísticamente a un decremento de la respuesta clínica de la bacteriemia. Este mismo fenómeno (bacteriemia refractaria por Gram positivos) se ha descrito en pacientes con cáncer tratados con vancomicina en infecciones producidas por *S. aureus*, SCN y distintas especies de *Streptococcus* (*S. mitis*, *S. sanguis* y estreptococos del grupo G) tolerantes a vancomicina. Por último, en *S. pneumoniae* parece tener también trascendencia clínica el fenómeno de la tolerancia, ya que se ha descrito el recrudescimiento de la meningitis en un paciente tratado con vancomicina y una cefalosporina de tercera generación con un aislamiento en líquido cefalorraquídeo de una cepa tolerante a la vancomicina.<sup>3</sup>

### 3. ANTECEDENTES

En la actualidad *S. aureus* continúa siendo uno de los patógenos más importantes y versátiles de la especie humana, ocupando un lugar preponderante en las infecciones de piel y tejidos blandos, osteomielitis, neumonía, endocarditis y bacteriemias, cuyo tratamiento se hace cada vez más complejo debido a la gran capacidad del microorganismo de desarrollar resistencia a los antibióticos mediante una amplia gama de mecanismos que incluyen la producción de enzimas, la síntesis de blancos moleculares de baja afinidad por los antimicrobianos, las mutaciones o modificación enzimática de proteínas o ácidos nucleicos, la generación de formas persistentes de crecimiento lento con defectos en el transporte de electrones y las alteraciones en la síntesis o la estructura de la pared celular.

El tratamiento de las infecciones estafilocócicas ha evolucionado desde el inicio de la era antibiótica como consecuencia de la emergencia de la resistencia y el desarrollo de nuevos antibacterianos. Los glicopéptidos han sido el pilar del tratamiento de las infecciones por *Staphylococcus aureus* meticilino resistente (MRSA, por sus siglas en inglés), desde la introducción de estos antibióticos en 1958. Casi una década después, en 1997, se reportó en Japón la primera cepa con una concentración inhibitoria mínima (MIC por sus siglas en inglés) para vancomicina de 8 µg/ml y el primer aislamiento con una MIC > 32 µg/ml se registró en Estados Unidos a mediados de 2002<sup>9</sup>. Hoy en día se cuenta con diversos estudios en los que se observa la aparición de cepas con resistencia intermedia (VISA por sus siglas en inglés vancomycin-intermediate *S. aureus*) y resistentes a vancomicina (VRSA), además de las MRSA.<sup>10</sup> Asimismo existen cepas de *S. aureus* con resistencia heterogénea a vancomicina (hVISA), éstas tienen una MIC considerada susceptible (< o igual que 2 mcg/ml), pero incluyen un subgrupo de poblaciones bacterianas que expresan un fenotipo de resistencia. Esta heteroresistencia representa el primer paso hacia la resistencia a vancomicina. Infecciones debidas a h-VISA se asocian con falla al tratamiento y bacteriemia prolongada o persistente en algunos estudios, no así en otros. Aunque las cepas de h-VISA se han identificado en distintas partes del mundo, es poco lo que se sabe en relación a su prevalencia y epidemiología ya que el método más apropiado para la identificación en el laboratorio de h-VISA hasta el momento también es incierto. Actualmente, el “estándar de oro” para la identificación de h-VISA es la detección del PAP-AUC (por sus siglas en inglés: *population analysis profiling - area under the curve*), sin embargo este método es laborioso y no se realiza de rutina en los laboratorios de microbiología.

Por otro lado, se ha observado que en pacientes colonizados por cepas h-VISA, puede darse una infección subsecuente. Así como se ha reportado también que en pacientes con colonización por MRSA existe un riesgo del 35% de desarrollar enfermedad invasiva en el primer año. Más allá, los miembros de la familia de pacientes portadores de MRSA pueden estar en riesgo de ser colonizados a su vez. Mientras que en pacientes colonizados con cepas h-VISA una infección subsecuente también puede ocurrir.

