

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA  
FACULTAD CIENCIAS MÉDICAS  
ESCUELA DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

**INFECCIONES POR STAPHYLOCOCCUS AUREUS METICILINO RESISTENTE Y  
SENSIBLE ADQUIRIDOS EN LA COMUNIDAD Y ADQUIRIDOS EN EL HOSPITAL**

PAULYS MARILÚ GÓMEZ SAC

Tesis  
Presentada ante las autoridades de la  
Escuela de Estudios de Postgrado de la  
Facultad de Ciencias Médicas  
Maestría en Ciencias Médicas con Especialidad en  
Pediatría  
Para obtener el grado de  
Maestra en Ciencias Médicas con Especialidad en  
Pediatría  
Enero 2017



ESCUELA DE  
ESTUDIOS DE  
POSTGRADO

# Facultad de Ciencias Médicas Universidad de San Carlos de Guatemala

PME.OL036.2017

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA

LA FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS

ESCUELA DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

HACE CONSTAR QUE:

El (la) Doctor(a): Paulys Marilú Gómez Sac

Carné Universitario No.: 200614228

Ha presentado, para su EXAMEN PÚBLICO DE TESIS, previo a otorgar el grado de Maestro(a) en Ciencias Médicas con Especialidad en **Pediatría**, el trabajo de tesis **INFECCIONES POR STAPHYLOCOCCUS AUREUS METICILINO RESISTENTE Y SENSIBLE ADQUIRIDOS EN LA COMUNIDAD Y ADQUIRIDOS EN EL HOSPITAL**

Que fue asesorado: Dr. Carlos Enrique Sánchez Rodas MSc.

Y revisado por: Dr. Julio Werner Juárez Lorenzana.

Quienes lo avalan y han firmado conformes, por lo que se emite, la ORDEN DE IMPRESIÓN para **enero 2017**.

Guatemala, 12 de septiembre de 2016

  
Dr. Carlos Humberto Vargas Reyes MSc.  
Director  
Escuela de Estudios de Postgrado

  
Dr. Luis Alfredo Ruiz Cruz MSc.  
Coordinador General  
Programa de Maestrías y Especialidades

/mdvs

2ª Avenida 12-40, Zona 1, Guatemala, Guatemala  
Tels. 2251-5400 / 2251-5409  
Correo Electrónico: especialidadesfacmed@gmail.com

Guatemala, 01 de Junio de 2016

Doctor  
Edgar Rolando Berganza Bocaletti MSc  
DOCENTE RESPONSABLE  
**Maestría en Ciencias Médicas con Especialidad  
en Pediatría**  
Hospital Roosevelt  
Presente

Estimado Dr. Berganza:

Por este medio informo que he **ASESORADO** a fondo el informe final de graduación que presenta la Doctora **Paulys Marilú Gómez Sac Carne 200614228**, de la carrera Maestría en Ciencias Médicas con Especialidad en Pediatría, el cual se titula: **"INFECCIONES POR STAPHYLOCOCCUS AUREUS METICILINO RESISTENTE Y SENSIBLE ADQUIRIDOS EN LA COMUNIDAD Y ADQUIRIDOS EN EL HOSPITAL"**.

Luego de la asesoría, hago constar que la Dra. **Paulys Marilú Gómez Sac**, ha incluido las sugerencias dadas para el enriquecimiento del trabajo. Por lo anterior emito el dictamen positivo sobre dicho trabajo y confirmo está listo para pasar a revisión de la Unidad de Tesis de la Escuela de Postgrado de la Facultad de Ciencias Médicas.

Atentamente,

  
Dr. Julio Werner Juárez Lorenzana  
**Asesor de Tesis**

Guatemala, 01 de Junio de 2016

Doctor  
Edgar Rolando Berganza Bocaletti MSc  
DOCENTE RESPONSABLE  
**Maestría en Ciencias Médicas con Especialidad  
en Pediatría**  
Hospital Roosevelt  
Presente

Estimado Dr. Berganza:

Por este medio informo que he **REVISADO** a fondo el informe final de graduación que presenta la Doctora **Paulys Marilú Gómez Sac Carne 200614228, de la carrera** Maestría en Ciencias Médicas con Especialidad en Pediatría, el cual se titula: **"INFECCIONES POR STAPHYLOCOCCUS AUREUS METICILINO RESISTENTE Y SENSIBLE ADQUIRIDOS EN LA COMUNIDAD Y ADQUIRIDOS EN EL HOSPITAL"**.

Luego de la revisión, hago constar que la Dra. **Paulys Marilú Gómez Sac**, ha incluido las sugerencias dadas para el enriquecimiento del trabajo. Por lo anterior emito el dictamen positivo sobre dicho trabajo y confirmo está listo para pasar a revisión de la Unidad de Tesis de la Escuela de Postgrado de la Facultad de Ciencias Médicas.

Atentamente,

  
Dr. Carlos Enrique Sánchez Rodas MSc.  
**Revisor de Tesis**

## **AGRADECIMIENTO**

A Dios por iluminar mi camino y hacer que todo sea posible, quien me ha llenado de su espíritu en sabiduría, en inteligencia, en conocimiento y en todo arte.

A mis padres por brindarme todo el apoyo desde el inicio hasta el final siempre dándome palabras de ánimo recordándome que fui predestinada para cosas grandes.

Al Doctor Julio Juárez maestro y ejemplo a seguir, quien me brindó su apoyo total y a los doctores Edgar Berganza y Carlos Sánchez quienes me brindaron sus conocimientos y guiaron mis pasos durante la elaboración de este trabajo.

A mis compañeros residentes quienes siempre fueron un apoyo, una segunda familia, con los que disfruté cada momento de nuestra formación como médicos pediatras.

Al Hospital Roosevelt por ser la casa donde aprendí a ser médico Pediatra, a tomar decisiones que pueden salvar la vida de aquel que empieza a vivir.

## INDICE DE CONTENIDOS

	PÀGINA
RESUMEN	i
I. INTRODUCCIÓN	1
II. ANTECEDENTES	3
III. OBJETIVOS	18
IV. MATERIALES Y METODOS	20
V. RESULTADOS	34
VI. DISCUSION Y ANALISIS	43
VII. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS	46
VIII. ANEXOS	51

## ÍNDICE DE TABLAS

	PAGINA
TABLA 1	06
TABLA 2	07
TABLA 3	22
TABLA 4	34
TABLA 5	35
TABLA 6	37
TABLA 7	38
TABLA 8	39

## ÍNDICE DE GRÁFICAS

	PAGINA
GRAFICA 1	35
GRÁFICA 2	36
GRÁFICA 3	37
GRÁFICA 4	38
GRÁFICA 5	39
GRÁFICA 6	40
GRÁFICA 7	41
GRÁFICA 8	41
GRÁFICA 9	42
GRÁFICA 10	42

## RESUMEN

*Staphylococcus aureus*, reconocido desde hace tiempo como un microorganismo ambiental de carácter ubicuo, es una bacteria responsable de una variedad de infecciones que van desde leve a moderado, como infecciones de la piel y tejidos blandos; a grave, como bacteremia y neumonía que representan alta morbimortalidad.<sup>(1)</sup> *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (MRSA) es una causa importante y creciente de infecciones en el contexto hospitalario y, más recientemente en la comunidad, tanto en el ámbito global como en América Latina. Los Centros para el Control de Enfermedades (CDC) informan que las infecciones por MRSA representan en la actualidad el 63% de las infecciones por estafilococos en los EE.UU., en comparación con 2% en 1974 y 22% en 1995. En la base de datos de vigilancia, en la que se recolectaron datos de 33 centros en 11 países latinoamericanos (Argentina, Brasil, Chile, Colombia, Guatemala, Honduras, Jamaica, México, Panamá, Puerto Rico y Venezuela), la prevalencia general de SARM (incluso de cepas de MRSA-AC y MRSA-AH) entre las cepas de *S. aureus* fue de 48,3% entre 2004 y 2007. <sup>(23)</sup>