En cada país existen variaciones locales de cepas MRSA. Este patrón de resistencia es diferente para las cepas comunitarias en comparación a las hospitalarias, ya que las cepas hospitalarias presentan mayor resistencia a los antibióticos en un intento de sobrevivir en dicho ambiente. Estos mecanismos varían continuamente, y no sólo desarrollan resistencia a penicilinas y cefalosporinas, sino también a un gran número de antibióticos usados comúnmente en el entorno hospitalario, sin olvidar que MRSA se asocia a multirresistencia, un curso agresivo, mortalidad y morbilidad elevadas, tanto en las cepas comunitarias como en las nosocomiales. Hoy en día, como resultado de la presión antibiótica en los hospitales, nuevas cepas con índices de resistencia más elevados emergen y reemplazan las cepas previas. Mientras la resistencia a metilina en *S. aureus* es menor en países como Noruega (1%), Suecia (1%), Dinamarca (2%) y Canadá (5-10%), en Estados Unidos es del 25-50%, en Portugal y en Italia del 43-58%. Muchos autores han reportado un incremento substancial en MRSA en los años recientes, y su impacto significativo en muchos aspectos del cuidado del paciente y del control de la infección. Las políticas entorno al uso de antibióticos deben ser actualizadas con regularidad, lo mismo que el monitoreo de la prescripción y consumo de los antibióticos. Es por ello que el monitoreo de cepas de MRSA nuevas, su prevalencia y patrones de resistencia son esenciales para el control de infecciones y los patrones de resistencia deben ser evaluados periódicamente tanto clínica como microbiológicamente, a fin de modificar las medidas de control de infección y de tratamiento adecuadamente y prever el incremento en la resistencia.<sup>11</sup> Además es importante recordar que estos microorganismos son capaces de transferir genes de resistencia, y que de desarrollarse dicha resistencia a vancomicina, no sólo estaría involucrado *S. aureus* sino también otros microorganismos dentro del medio hospitalario como en el caso de los enterococos.<sup>10</sup>

Son pocos los estudios en Latino América que hablan sobre el impacto de las infecciones por MRSA o VISA, la alta morbi-mortalidad, costos y el importante impacto que tiene como un problema de salud pública. La detección oportuna y el tratamiento adecuado, son algunas de las medidas contención este problema.<sup>12</sup> Así también, el seguimiento epidemiológico y clínico

de este microorganismo es fundamental para prevenir su evolución, aparición de resistencias y limitar la repercusión socioeconómica que ello implica.

#### **4. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

Hasta la fecha no existen estudios que demuestren que los pacientes con infecciones causados por cepas de MRSA-TV difieran de los pacientes con infecciones semejantes causadas por cepas de MRSA-SV. Si bien existen estudios en adultos en donde se ha demostrado que la presencia de comorbilidades son fuertes predictores de mortalidad en presencia de infección por MRSA-TV, hoy en día no existe ningún reporte en niños que documente dicha asociación.

#### **5. PREGUNTA CIENTÍFICA**

¿Hay diferencias clínicas entre la infección causada por MRSA-TV comparada con infecciones por MRSA-SV en niños?

#### **6. JUSTIFICACIÓN**

En la actualidad *S. aureus* continúa siendo uno de los patógenos más importantes y versátiles de la especie humana, ocupando un lugar importante en las infecciones de piel y tejidos blandos, neumonía y bacteriemias. En la última década su tratamiento se ha hecho cada vez más complejo debido a la gran capacidad del microorganismo de desarrollar resistencia a los antibióticos. Este decremento en la actividad bactericida se traduce como persistencia o recurrencia de la infección con el consecuente aumento en los días de internamiento y la morbimortalidad. Se desconocen las diferencias en la presentación clínica entre una infección causada por MRSA-TV y la provocada por MRSA-SV y si esto se refleja en la morbilidad y la mortalidad hospitalarias asociadas.

#### **7. OBJETIVOS**

##### **Objetivo principal**

Comparar las características clínicas de niños tratados en el Hospital Infantil de México Federico Gómez (HIMFG) durante el periodo 2005-2009 con infección por MRSA-TV contra los casos de infección por MSRA-SV.

##### **OBJETIVOS SECUNDARIOS**

1. Describir el número de casos en el periodo 2005-2009 atendidos en el HIMFG con cultivo positivo para MRSA-SV y MRSA-TV.
2. Describir y comparar las características clínicas de los pacientes atendidos durante el periodo de estudio con cultivo positivo para MRSA-SV y MRSA-TV.