**Objetivo:** Determinar factores de riesgo asociados a las infecciones por *Staphylococcus aureus* meticilino resistente y sensibles adquiridas en la comunidad y adquiridas en el hospital

**Métodos y procedimientos:** Estudio analítico de casos y controles de las infecciones por *S. aureus* meticilino resistente adquirido en la comunidad y adquirido en el hospital, en niños de 6 meses a 12 años que consultan a la emergencia de pediatría del Hospital Roosevelt y niños hospitalizados del mismo rango de edad en servicios internos del departamento de pediatría con cultivo positivo para *staphylococcus aureus* de sitios específicos: sangre, líquido cefalorraquídeo, hueso, secreción de piel, aspirado orotraqueal, líquido peritoneal, en el periodo comprendido de enero a diciembre del año 2014. Se utilizaron métodos bioquímicos, cultivos utilizando tecnología colorimétrica con sistema Bact/ALERT y sensibilidad antibiótica a través de difusión cualitativa para conocer la concentración inhibitoria para cada antibiótico.

**Resultados:** En el presente estudio se documentaron 56 pacientes con cultivos positivos para *Staphylococcus Aureus* de los cuales 18% correspondieron a cepas meticilino resistentes y 82% a cepas meticilino sensibles. De las cepas SAMR (18%) se identificaron 9 casos que equivale al 90% de las cepas SAMR-AH, y se identificó 1 caso SAMR-AC que corresponde al 10% de las cepas resistentes, cumpliendo la definición de SAMR-AC descrita en la metodología de este estudio. No se encontró diferencia significativa entre sexo y rango de edad, destacando que durante el tiempo de estudio en el mes de julio incrementó los casos y se obtuvo la única cepa SAMR-AC en hemocultivo. De las variables tomadas en cuenta como factores de riesgo para infecciones por *Staphylococcus Aureus* con cepas SAMR-AH/ AC, SAMS- AH/AC; se determinó a través del método estadístico OR que ser enfermo renal crónico incrementa el riesgo 3.5 veces más de tener infección por *S. aureus* y al sufrir desnutrición proteico calórica aumenta 5.6 veces más que aquel paciente con estado nutricional normal. Se identificó que la mortalidad en el grupo de estudio con cultivo positivo para SAMS-AC fue 5.3% y SAMR-AH del 1.7% para un total de 4 fallecidos con porcentaje del 7% de la población total. En este estudio no se evidenció la presencia significativa de cepas de SAMR-AC, ya que en la población estudiada se obtuvo un cultivo en sangre positivo con características SAMR-AC, sin antecedente de hospitalización previa o el uso de antimicrobianos, con patrón de resistencia a trimetropim sulfametoxazol, clindamicina, oxacilina, con un porcentaje de 1.7%.

El tamaño de la muestra se limitó a obtener resultados significativos en cuanto a frecuencia de SAMR- AC , ya que en nuestra población es un problema el estudiar el papel de la Leucocidina de Panto Valentine como factor de virulencia de infecciones SAMR- AC.

Palabras Clave: SARMS, SARM –AC, SARM- AH, epidemiología, resistencia.

## I. INTRODUCCION

La epidemiología de las infecciones estafilocócicas comunitarias en pediatría ha cambiado en la última década desde el apareamiento de una nueva cepa, staphylococcus aureus meticilino resistente (SAMR). Hasta hace poco considerado patógeno principalmente nosocomial (SAMR – AH), hoy cobra real importancia como patógeno comunitario ( SAMR-AC) . Hacia 1940 se inició el uso clínico de la penicilina, siendo el 95% de las cepas sensibles a la misma, a comienzos de la década del 50 esta sensibilidad se había reducido en 50%, a causa de la síntesis de beta-lactamasas como mecanismo productor de resistencia antibiótica. Con el fin de contrarrestar el efecto de estas enzimas, hacia 1960 aparece la meticilina. A tan sólo un año de su utilización se comunican las primeras cepas multirresistentes asociadas a factores de riesgo: ingreso a sala de cuidados intensivos, procedimientos invasivos como intervenciones quirúrgicas, diálisis peritoneal, o presencia de catéteres vasculares o urinarios. (2)

Los primeros casos documentados de infecciones se produjeron entre los aborígenes australianos y los americanos nativos en Canadá en los años 90. En Uruguay, el sistema de salud reporto en el año 2002 , 3836 nuevos casos de infecciones de MRSA - AC.

En Guatemala no existen estudios previos de caracterización genotípica de cepas MRSA sin embargo por su patrón de resistencia bacteriana, sin antecedentes de hospitalizaciones previas 6 meses antes de una infección documentada por cultivo positivo , tratamientos quirúrgicos o el uso de dispositivos invasivos se puede establecer si la cepa resistente es de origen nosocomial o comunitario. A falta de estudios de genotipo de la toxina LPV, se toman criterios de inclusión y se aplican en un grupo de pacientes pediátricos que consultaron a la emergencia o ingresaron a un servicio del departamento de pediatría del Hospital Roosevelt entre las edades de 6 meses y 12 años en el periodo de 12 meses, enero - diciembre del 2014, con el objetivo de determinar factores de riesgo asociado a infecciones por S. aureus meticilino resistente y sensible adquirido en la comunidad o en ambiente hospitalario, además determinar la asociación de patologías subyacente que presentan mayor susceptibilidad a este tipo de infecciones determinando la mortalidad según patrón de resistencia en el grupo de estudio.

Se planteó un estudio analítico de casos y controles donde se obtuvo una muestra de 56 casos de infecciones por S. aureus , de los cuales se determinaron por patrón antimicrobiano que el 82% de cepas sensibles y 18% de cepas resistentes a meticilina.

Para determinar la significancia estadística se realiza un análisis multivariado de las patologías subyacentes que predisponen a diversas infecciones por *S. aureus*, se aplica el método estadístico OR donde se concluye que tener enfermedad renal crónica o presentar desnutrición proteico – calórica es mayor riesgo de presentar infecciones por *S. Aureus*.

El Hospital Roosevelt siendo un centro de referencia para patologías de alta complejidad, con servicios médicos-quirúrgicos y de trauma, así como materno infantil, se documenta un número importante de bacteriemias, cerca de 300 cada año, producidas por MRSA, en más del 50% de los casos, sin embargo al no contar con estudios de genotipo (LPV ) para determinar el origen de la cepa desde el momento de detectar la infección, es un limitante importante para ver el comportamiento epidemiológico de este microorganismo en cepas comunitarias y hospitalarias.