3. Describir y comparar las complicaciones y comorbilidades presentadas por los pacientes con cultivo positivo para MRSA-SV y MRSA-TV.
4. Describir el tratamiento antibiótico utilizado, duración y dosis administradas del mismo a los pacientes con cultivo positivo para MRSA-SV y MRSA-TV.
5. Describir y comparar las causas de mortalidad en los pacientes con cultivo positivo para MRSA-SV y MRSA-TV.

## **8. HIPÓTESIS**

Las manifestaciones clínicas del paciente afectado por MRSA-TV son diferentes a las del paciente afectado por MRSA-SV

## **9. MATERIAL Y MÉTODOS**

Diseño metodológico: observacional transversal comparativo.

### **Población muestra**

Pacientes con infección por MRSA.

### **Criterios de inclusión**

Pacientes de HIMFG de 0 a 16 años, con desarrollo en un cultivo clínicamente significativo (hemocultivo periférico, hemocultivo central, líquido pleural, broncoaspirado, celulitis, líquido peritoneal, líquido cefalorraquídeo, punta de catéter) para MRSA en el periodo 2005-2009.

### **Criterios de exclusión**

Pacientes de que no pertenezcan a la población del HIMFG.

Pacientes del HIMFG fuera del periodo 2005-2009.

Pacientes que no cuenten con desarrollo en un cultivo para MRSA.

### **Descripción General del Estudio**

Se tomaron de una de una muestra de 58 casos con infección documentada por desarrollo en un cultivo positivo para MRSA (-SV o -TV) en el periodo 2005 a 2009 se identificó a las cepas sensibles a vancomicina y tolerantes a vancomicina de acuerdo a metodología previamente descrita. A los sujetos seleccionados se aplicó dos escalas de mortalidad a su ingreso al estudio y durante la presencia de infección a fin de valorar si existía una relación entre un

mayor puntaje y la presencia de tolerancia a vancomicina. Asimismo se tomaron en consideración diversas condiciones basales en el paciente durante su internamiento y presencia de la infección para determinar si el hecho de que fuera secundario a una cepa tolerante a vancomicina influía en el comportamiento clínico del sujeto, en comparación a una cepa sensible a vancomicina, entre ellas se evaluó el género, la estancia intrahospitalaria prolongada (>7 días), la presencia de terapia invasiva, enfermedad de base, evento quirúrgico previo, cambios en el tratamiento cuando se utilizó vancomicina, este último considerado como falla al tratamiento con vancomicina, la presencia de infecciones y/o muerte.

#### **10. PLAN DE ANÁLISIS ESTADÍSTICO**

Se utilizó estadística descriptiva con medidas de tendencia central y de dispersión. Se calcularon las razones de momios con sus intervalos de confianza al 95%. Se consideró un valor de  $p$  estadísticamente significativo si era menor a 0.05. Se utilizó el programa SPSS 20 para Windows.

## 11. DESCRIPCIÓN DE VARIABLES

### VARIABLES INDEPENDIENTES

VARIABLE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	TIPO DE VARIABLE	ESCALA DE MEDICIÓN	UNIDAD DE MEDICIÓN
Edad	Tiempo transcurrido a partir del nacimiento de un individuo	Tiempo en años del paciente a partir del nacimiento	Cuantitativo discreta	Años	Numérica (0, 1, 2...)
Género	Propiedad según la cual pueden clasificarse los organismos de acuerdo con sus funciones reproductivas	Género del paciente	Cualitativa	Nominal	Hombre=0 Mujer=1
Días de estancia hospitalaria	Tiempo transcurrido a partir del internamiento hospitalario	Tiempo desde el ingreso hasta el alta o muerte del paciente	Cuantitativa discreta	Días	Numérica (0, 1, 2...)
Antecedentes clínicos	Historia clínica del paciente	Enfermedad(es) crónica(s) del paciente al ingreso hospitalario	Cualitativa	Nominal	Insuficiencia renal=1 Inmunosupresión=2 Desnutrición=3 Cirugía previa=4 Terapia invasiva*=5 Otras**=6
Origen de la infección	Principio, nacimiento, raíz y causa de algo	Nacimiento de la infección por MRSA TV o SV	Cualitativa	Nominal	Hemocultivo periférico=1 Hemocultivo central=2 Celulitis=3 Intestino=4 Broncoaspirado=5 Líquido pleural=3
Antibiótico	Se dice de la sustancia química producida por un ser vivo o fabricada por síntesis, capaz de paralizar el desarrollo de ciertos microorganismos	Sustancia química utilizada para el tratamiento de infección producida por MRSA TV y SV	Cualitativa	Nominal	Ampicilina=1 Amikacina=2 Amoxicilina/ácido clavulánico=3 Anfotericina B=4 Cefepime=5 Cefotaxima=6 Cefuroxima=7 Ceftriaxona=8 Ceftazidima=9 Clindamicina=10