## II. ANTECEDENTES

### GENERALIDADES:

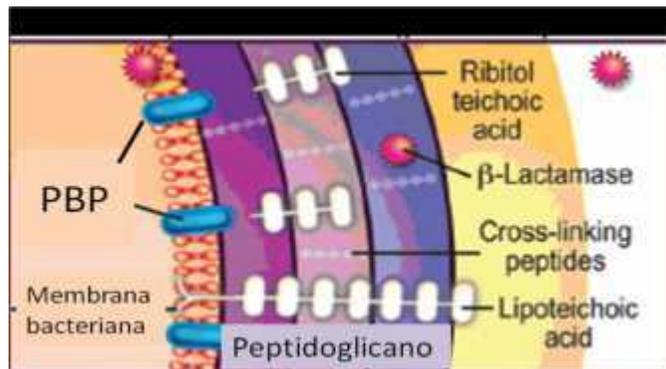
*Staphylococcus Aureus*, reconocido desde hace tiempo como un microorganismo ambiental de carácter ubicuo, es una causa comprobada de infección local y sistémica. Se detecta en las pruebas de laboratorio por ser un microorganismo coagulasa, catalasa positiva, fermentador de manitol y por el clásico aspecto de racimo de uvas en la tinción de gram. Es característica la pigmentación dorada de las colonias (*aureus*, en latín oro), debido a la producción de carotinoides durante su crecimiento (Figura 1)<sup>(1)</sup>. Crece bien en medios no selectivos, tolera altas concentraciones de cloruro de Sodio, Estas características permiten diferenciarle de otras especies de *Staphylococcus*. Su género agrupa 42 especies, de las cuales alrededor de la mitad se encuentran en el ser humano. Sólo unos pocos son patógenos en ausencia de circunstancias predisponentes por parte del huésped, como inmunosupresión o presencia de un cuerpo extraño, siendo *S. aureus* la especie más importante de todo el género en patología infecciosa. <sup>(2)</sup>. Es una de las bacterias que con más frecuencia causa infecciones en todas las edades. En niños, la tasa de infección por este patógeno es aproximadamente de 30 casos por cada 100.000 habitantes. Coloniza la piel y/o fosas nasales de las personas sanas y produce una amplia gama de infecciones, desde las más leves como las infecciones superficiales de piel y tejidos blandos, hasta las más graves como neumonía o sepsis.<sup>(3)</sup>.

**Figura 1.** Colonias de *S. aureus*



*S. aureus* es un patógeno con gran capacidad de adquirir diferentes mecanismos de resistencia a antibióticos, como se ha puesto de manifiesto a lo largo de la historia. En 1942, sólo un año después de la introducción de la penicilina en la práctica médica, Rammel kamp, comunica las primeras resistencias de *S. aureus* a esta prometedora droga(4).Este microorganismo había desarrollado la capacidad de producir -lactamasas, que descomponen el anillo -lactámico de la penicilina e impiden su unión con las proteínas de unión a la penicilina (PBP). Las PBPs son enzimas localizadas en la membrana bacteriana que están implicadas en la síntesis del peptidoglicano de la pared celular (figura 2).

**Figura 2.** Proteínas de unión a la penicilina y estructura de la pared de *S. aureus*



Modificado de Gordon R. ClinInfectDis 2008

## HISTORIA Y EMERGENCIA DE STAPHYLOCOCCUS AUREUS METILCILINO RESISTENTES

El primer reporte que describe la incidencia y la distribución de infecciones invasivas por SARM en Estados Unidos estimó que aproximadamente 94.360 personas desarrollaron una infección severa. El 85% de todas las infecciones invasivas por SARM se asociaron con el cuidado de la salud, dos tercios se produjeron fuera del hospital y el 14% de todas las infecciones se presentaron en personas sin factores de riesgo evidentes (5). Tradicionalmente, SARM se consideraba un microorganismo relacionado con infecciones asociadas al cuidado de la salud. Sin embargo, desde hace muy pocos años emerge como causa importante de infecciones en la comunidad. Este cambio epidemiológico de diferenciar los aislamientos en dos grandes grupos: los asociados al cuidado de la salud (SARM-AH) y los asociados a la comunidad en origen o adquiridos en la comunidad en términos de exposición (SARMAC). El aumento de infecciones por Staphylococcus aureus resistente a

meticilina (SARM) constituye un problema de salud pública y se asocia con mayor morbilidad, mortalidad, días de hospitalización y costo (6).

En Estados Unidos de América, Japón y algunas regiones de Europa y de Latinoamérica hasta un 40% de los aislamientos por *S. aureus* son resistentes a meticilina<sup>2</sup>. En áreas de los Estados Unidos la mayor parte los aislamientos de SARM son adquiridos en la comunidad (SARM-AC), mientras que en Latinoamérica esta proporción varía entre 20 a 70%. (7)

## STAPHYLOCOCCUS AUREUS RESISTENTE A METICILINA EN AMÉRICA LATINA

El SARM se ha convertido en un patógeno hospitalario endémico en numerosos países. Los Centros para el Control de Enfermedades (CDC, por sus siglas en inglés) informan que las infecciones por SARM representan ahora el 63% de las infecciones por estafilococos en los EE.UU., en comparación con 2% en 1974 y 22% en 1995. En la base de datos de vigilancia de la susceptibilidad a tigeiclina (T.E.S.T.), en la que se recolectaron datos de 33 centros en 11 países latinoamericanos (Argentina, Brasil, Chile, Colombia, Guatemala, Honduras, Jamaica, México, Panamá, Puerto Rico y Venezuela), la prevalencia general de SARM (incluso de cepas de SARM-AC y SARM-AH) entre las cepas de *S. aureus* fue de 48,3% entre 2004 y 2007. El programa de vigilancia de susceptibilidad antimicrobiana SENTRY en América Latina reveló infecciones estafilocócicas en los centros médicos de 33,8% en 1997 a 40,2% en 2006, aunque estos datos están altamente ponderados hacia países específicos; 41% de las cepas de SARM recolectadas provenían de Brasil. Otros estudios informan sobre la prevalencia de SARM hospitalario en los países latinoamericanos, indicando diferencias en el patrón de resistencia en toda la región (Tabla 1). En un estudio reciente, la prevalencia de SARM entre las cepas de *S. aureus* en hospitales de tercer nivel de Colombia, Ecuador, Perú y Venezuela fue de 45%, 28%, 62% y 26%, respectivamente.

La hospitalización, residencia en instituciones de cuidado crónico, intervenciones quirúrgicas, hemodiálisis y el contacto con una persona que tenga infección por SARM son factores de riesgo conocidos para la exposición a SARM. Las infecciones por SARM fueron las primeras que se reportaron en hospitales con altos niveles de uso de oxacilina o meticilina y SARM hospitalario ahora tiende a ser multirresistente. La infección por SARM adquirida en ámbitos hospitalarios se define generalmente como aquella infección causada por SARM que se manifiesta después de 48 horas de exposición al medio hospitalario<sup>16</sup>, aunque la designación precisa de una cepa patógena sólo es posible mediante pruebas diagnósticas.

Tabla 1  
Prevalencia de SAMR-AH en países latinoamericanos

Tabla 1. Prevalencia de <i>Staphylococcus aureus</i> resistente a meticilina adquirida en ambientes hospitalarios en países latinoamericanos			
País	Prevalencia de SARM en cepas aisladas de <i>S. aureus</i> nosocomial (%)		
	Estudios internacionales		Estudios regionales
	OPS 2004 <sup>22</sup>	PAAID 2006 <sup>23</sup>	
Argentina	42% (n = 5.851)	51%	2005: 57% (n = 235) <sup>24</sup>
Bolivia	36% (n = 1.167)	55%	
Brasil		54%	1997-1999: 93% (neonatos) <sup>25</sup> 2000-2001: 39.20% <sup>26</sup> 2003: 64,7% (todas las unidades), 86,1% (ICU) <sup>27</sup> 2003: 64% <sup>28</sup>
Chile	80% (n = 246)	29%	2004-2005: 53-58% <sup>29</sup> 2006: 33% <sup>30</sup>
Colombia	47% (n = 4.214)		2001: 38% 2002: 46% 2003: 45% 2004: 45% 2005: 38% 2006: 34% <sup>31</sup>
Costa Rica	58% (n = 674)		
Cuba	6% (n = 80)		
Ecuador	25% (n = 1.363)	25%	
Guatemala	64% (n = 1.483)		
Honduras	12% (n = 393)		
México	52% (n = 497)	32%	2008: Estudio TEST, prevalencia de SARM: 48% <sup>32</sup>
Nicaragua	20% (n = 296)		
Panamá		28%	
Paraguay	44% (n = 980)	30%	
Perú	80% (n = 1.407)		2002: 85% <sup>33</sup> 2003-2007: 73,5% <sup>34</sup>
Uruguay	59% (n = 1.431)	24%	
Venezuela	25% (n = 2.114)	27%	2005: 36,4% <sup>35</sup>

OPS: Organización Panamericana de la Salud; PAAID: Pan-American Association of Infectious Diseases.