patógenos, por su acción bacterioestática, o causar la muerte de ellos por su acción bactericida.					Dicloxacilina=11 Fluconazol=12 Imipenem=13 Meropenem=14 Metronidazol=15 Rifampicina=16 Piperacilina/tazobactam=17 Teicoplanina=18 Vancomicina=19
---	--	--	--	--	--

Terapia invasiva: catéter Mahurkar, catéter Tenckhoff, catéter Niágara.

## VARIABLES DEPENDIENTES

VARIABLE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	TIPO DE VARIABLE	ESCALA DE MEDICIÓN	UNIDAD DE MEDICIÓN
PRISM <sup>13</sup>	Pediatric risk of mortality	Escala diseñada para calcular el riesgo de mortalidad en niños en la unidad de cuidados intensivos	Nominal	Ordinal	Baja mortalidad score <8=0 Alta mortalidad score >8=1
Complicaciones	Dificultad o enredo procedentes de la concurrencia y encuentro de cosas diversas; acción y efecto de complicar	Se refiere a todo proceso secundario no exitoso del manejo de la enfermedad	Nominal	Cualitativa	Absceso=1 Endocarditis=2 Choque séptico=3 Insuficiencia renal=4 Insuficiencia respiratoria=5 Cirugía=6 Derrame pleural=7
Muerte a 28 días	Cesación o término de la vida	Término de la vida los 28 días de demostrarse infección por MRSA TV o MRSA SV	Nominal	Cualitativa	Sí=1 No=0

## 12. RESULTADOS

En un periodo de 4 años, 54 pacientes con diagnóstico de infección por MRSA fueron identificados, de los cuales 22 casos se excluyeron por falta de información en el expediente.

### CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

Las características clínicas del MRSA TV comparada con el MRSA-SV se muestran en la Tabla 1. Los factores demográficos (género y edad), los días de estancia hospitalaria, la gravedad de la enfermedad al ingreso y al inicio de la infección, no mostraron diferencias entre los dos grupos. En todos los casos se registró una estancia hospitalaria mayor a 7 días, lo que corresponde a que en la infección por MRSA, sin importar su susceptibilidad a vancomicina, ocurre una estancia hospitalaria prolongada. Por otro lado, la escala de mortalidad utilizada para valorar el riesgo al inicio de la infección PRISM (por sus siglas en inglés Pediatric Risk of Mortality), coincidió únicamente en uno de los casos con infección por MRSA-TV con un índice de mortalidad elevado y la muerte del paciente.

### FACTORES DE RIESGO PARA INFECCIÓN POR MRSA-TV

En la mayoría de los casos analizados se encontró la presencia de comorbilidades como terapia invasora (catéter venoso central, válvula de derivación ventrículo-peritoneal, gastrostomía, catéter de diálisis peritoneal, intubación orotraqueal, sonda pleural o silo; RM 0.5; IC 95% 0.049 - 5.15;  $p=1$ ), cirugía (la mayoría contaban con al menos un antecedente quirúrgico previo a la infección; RM 0.81; IC 95% 0.67 – 0.99;  $p=0.2$ ), inmunosupresión (RM 1.33; IC 95% 0.26 – 6.65;  $p=1$ ), o insuficiencia renal (RM 1.08; IC 95% 0.21 – 5.51;  $p=1$ ), sin estar asociado directamente a la presencia de tolerancia a vancomicina.

### DESENLACE CLÍNICO

Por otro lado, se consideró falla al tratamiento a la necesidad de cambio de antimicrobiano por evolución tórpida pese a la administración de manejo adecuado en dosis, duración y espectro, sin embargo no se encontraron diferencias significativas entre ambos grupos (RM 0.44; IC 95% 0.08 - 2.20;  $p=0.4$ ). No se demostró mayor número de complicaciones (absceso, choque séptico, bacteriemia, derrame pleural, insuficiencia respiratoria, neuroinfección; RM 0.5; IC 95% 0.04 – 5.15;  $p=1$ ) ni mayor mortalidad en pacientes con MRSA-TV comparado con el grupo con MRSA-SV (RM 0.23; IC 95% 0.04 - 1.37;  $p=0.1$ ). Aunque en la mayoría de los casos se observó la presencia de bacteriemia, no se asoció a la presencia de tolerancia a vancomicina.