El primer informe de SARM adquirido en ámbitos de la comunidad en América Latina fue proveniente de un hospital en Uruguay en 2001. Galiana y cols reportaron infecciones en cuatro niños sin factores de riesgo tradicionales de infección intrahospitalaria por SARM. Ribeiro y cols, también brindaron un primer informe de SARM-AC, en el que describían tres cepas aisladas en pacientes con artritis séptica o infecciones en la piel o en tejidos blandos entre 2002 y 2003. Un informe sobre un brote epidémico importante por SARM-AC en

Montevideo, Uruguay, sugiere que SARM- AC es un problema creciente en América Latina. Entre enero de 2002 y octubre de 2003, más de 1.000 pacientes de una cárcel y de la comunidad se vieron afectados por esta epidemia, que tuvo como saldo 12 muertes. Asimismo, la cantidad de casos aumentó significativamente en el período siguiente de 22 meses. Las infecciones de piel y tejidos blandos fueron las más comunes, representando 65% de los casos, pero también se reportaron casos graves de neumonía, con un saldo de cuatro muertes. Desde entonces, SARM se considera una causa de infecciones adquiridas en la comunidad en toda América Latina, aunque los datos publicados se limitan sólo a unos pocos países y unos pocos lugares dentro de esos países (Tabla 2). La proporción de infecciones de SARM causadas por clones de SARM-AC difiere en la región. En un estudio reciente, se descubrió que 74% de las cepas de SARM en Ecuador eran causadas por clones con características genotípicas de SARM-AC, mientras que no se observó la presencia de SARM-AC en las cepas de Perú<sup>36</sup>. La vigilancia de infecciones por SARM en la comunidad, ya sean invasoras o de piel y/o tejidos blandos, es importante no sólo a nivel de hospitales de derivación, sino también en hospitales comunitarios pequeños y en clínicas para pacientes ambulatorios.

Tabla 2  
Prevalencia de SAMR-AC en países latinoamericanos

Tabla 2. Prevalencia de <i>Staphylococcus aureus</i> resistente a meticilina adquirido en la comunidad en países latinoamericanos				
País	Año del estudio	Prevalencia*	Naturaleza de la infección (si se describió)	Ref.
Perú	2002	27%		33
Colombia	2006		2 casos ocasionados por cepas de SARM-AC	40
	2001–2006	Aumento de 1% a 5,4%		31
Venezuela	2005	12,4%		35
	2002–2003	16,7%	IFTB	41
Chile	2006–2007	N/A	5 casos: 4 con IFTB 1 con IFTB y neumonía	42
Argentina	2005	13% (adultos) 33% (pediátricos)	IFTB (90%) Hueso y articulaciones (5%) Tracto respiratorio (5%)	24
	2005–2006	N/A	Bacteriemia (4/33 todos los pacientes menores de 12 años) IFTB (todos los pacientes mayores de 12 años)	43
	2006–2007	62% (pediátricos)	IFTB (62%) Infecciones invasoras (38%)	44

\*Prevalencia de SARM adquirido en la comunidad en cepas aisladas de *S. aureus*. IFTB: infección de piel y tejidos blandos.

## HISTORIA DE STAPHYLOCOCCUS AUREUS MR EN GUATEMALA

En la revisión publicada de la epidemiología de MRSA en América Latina, se enfatiza la importancia de obtener información exacta referente a la vigilancia de la resistencia antimicrobiana, incluyendo los resultados de las pruebas para determinar la susceptibilidad del microorganismo a los antibióticos, y utilizarla como una herramienta para asistir el control y el manejo de las infecciones causadas por SARM.

En el Hospital Roosevelt, los datos obtenidos, nos muestran una alta prevalencia de SAMR en particular en infecciones adquiridas a nivel hospitalario. Los datos no permiten establecer la probable prevalencia de SAMRS, a nivel comunitario. En un estudio Laínez, Gordillo y Mejía, demostraron una tasa de 11% de SAMR en pacientes con infecciones leves y moderadas de tejidos blandos. (8)

Siendo el Hospital Roosevelt, un centro de referencia para patologías de alta complejidad, con servicios médico-quirúrgicos y de trauma, así como materno- infantil, se documentan un número importante de bacteriemias, acerca de 300 cada año, producidas por SARM, en más del 50% de los casos. El tratamiento empírico inicial en casos graves tipo hospitalario, para infecciones en donde se sospecha SAMR, se inicia generalmente con vancomicina y se utiliza de manera más limitada en estos casos Trimetropim sulfametoxazole endovenoso o Linezolid.

## PATOGÉNESIS DE STAPHYLOCOCCUS AUREUS:

La patogenia de las infecciones producidas por Staphylococcus aureus es un fenómeno complejo debido a que está extremadamente bien equipado con factores de virulencia. (factor de agregación, proteínas de unión a fibrinógeno, polisacárido de adhesión intracelular, cápsula polisacárida, proteína A, leucocidina de Pantón Valentine, proteasas, lipasas...) que intervienen en la colonización del huésped y en la producción de enfermedad. Por ejemplo, la leucocidina de Pantón Valentine (LPV), es una toxina con dos componentes denominados proteínas S y F y su capacidad leucocitolítica, hemolítica y dermonecrótica dependerá de la combinación de tales proteínas. La LPV puede inducir la liberación de enzimas inflamatorios y citocinas en PMN y también puede producir apoptosis de PMN y necrosis en altas concentraciones.

Para una adecuada supervivencia e invasión del huésped, todo este sistema complejo de factores de virulencia tiene que estar coordinado por un sistema de comunicación célula-célula que se conoce con el nombre de quorum sensing (QS). El QS está mediado por pequeñas proteínas producidas por las bacterias que se denominan autoinductores y que, dependiendo de factores ambientales, pueden activar un gran número de genes incluyendo factores de virulencia. El sistema de QS más estudiado en *Staphylococcus aureus* se denomina regulador de genes accesorios. (9,10)

### RESISTENCIA A LOS B-LACTÁMICOS:

La resistencia de *Staphylococcus aureus* a los antimicrobianos b- lactámicos es un problema clínico importante, en la actualidad se efectúa la distinción entre tres diferentes tipos de resistencia:

- a. Resistencia mediada por B- lactamasas
- b. Resistencia intrínseca
- c. Tolerancia a la destrucción por los antibióticos b- lactámicos.

Entre 1960 y 1964, se produjeron varios antibióticos semisintéticos resistentes a la penicilinas: meticilina y oxacilina, entre otros. Los antibióticos oxacilina y cloxacilina resolvieron el problema de la resistencia en forma temporal, ya que la resistencia de *Staphylococcus aureus* a los antibióticos B- lactámicos es un problema terapéutico importante, debido a que estas bacterias poseen una gran variedad de mecanismos de resistencia a los antibióticos.