De los siete casos de muerte, cuatro corresponden al grupo de MRSA-TV, sin embargo no se observa una diferencia significativa ( $p = < 0.05$ ).

**Tabla 1. Características clínicas**

	<b>Tolerantes a vancomicina n=10</b>	<b>Sensibles a vancomicina n=22</b>
<b>Género</b>		
<b>Hombres, n (%)</b>	<b>4 (40)</b>	<b>13 (59.09)</b>
<b>Edad (meses), media (<math>\pm</math> DE)</b>	<b>68.3 (67.44)</b>	<b>49.67 (62.2)</b>
<b>Años</b>	<b>5.6 (5.6)</b>	<b>4.1 (5.1)</b>
<b>DEH &gt;7 (días)</b>		
<b>&lt;20</b>	<b>1 (10)</b>	<b>4 (18.1)</b>
<b>&gt;20</b>	<b>3 (30)</b>	<b>12 (54.5)</b>
<b>&gt;60</b>	<b>3 (30)</b>	<b>2 (9)</b>
<b>&gt;150</b>	<b>3 (30)</b>	<b>4 (18.1)</b>
<b>PRISM*</b>	<b>1 (10)</b>	<b>0</b>

\*Se utilizó la escala de mortalidad PRISM (por sus siglas en inglés Pediatric Risk Index Score Mortality) tomando como significativa la presencia de >50% de mortalidad.

\*\* DEH: días de estancia hospitalaria

**Tabla 2. FACTORES DE RIESGO PARA INFECCIÓN POR MRSA - TV**

<b>FACTOR DE RIESGO</b>	<b>MRSA-TV n=10</b>	<b>MRSA-SV n= 22</b>	<b>RM IC 95%</b>	<b>p</b>
Terapia invasora, n (%)	9 (90)	18 (81.8)	0.5 (0.049 - 5.15)	1
Cirugía, n (%)	10 (100)	18 (81.8)	0.81 (0.67 – 0.99)	0.2
Inmunosupresión, n (%)	3 (30)	8 (36.3)	1.33 (0.26 – 6.65)	1
Insuficiencia renal, n (%)	3 (30)	7 (31.8)	1.08 (0.21 – 5.51)	1

**Tabla 3. DESENLACES CLÍNICOS**

<b>DESENLACE</b>	<b>MRSA-TV n=10</b>	<b>MRSA-SV n= 22</b>	<b>RM IC (95%)</b>	<b>p</b>
Falla al tratamiento, n (%)	4 (40)	5 (22.7)	0.44 (0.08 - 2.20)	0.4
Complicaciones, n (%)	9 (90)	18 (81.8)	0.5 (0.04 – 5.15)	1
Muerte, n (%)	4 (40)	3 (13.6)	0.23 (0.04 - 1.37)	0.1

### 13. DISCUSIÓN

Se han publicado varios estudios (frecuentemente retrospectivos, con pocos pacientes, y en su mayoría adultos) sobre la importancia clínica de las cepas de *S. aureus* heterorresistentes a gluco péptidos, en los que en algunos de ellos se comprueba que estas cepas se asocian con fracaso terapéutico. Esta observación es difícil de evaluar, tanto por la falta de estandarización de los métodos microbiológicos para definir este fenotipo, como por el hecho de que en otros estudios no se llega a la misma conclusión<sup>15</sup>. Debido a que no existen reportes en la literatura que muestren las diferencias clínicas entre un grupo afectado por una cepa de MRSA-TV contra una cepa sensible, en este estudio se buscó comparar el curso clínico, desenlace y mortalidad entre un grupo de 10 niños afectados por cepas MRSA-TV contra un grupo de 22 niños con infección por cepas sensibles, a fin de describir si el comportamiento entre uno y otro era distinto. Si bien, este estudio tiene las deficiencias antes descritas, los resultados obtenidos proponen que la tolerancia a vancomicina no confiere manifestaciones clínicas distintas a las ocasionadas por una cepa sensible en el paciente pediátrico.