La resistencia a la meticilina indica también resistencia a todas las penicilinas y cefalosporinas, siendo responsable esta resistencia el Gen Mec, el cual codifica la proteína fijadora de penicilina (11).

Las infecciones por *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina SARM, han experimentado importantes cambios en los últimos 5 años que condicionan la elección del tratamiento antibiótico a) incremento de su frecuencia en el hospital y aparición de cepas de SARM adquiridas en la comunidad, sin ninguna relación con las de origen nosocomial y con un comportamiento clínico en cierto modo peculiar; b) progreso en la comprensión de los parámetros de la farmacocinética / farmacodinamia (FC/FD) que rigen la eficacia de los

antimicrobianos, incluyendo el reconocimiento de la importancia que tiene el valor de la concentración mínima inhibitoria (CMI) de vancomicina en el pronóstico de la infección por SARM tratada con glucopeptidos; c) la implementación en los laboratorios de microbiología de técnicas para la identificación rápida de SARM en muestras clínicas; d) clara evidencia de la pérdida de eficacia de vancomicina frente a SARM cuando la CMI es  $> 1\text{mg/ml}$ , y e) la introducción en terapéutica de nuevos antibióticos activos frente a SARM (linezolid, daptomicina, tigeciclina). Ante esta situación, el desarrollo de guías de tratamiento para las infecciones habituales por SARM parece ser necesario para mejorar la eficacia y reducir la mortalidad.

### EPIDEMIOLOGÍA DE LA INFECCIÓN POR STAPHYLOCOCCUS AUREUS RESISTENTE A METICILINA

De acuerdo con los resultados publicados en el último estudio EPINE, correspondiente al año 2007, *Staphylococcus aureus*, con una prevalencia del 10,6% ocupa el segundo lugar en orden de frecuencia entre los microorganismos causales de infección nosocomial en los hospitales españoles, por detrás de *Escherichia coli* (15,4%) y por delante de *Pseudomonas aeruginosa* (10,3%). En España, los primeros casos de infección por SARM se observaron en 1981. Sin embargo, no fue hasta finales de esa misma década cuando los aislamientos empezaron a detectarse en la mayoría de hospitales de tercer nivel. Una serie de estudios transversales, de ámbito nacional, llevados a cabo por el mismo equipo de investigadores en los años 1986, 1991, 1994, 1996, 2002 y 2006 puso de manifiesto el progresivo incremento de la prevalencia de aislados de SARM que, en las sucesivas revisiones pasó de un 1,5%, a un 11,2, 16,6, 17,9, 31,2 y 29,2% respectivamente. Asimismo, un estudio de 8.312 cepas procedentes de infecciones observadas entre 1993 y 2003 en 296 hospitales mostró un incremento de la resistencia desde el 22 % en 1993 al 41% en el 2003.

Entre 1989 y 1991 se describió el primer brote de SARM de origen comunitario en población aborigen australiana que no había tenido ningún contacto con centros de salud ni tenía otros factores de riesgo conocidos. Se trata fundamentalmente de infecciones de piel y tejidos blandos, en forma de celulitis, forúnculos o abscesos, a menudo recurrentes en el mismo paciente o en el entorno familiar. Se han descrito casos de fascitis necrosante, piomiositis,

tromboflebitis séptica de extremidades y bacteriemia con metástasis sépticas (artritis, osteomielitis, abscesos de pulmón). Una forma particularmente grave es la neumonía necrosante rápidamente progresiva, que puede cursar con coagulación intravascular diseminada y hemorragia suprarrenal bilateral.(12,13)

Los aislados de SARM comunitario poseen el *SCCmec* de tipo IV y con menor frecuencia de tipo V que contienen el gen *mecA* implicado en la resistencia a meticilina, pero no los genes que codifican mecanismos de resistencia a otros antibióticos como clindamicina, cotrimoxazol, tetraciclinas o rifampicina, que hasta recientemente eran frecuentes en el SARM nosocomial portador del *SCCmec* de tipo II. La mayoría de cepas de SARM comunitario tienen los genes productores de la leucocidina de Pantón-Valentine (PVL) determinante de la necrosis tisular y la formación de abscesos y causante en gran medida de su mayor virulencia. El gen de la PVL no es exclusivo de las cepas de SARM comunitarias. Puede encontrarse en cepas sensibles a meticilina procedentes de la comunidad, pero es muy raro en SARM de origen nosocomial. ( 13, 14)

### BASES DEL TRATAMIENTO DE LA INFECCIÓN POR STAPHYLOCOCCUS AUREUS RESISTENTE A METICILINA

Los avances realizados en el conocimiento de la farmacodinamia de los antibióticos nos han dotado de una herramienta que permite predecir y cuantificar las posibilidades de éxito de las diferentes pautas de tratamiento antibiótico.

Vancomicina se ha considerado, durante muchos años, el antibiótico de elección para el tratamiento de la mayoría, si no todas, las infecciones producidas por SARM. Sin embargo, cuando vancomicina se ha utilizado en el tratamiento de la infección debida a *S. aureus* sensible a meticilina (SASM), la mortalidad atribuible, la duración de la bacteriemia y la frecuencia de las recaídas han sido significativamente superiores a las observadas con el empleo de un betalactámico(15). Los estudios que han comparado vancomicina con un betalactámico (generalmente una penicilinaisoxazólica) corresponden a análisis retrospectivos de series en las que la asignación del tratamiento no se hizo de forma aleatoria. Los estudios que han analizado la relación entre los parámetros de FC/FD de vancomicina y la evolución clínica de la infección o la erradicación de SARM, indican que un valor del cociente entre el área bajo la curva de concentración de antibiótico (ABC) a lo largo de 24 h y la CMI de la cepa causal de la infección (ABC24h/CMI) superior a 400 se asocia

con una mayor probabilidad de curación clínica, pero es necesario llegar a valores de 800 para asegurar la erradicación bacteriológica.

#### STAPHYLOCOCCUS AUREUS CON SUSCEPTIBILIDAD REDUCIDA A VANCOMICINA

Normalmente se utiliza vancomicina y otros glicopéptidos, como teicoplanina, para tratar infecciones causadas por SARM. No obstante, han comenzado a surgir por todo el mundo, incluida América Latina<sup>46</sup>, informes sobre *S. aureus* con susceptibilidad reducida a vancomicina. Los CDC definen a *S. aureus* con susceptibilidad reducida a vancomicina si la concentración inhibitoria mínima (CIM) es igual o mayor a 4 µg/mL (susceptibilidad intermedia de 2 µg/mL, resistencia 16 µg/mL). A pesar de esta definición, informes recientes indican que los pacientes infectados con cepas de SARM con CIM > 1 µg/mL tienen poca respuesta a las dosis de vancomicina normalmente prescritas. Los primeros informes sobre infecciones por *S. aureus* con susceptibilidad reducida a vancomicina fueron de pacientes con infecciones previas por SARM y exposición a ciclos múltiples y prolongados de vancomicina. El primer informe de SARM con susceptibilidad reducida a vancomicina en América Latina fue en Brasil, en 2001. Oliveira y cols analizaron 140 cepas hospitalarias de SARM y encontraron cinco con una CIM de 8 µg/mL, lo que demuestra una menor susceptibilidad. De los pacientes con infecciones por estas cepas de SARM, cuatro de ellos fueron tratados con vancomicina durante 30 días, aunque un paciente recibió sólo un ciclo de siete días. También se identificaron cepas con susceptibilidad reducida a vancomicina en la comunidad. Sin embargo, no parece que estas cepas de SARM con menor susceptibilidad a vancomicina estén aumentando. En un informe del programa de vigilancia de susceptibilidad antimicrobiana SENTRY (1997-2006) que demostró un aumento de la resistencia a la mayoría de los antimicrobianos en América Latina, el porcentaje de SARM con CIM a vancomicina > 1 µg/mL se redujo de 96,6% en 1999-2001 a 92,3% en 2002-2006<sup>(21)</sup>. A pesar de la aparente “deformación progresiva inversa”, la importancia potencial de estas cepas requiere que todavía se incluyan en futuros programas de supervisión.

#### TRATAMIENTO ANTIBIÓTICO PARA INFECCIONES POR STAPHYLOCOCCUS AUREUS EN LOCALIZACIONES ESPECÍFICAS

##### **Bacteriemia**

Los pacientes con bacteriemia por SARM que reciben un tratamiento empírico inicial no apropiado (betalactámico) tienen mayor probabilidad de fallecer (16) , una estancia

hospitalaria más prolongada y un coste global del tratamiento superior al observado en los pacientes que reciben un antibiótico activo frente a SARM, dentro de las primeras 24 h de la obtención de las muestras para cultivo. La prescripción de tratamiento empírico no apropiado en pacientes con infección por SARM es muy frecuente. De hecho, los estudios que han analizado las consecuencias del error en la elección del tratamiento inicial señalan que entre el 50 y el 70 % de pacientes con infección por SARM había recibido un tratamiento inicial incorrecto(17)

Las manifestaciones clínicas de la infección por SARM son inespecíficas, la sospecha de su posible implicación en la sepsis debe basarse en la valoración de la probabilidad de que el paciente esté colonizado. El riesgo de colonización por SARM puede considerarse significativo en los siguientes supuestos:

- a) el paciente tiene el antecedente de colonización o infección por SARM
- b) la prevalencia de infección por SARM en el centro o unidad de hospitalización es superior al 10% de los aislamientos de *S. aureus*.
- c) el paciente cumple dos o más de los siguientes criterios:
  1. ha estado ingresado en un hospital en el curso del último año
  2. ha recibido tratamiento antibiótico con una quinolona en los seis meses previos.
  3. es mayor de 65 años.
  4. se halla en programa de diálisis por insuficiencia renal crónica. Cada uno de estos criterios se ha identificado, en estudios epidemiológicos, como factor de riesgo de infección/colonización por SARM

En infecciones de gravedad moderada o alta, las opciones de tratamiento empírico frente a SARM incluyen los glucopéptidos, linezolid, daptomicina y tigeciclina. Como ya se ha comentado, la experiencia clínica obtenida con el empleo de vancomicina indica que ésta es menos eficaz que las penicilinas isoxazólicas y que su eficacia, aun siendo la cepa sensible, varía de forma significativa en función del valor de la CMI. De acuerdo con estas observaciones, se considera que el tratamiento antibiótico empírico de elección en una probable infección por SARM es daptomicina o linezolid en lugar de vancomicina, en las siguientes circunstancias:

- a) infección que cursa con criterios de sepsis grave;
- b) neumonía o infección del SNC;
- c) riesgo de que la cepa de SARM tenga una CMI de vancomicina > 1,5 mg/l ,

d)filtrado glomerular inferior a 50 ml/ o tratamiento con fármacos cuya potencial nefrotoxicidad puede agravarse con la administración concomitante de vancomicina.

### **Endocarditis infecciosa**

La experiencia clínica adquirida en el tratamiento de la Endocarditis estafilocócica indica que: a) en la EI producida por SASM, las tasas de fracaso clínico y mortalidad en los pacientes tratados con vancomicina son significativamente superiores a las observadas en los que reciben un betalactámico (penicilina isoxazólica o cefalosporina) b) la mortalidad permanece elevada incluso después de sustituir vancomicina por un betalactámico cuando se conoce la sensibilidad de la cepa, con un tiempo medio de demora de 3 días; c) en la EI por SASM la adición de gentamicina al betalactámico no mejora el pronóstico, a lo sumo disminuye en 1 día la duración de la bacteriemia y tiene el riesgo de producir toxicidad renal; d) en la EI por SARM, la adición de rifampicina a vancomicina no mejora el pronóstico y puede prolongar la duración de la bacteriemia, y e) cotrimoxazol es probablemente inferior a vancomicina. Todas estas observaciones se han hecho en pacientes con EI sobre válvula natural, en estudios observacionales o abiertos y con un número de casos relativamente pequeño.

### **Infección de piel y partes blandas**

Los abscesos cutáneos son una forma frecuente de presentación clínica de la infección por cepas de SARM comunitario secretor de PVL y pueden curar con el drenaje. Sin embargo, es aconsejable prescribir tratamiento antibiótico si el paciente lleva una prótesis valvular cardíaca o tiene otra condición que predisponga a endocarditis, si existe celulitis alrededor de la lesión, datos clínicos de afección sistémica, dificultad para realizar un drenaje completo, edad avanzada o comorbilidad (diabetes, cirrosis hepática, insuficiencia renal crónica). Puede utilizarse clindamicina 300 mg/8 h, cotrimoxazol mg/12 h o doxiciclina 100 mg/12 h, por vía oral. En el tratamiento de la celulitis complicada producida por SARM, linezolid ha obtenido resultados de eficacia clínica superiores a los de vancomicina y ha erradicado con mayor frecuencia a *S. aureus* de heridas infectadas.

### **Infección osteoarticular**

La experiencia publicada con el empleo de vancomicina es anecdótica y las tasas de fracaso se acercan al 50% en el tratamiento de la osteomielitis. Linezolid obtuvo un 80%

de curaciones en un estudio retrospectivo en el que se incluyeron pacientes con osteomielitis que en su mayoría habían fracasado al tratamiento con vancomicina.

### **Neumonía**

La mortalidad de la neumonía estafilocócica tratada con vancomicina, tanto si la cepa es sensible como si es resistente a meticilina, es significativamente superior a la observada cuando se emplea un betalactámico en el tratamiento de la neumonía por SARM. A la menor actividad intrínseca de vancomicina respecto a la del betalactámico, se le suma su pobre difusión a través de la membrana alveolocapilar. En el líquido de revestimiento alveolar la concentración de vancomicina es de un 20 % de la sérica.

En la neumonía por SARM el tratamiento con Linezolid ha conseguido tasas de curación clínica y de supervivencia significativamente superiores a las alcanzadas con vancomicina.

Con independencia del valor de la CMI de vancomicina, la neumonía por SARM debe tratarse con linezolid. Sólo en caso de infección de gravedad moderada en un paciente joven y sin inmunodepresión ni comorbilidad importante, puede considerarse el tratamiento inicial con vancomicina si la CIM de ésta es  $< 1$  mg/l.

### **Infección del sistema nervioso central**

La meningitis y el absceso cerebral o subdural producidos por *S. aureus* son complicaciones poco frecuentes de la neurocirugía de heridas traumáticas abiertas. Otra posibilidad más rara es el origen en una siembra hematógena que puede ser secundaria a una Endocarditis Infecciosa del lado izquierdo. Las descripciones de infección del SNC por SARM corresponden a series pequeñas o a casos aislados, la mayoría de origen postquirúrgico. La mortalidad de la meningitis por SARM tratada con vancomicina es del 38-56%. En las mismas series, la mortalidad asociada a infección por cepas de *S. aureus* sensibles a meticilina en pacientes tratados con cloxacilina es del 13-25%.