Siendo que la resistencia a vancomicina es debida a la inserción del gen *vanA* procedente de enterococos resistentes a vancomicina, no se descarta que la expresión de su virulencia también sea diferente. Pozzi et al. demostraron que la adquisición del gen *mecA*, además de proveer resistencia a metilicina, también añade otros mecanismos de virulencia como son la producción de enzimas y toxinas, capacidad de formar biofilm y de evadir la inmunidad<sup>17</sup>. Neoh et al. observaron que, en pacientes con infección por h-VISA, lo que al inicio se comportaba como una infección común por MRSA pronto generaba VISA y producía falla terapéutica. Además vieron que aunque todas las cepas estudiadas tenían MICs entre 1-2mg/L, y por tanto se consideraban susceptibles a vancomicina, el curso clínico de los pacientes era distinto. Entre menos susceptible el MRSA a vancomicina, mayor tiempo tomaba que cediera la fiebre, lo que indica que varios niveles de susceptibilidad a vancomicina en MRSA juegan un papel crítico en el desenlace clínico de las bacteriemias, por lo que sería preferible la identificación de estos casos para el inicio del tratamiento de estas infecciones<sup>18</sup>. En contraste, Schwaber et al. no encontraron diferencias clínicas entre la bacteriemia provocada por cepas sensibles contra aquellas con probable heterorresistencia, sin embargo proponen que si bien no se observa un mayor número de muertes o mayor estancia hospitalaria, no se descartan la mayor duración de la bacteriemia y la presencia de infecciones recurrentes o no erradicadas e indolentes<sup>1</sup> después del tratamiento.

Este estudio tiene varias limitantes. La información analizada es retrospectiva y resulta complicado determinar si el desarrollo en cultivos es secundario a infección o a colonización por el microorganismo. Además, la falta de significancia estadística puede ser secundario a lo reducido del tamaño de muestra debido a la falta de datos en los expedientes estudiados y por tanto los resultados obtenidos pudieran arrojar diferencias significativas si se analizara una población mayor. Por otro lado, la presencia de la infección en conjunto con el uso de antibióticos de amplio espectro diferentes a vancomicina pudo haber alterado el curso clínico de la enfermedad y con ello las características observadas.

En resumen, en este estudio observamos que la mayoría de los casos de infección por MRSA SV y TV se asocian a la presencia de comorbilidades, terapia invasora, estancia hospitalaria prolongada y presencia de bacteriemia<sup>16</sup>. Los pacientes incluidos no mostraron diferencias significativas entre el curso clínico entre una cepa tolerante a vancomicina en comparación a una sensible. Sin embargo, se necesitan estudios con cohortes más grandes y seguimientos más prolongados, que validen los resultados encontrados.

#### **14. CONCLUSIONES**

Este estudio no muestra diferencias en la clínica y la mortalidad entre un grupo y otro. Aunque en la literatura no se confirma este hecho se necesitan más estudios que apoyen nuestros hallazgos.

#### **15. CRONOGRAMA**

- Búsqueda de bibliografía: enero - mayo 2014.
- Elaboración de antecedentes y marco teórico: marzo 2013 – mayo 2013.
- Finalización del protocolo: Junio 2014.
- Recolección de datos: Octubre 2012 – Octubre 2013.
- Análisis de datos: Noviembre 2013 - Junio 2014.
- Finalización de tesis y envío a publicación: Junio 2014.