### LOS MARCADORES EPIDEMIOLOGICOS

Los métodos de tipificación se utilizan en la vigilancia de las enfermedades transmisibles para obtener un nivel más detallado de diferencia entre las especies, siendo importante en el control del proceso epidémico al reflejar la distribución del agente, la fuente de infección, el

mecanismo de transmisión y la dirección en la que se distribuye entre la población susceptible. Hay suficiente diversidad en el nivel de especie para que los microorganismos aislados de diferentes fuentes en diferentes momentos y en diferentes regiones geográficas puedan ser diferenciados en subtipos o cepas.

El proceso de tipificación es importante tanto para la epidemiología local o de periodos cortos de tiempo permitiendo la detección de brotes como para la epidemiología global o de largo tiempo.

En el ambiente hospitalario la determinación del significado epidemiológico de ciertas cepas permite saber si provienen de focos anteriores, si se trata de cambios en la población hospitalaria en su evolución endémica o si es una cepa recientemente introducida. La existencia de un mismo tipo en varios pacientes o su incremento alerta a los comienzos de una epidemia.

La tipificación de cepas como medida de control de las Infecciones hospitalarias es de suma importancia, ya que ello nos permitiría conocer además del estado endémico relacionado con un microorganismo determinado, detectar y localizar en el espacio y en el tiempo la aparición de brotes infecciosos de naturaleza epidémica.<sup>(18,19,20)</sup>

### **LA LECOCIDINA DE PANTON-VALENTINE (LPV)**

La leucocidina de Pantón-Valentine (LPV), identificada en 1932, es una exotoxina específica de *Staphylococcus aureus* y se realiza una reacción en cadena de la polimerasa (PCR) para el gen luk-PV para detectar la producción de LPV.

Algunos artículos han sugerido que ciertas cepas de SARM comunitario pueden ser más virulentas que el SARM asociado a la atención sanitaria por la expresión de LPV que ha sido relacionado con el con SARM comunitario y por ello ha querido ser utilizado como un marcador para SARM comunitario. Sin embargo, estudios realizados en cepas de SARM comunitario 78% no eran productoras de LPV mientras que 25% de las cepas que pertenecían al grupo de SARM asociado a la atención sanitaria eran productoras de LPV. <sup>(21)</sup>

### **LA ELECTROFORESIS EN CAMPO PULSANTE (PFGE)**

De ellos, el método de tipado molecular más ampliamente usado para el estudio de la epidemiología local y global del SARM es la electroforesis en campo pulsante (PFGE) y en la cual se estudia el ADN genómico del microorganismo. Su reproducibilidad y su poder discriminatorio, su interpretación es excelente y su realización es buena. Una desventaja

importante del PFGE y de todos los métodos que comparan patrones de fragmentos de ADN en geles es la dificultad de comparar los resultados de diferentes laboratorios. Además el PFGE puede detectar determinadas regiones del genoma caracterizadas por una elevada variabilidad la cual se acumula evolutivamente de forma muy rápida.

Esta gran variabilidad les confiere, en general, un elevado poder discriminativo, resultando de gran utilidad para llevar a cabo estudios epidemiológicos a corto plazo (detección de brotes), no son útiles en cambio para conocer la estructura genética de la población y su historia evolutiva. El estudio con PFGE presenta la dificultad de la comparación de clones espaciados en el tiempo, ya que pequeñas modificaciones podrían alterar el patrón de bandas. Durante brotes hospitalarios que duran unos pocos años, se han descrito variantes de PFGE variantes de cepas de SARM mostrando una variación de una a tres fragmentos cromosómicos

## **LAS TECNICAS BASADAS EN LA AMPLIFICACION DEL ADN**

Son múltiples las técnicas basadas en la amplificación del ADN que se han descrito para la tipificación de SARM y se han desarrollado intentando encontrar técnicas simples y rápidas de realizar. La RAPD (ADN polimórfico amplificado al azar) se ha utilizado con éxito en términos de resolución y facilidad para el estudio de brotes Epidémico, aunque con un poder discriminativo un poco inferior al PFGE. Los mismos resultados se han obtenido con la RS-PCR (ribosomespacer-PCR), la AP-PCR (PCR mediante primers arbitrarios), la ERICPCR (PCR de secuencias intragenicas repetitivas), la tar 916-shida-PCR. La REP-PCR (PCR de secuencias palindromicas extragenicas repetitivas) aparece como un marcador con mejor resolución y reproductividad que los anteriores. Otras PCR muy utilizadas en la tipificación de SARM son las PCR-RFLP del gen de la coagulasa y el polimorfismo del gen de la proteína A, teniendo una buena correlación con los tipos obtenidos por PFGE . La región X del gen de la proteína A se caracteriza por un número variable de pequeñas repeticiones (entre 3 y 15) y su secuenciación ha revelado 25 repeticiones distintas. Se ha postulado, incluso, que el número de repeticiones que contiene la región X del gen de la proteína A esta relacionado con el potencial epidémico de una cepa. Así, a medida que aumenta el número de repeticiones, aumenta su capacidad epidémica.

### **III. OBJETIVOS**

#### **3.1 GENERAL**

Determinar factores de riesgo asociados a las infecciones por *Staphylococcus aureus* meticilino resistente y sensibles adquiridas en la comunidad y adquiridas en el hospital, , en niños de 6 meses a 12 años que consultan a la emergencia y niños hospitalizados en servicios internos de pediatría del Hospital Roosevelt en el periodo de enero a diciembre del año 2014.

#### **3.2 ESPECIFICOS**

- 3.2.1 Determinar la asociación de patología subyacente que presentan mayor susceptibilidad a infecciones por *S. Aureus*.
- 3.2.2 Determinar riesgo de mortalidad según patrón de resistencia entre las infecciones producidas por MRSA – AC y MRSA-AH en el grupo de estudio

## HIPOTESIS:

### Hipótesis nula:

Las infecciones por S. aureus adquiridos en el hospital con patrón de resistencia No son más agresivos que las infecciones por staphylococcus adquiridas en la comunidad.

## **IV. MATERIALES Y METODOS**

### **4.1 Tipo y Diseño de la investigación**

Estudio analítico de casos y controles de las infecciones por *S. aureus* meticilino resistente adquirido en la comunidad y adquirido en el hospital, en niños de 6 meses a 12 años que consultan a la emergencia de pediatría del Hospital Roosevelt y niños hospitalizados del mismo rango de edad en servicios internos del departamento de pediatría con cultivo positivo para estafilococo aureus de sitios específicos: sangre, líquido cefalorraquídeo, hueso, secreción de piel, aspirado orotraqueal, líquido peritoneal, en el periodo comprendido del 01 de enero al 31 de diciembre del año 2014.

### **4.2 Población y Muestra:**

4.2.1 POBLACIÓN Y UNIVERSO: Niños que consultan a la emergencia de Pediatría del hospital Roosevelt y niños hospitalizados en los servicios del departamento de Pediatría en el periodo de enero a diciembre 2014

4.2.2 MARCO MUESTRAL: Niños que consultan a la emergencia del hospital Roosevelt y niños hospitalizados en servicios general de pediatría, UCIM, UCIP y especialidades.

4.2.3 MUESTRA: Niños comprendidos entre 6 meses a 12 años que acuden a la emergencia del hospital Roosevelt y niños hospitalizados en el departamento de pediatría con cultivos de sitios estériles y no estériles positivos para estafilococo aureus.