## 16. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Schwaber, M. J. *et al.* Clinical implications of varying degrees of vancomycin susceptibility in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Emerg. Infect. Dis.***9**, 657–664 (2003).
2. Hiramatsu, K. Reviews Vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus* : a new model of antibiotic. *Lancet***Vol 1**, 147–155 (2001).
3. Aguilar, L. Heterorresistencia y tolerancia a glucopéptidos en aislados grampositivos en el hospital : ¿ fenómenos “ invisibles ” para el clínico con posible traducción clínica ? **22**, 173–179 (2009).
4. Lin, J. Paper 54 Disc The VISA / GISA problem : therapeutic implications. *Clin Microbiol Infect***7**, 8–15 (2001).
5. Biomed, R. *Staphylococcus aureus*: la reemergencia de un patógeno. *Rev Biomed***17**, 287–305 (2006).
6. Velázquez-meza, M. E., C, M. & Me, V. Surgimiento y diseminación de *Staphylococcus aureus* meticilinorresistente. *Salud Publica Mex.***47**, 381–387 (2005).
7. Hanaki, H., Daum, R. S., Labischinski, H. & Hiramatsu, K. Activated cell-wall synthesis is associated with vancomycin resistance in methicillin-resistant. *J. Antimicrob. Chemother.***42**, 199–209 (1998).
8. Vriens, M. *et al.* Costs associated with a strict policy to eradicate methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in a Dutch University Medical Center: a 10-year survey. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.***21**, 782–6 (2002).
9. Andrés, C., Omar, R., Rodríguez, C. A. & Vesga, O. *Staphylococcus aureus* resistente a vancomicina. *Biomédica***25**, 575–587 (2005).
10. Dhawan, B., Gadepalli, R., Rao, C., Kapil, A. & Sreenivas, V. Decreased susceptibility to vancomycin in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: a 5 year study in an Indian tertiary hospital. *J. Med. Microbiol.***59**, 375–6 (2010).

11. Kali, A. *et al.* Changing Trends in Resistance Pattern of Methicillin Resistant Staphylococcus aureus. *J. Clin. Diagn. Res.***7**, 1979–82 (2013).
12. Castillo, J. S. *et al.* Mortality among critically ill patients with bacteremia : a multicenter cohort study in Colombia Study setting. *Rev Panm Salud Publica***32**, 343–351 (2012).
13. Tan, G. H., Tan, T. H., Goh, D. Y. & Yap, H. K. Risk factors for predicting mortality in a paediatric intensive care unit. *Ann. Acad. Med. Singapore***27**, 813–8 (1998).
14. Gupta, M. a *et al.* Validation of “Signs of Inflammation in Children that Kill” (SICK) score for immediate non-invasive assessment of severity of illness. *Ital. J. Pediatr.***36**, 35 (2010).
15. Martínez, L. M. Muerte bacteriana y heterorresistencia a los antimicrobianos. *Enferm Infecc Mircobiol Clin* 481–484 at [http://apps.elsevier.es/watermark/ctl\\_servlet?\\_f=10&pident\\_articulo=90154867&pident\\_usuario=0&pcontactid=&pident\\_revista=28&ty=76&accion=L&origen=zonadelectura&web=zl.elsevier.es&lan=es&fichero=28v26n08a90154867pdf001.pdf](http://apps.elsevier.es/watermark/ctl_servlet?_f=10&pident_articulo=90154867&pident_usuario=0&pcontactid=&pident_revista=28&ty=76&accion=L&origen=zonadelectura&web=zl.elsevier.es&lan=es&fichero=28v26n08a90154867pdf001.pdf)
16. Van Hal, S. J., Jones, M., Gosbell, I. B. & Paterson, D. L. Vancomycin Heteroresistance is Associated with Reduced Mortality in ST239 Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus Blood Stream Infections. *PLoS One***6**, (2011).
17. Pozzi, C. *et al.* Methicillin resistance alters the biofilm phenotype and attenuates virulence in staphylococcus aureus device-associated infections. *PLoS Pathog.***8**, (2012).
18. Neoh, H. *et al.* Impact of reduced vancomycin susceptibility on the therapeutic outcome of MRSA bloodstream infections. *Ann. Clin. Microbiol. Antimicrob.***6**, 13 (2007).

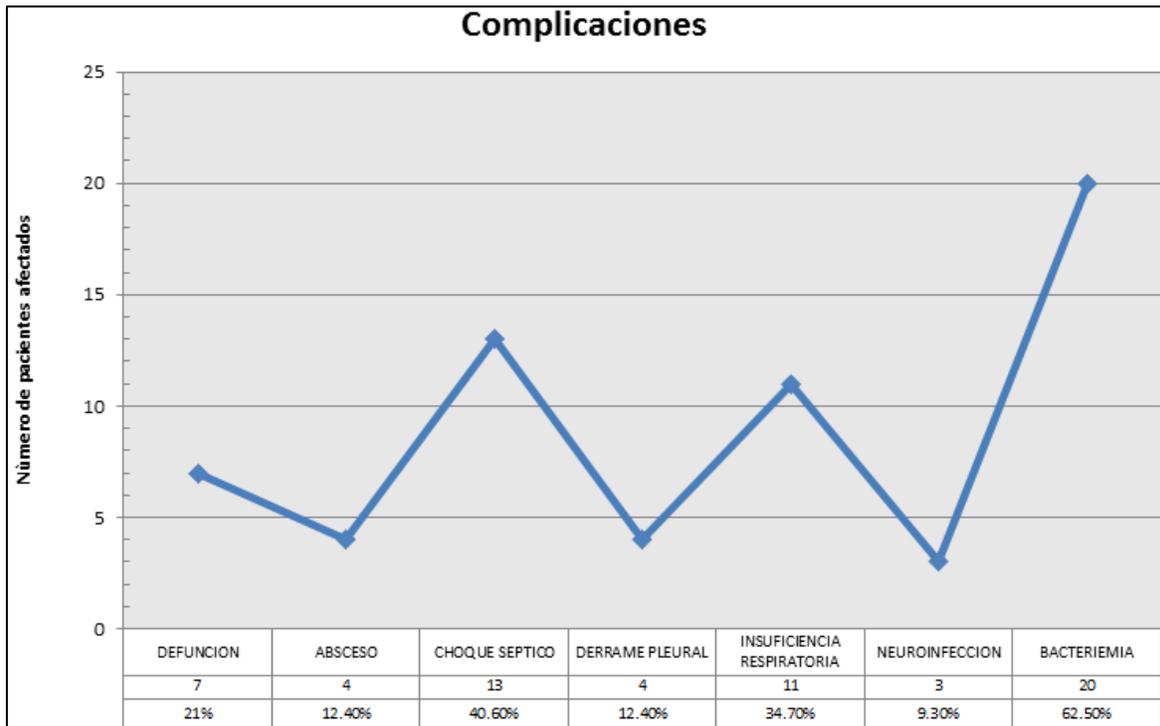
## 17. LIMITACIONES DEL ESTUDIO

Falta de información en el expediente.

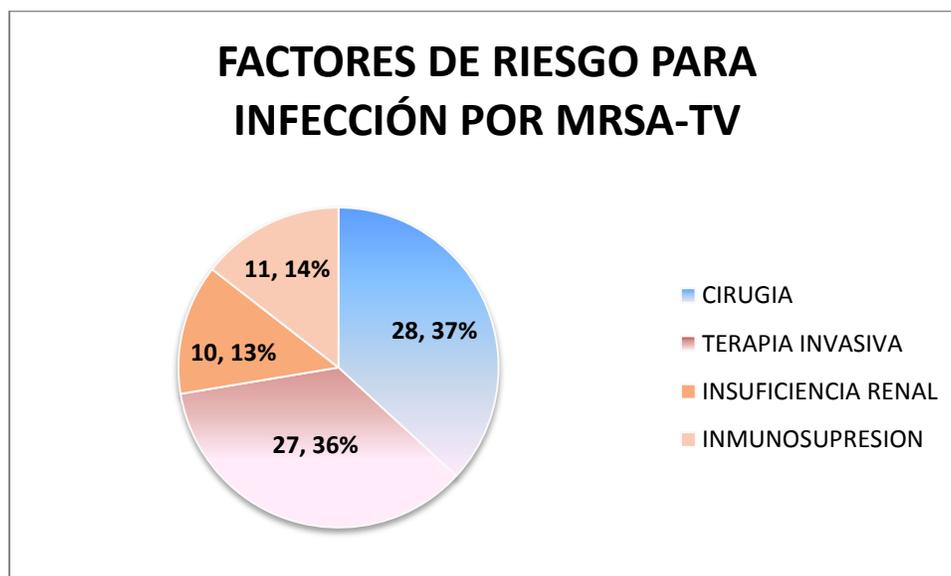
Falta de cultivos positivos reportados en el expediente.

Inexistencia de una escala de medición de gravedad y mortalidad fuera de la unidad de cuidados intensivos.

## 18. ANEXOS



\* En esta tabla se muestra de los 32 pacientes evaluados el porcentaje y número de pacientes que presentaron complicaciones.



En la mayoría de los casos, de los 32 casos analizados, se encontró la presencia de comorbilidades como terapia invasiva (catéter venoso central, válvula de derivación ventrículo-peritoneal, gastrostomía, catéter de diálisis peritoneal, intubación orotraqueal, sonda pleural o silo, cirugía (la mayoría contaban con al menos un antecedente quirúrgico previo a la infección, inmunosupresión, o insuficiencia renal).