### **4.3 Definición de Casos y controles:**

#### 4.3.1 CASOS:

Todo paciente que durante su hospitalización hubiese presentado cultivos positivo en sangre, Líquido cefalorraquídeo, aspirado orotraqueal, orina, hueso o secreción de piel para *S. Aureus* meticilino sensible o resistente durante los meses de enero – diciembre del año 2014.

#### 4.3.2 CONTROLES:

Se seleccionaron aleatoriamente del listado de pacientes que ingresaron al hospital Roosevelt quienes permanecieron en emergencia o ingresaron a encamamiento de pediatra emparejándose 1:1 por el rango de edad ( 6 meses – 12 años), sexo, con cultivo + para *s. aureus* quienes presentaban factores de riesgo diferentes a los incluidos en este estudio, previamente tratados y luego trasladados a este hospital o los que no se obtenían información confiable por barrera lingüística.

### 4.4 CRITERIOS DE INCLUSION Y EXCLUSION

**INCLUSION:** se incluyó en el estudio a todos los pacientes comprendidos entre las edades de 6 meses a 12 años que consultaron a la emergencia o que estuvieron hospitalizados en servicios de pediatría del Hospital Roosevelt en el periodo de enero – diciembre de 2014 con cultivo positivo para estafilococo aureus de sitios estériles y no estériles.

**EXCLUSION:** Se excluyó todo paciente con presencia de 2 gérmenes en cultivos y pacientes con cultivo positivo de punta de catéter venoso extraído con técnica inadecuada.

### 4.5 DEFINICION Y OPERACIONALIZACION DE VARIABLES:

4.5.1. Infección adquirida en la comunidad en un niño previamente sano (SAMR-AC): Es aquella adquirida en la comunidad y diagnosticada en las primeras 48 horas de la hospitalización en un niño previamente sano, sin antecedentes de admisión en el año anterior al hospital, sin haber recibido antibioticoterapia ambulatoria en los seis meses anteriores; (o por medio de la identificación de la exotoxina leucocidina de

Panton-Valentine (PVL) en este estudio no se realizará este método diagnóstico aunque es el ideal.)

4.5.2 Infección adquirida en el hospital en un niño enfermo (SAMR-AH): Es aquella adquirida en el hospital y diagnosticada 48 horas después de la hospitalización, con antecedentes de haber sido sometido a intervenciones quirúrgicas, tener algún dispositivo invasivo o tener una enfermedad crónica de base.

#### **4.5.3 Variables epidemiológicas**

- Datos del paciente: edad, sexo
- Factores de riesgo de infección por SARM- AC : toma de antibiótico en los 6 meses previos, toma de antibiótico en el proceso actual; antecedente de infección por SARM-AC en el año anterior, presencia de lesiones en piel en paciente o familiares. La presencia de lesiones cutáneas compatibles con dermatitis atópica se recogieron de forma específica.

#### **4.5.4 Variables clínicas**

- Tipos de infección: diagnóstico realizado por el médico que atendió al paciente en el servicio de urgencias. Las infecciones se clasificaron en 3 grupos:
- Infecciones de piel y tejidos blandos superficiales: herida quirúrgica, herida no quirúrgica, impétigo (ampollosa o no), foliculitis, panadizo, conjuntivitis, otitis.
- Celulitis/abscesos: la existencia de celulitis con colecciones de pus o puntos de supuración se consideró también como absceso.
- Infecciones invasivas: piomiositis, osteomielitis, artritis, neumonía y bacteriemia.

#### **4.5.5 Variables microbiológicas**

Resultado de cultivos y antibiograma de las muestras recolectadas proporcionados por el Servicio de Microbiología del Hospital Roosevelt

- a) Variables dependientes
- infección por S. aureus meticilino resistente adquirido en la comunidad.
  - infección por S. aureusmeticilino resistente adquirirdo en el hospital
- b) Variable independiente:
- Edad
  - Sexo
  - Staphylococcus aureus meticilino resistente
  - Staphylococcus aureus meticilino sensible
  - Antecedentes farmacológicos
  - Patología de base

TABLA 3  
VARIABLES

Variable	Definición Conceptual	Definición Operacional	Tipo de variable y escala	Unidad de Medida
<b>Caracterización Clínica del Paciente</b>	Características del paciente a quien se le realiza un cultivo, y este daun resultado positivo.	- Edad: Años Meses	Cuantitativa	Razón
		- Sexo: Masculino Femenino	Cualitativa	Nominal
		- Diagnostico de Ingreso	Cualitativa	Nominal
		- Diagnostico definitivo	Cualitativa	Nominal
		- Uso previo de antimicrobianos. Si No	Cualitativa	Nominal
		-Tiempo de estancia hospitalaria	Cuantitativa	Razón
<b>Staphylococcus aureus meticilino sensible</b>	Bacteria anaerobia facultativa, gram positiva, productora de coagulasa, catalasa, inmóvil.	Reporte de laboratorio Según CIM	Cuantitativa	Razón

<b>S. Aureus Metcilino Resistente</b>	Bacteria coco gram positivo, que presenta resistencia a la metilcilina	Reporte de laboratorios con resultado resistente	Cuantitativa	Razón
<b>Susceptibilidad antimicrobianos</b>	Capacidad para que un microorganismo sea inhibido por una concentración del agente antimicrobiano que puede alcanzar en un fluido corporal luego de una Dosis terapéutica.	Resultado en la prueba de antibiograma que se le realizan a los microorganismos identificados en los cultivos y que se reporta como sensible intermedio o resistente.	Cualitativa	Nominal
<b>Antimicrobianos Utilizados</b>	Administración de sustancia natural, semisintética o de origen sintético que inhibe el metabolismo y/o el crecimiento de un microorganismo y que puede matarlo.	Nombre genérico que identifican a los antimicrobianos que son analizados en las pruebas de susceptibilidad.	Cualitativa	Nominal
<b>Tipo de cultivo</b>	Espécimen que es llevado al laboratorio para someterlo al medio de cultivo, y observar el crecimiento	Agar sangre Agar chocolate Columbia Mackonkie  Bact/Alert	Cualitativa	Nominal
<b>Sitio de toma de muestra</b>	Lugar anatómico de dónde provino el espécimen a cultivar	o Vasos sanguíneos o Uretra o Ano rectal o Punción para cateterismo o Otros sitios anatómicos o Mucosas	Cualitativa	Nominal
<b>Patología de base</b>	Factores que condicionan la respuesta	Antecedentes médicos o Desnutrición	Cualitativa	Nominal

	fisiológica del paciente frente a las infecciones	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ VIH</li> <li>○ Neoplasias</li> <li>○ IRC</li> </ul>		
		Examen físico		

## 4.6 METODOLOGÍA

### 4.6.1 Plan de Recolección de Datos

Primera etapa: Obtención aval institucional.

- Autorización por el Comité de Investigación de Facultad de Ciencias Médicas de USAC.
- Autorización por parte de la Jefatura de Pediatría del Hospital Roosevelt.
- Autorización por el Comité de Docencia e Investigación del Hospital Roosevelt

Segunda etapa: Validación del instrumento de recolección de datos.

- Antes del inicio de la recolección de datos, se seleccionaron a 10 pacientes con características semejantes a la población de estudio para llenar el instrumento.
- Se observaron las dificultades del instrumento y se midió el tiempo promedio de llenado del instrumento. Se corrigieron los errores encontrados en el instrumento.

Tercera etapa: Identificación de la población y solicitud de consentimiento informado.

- Se seleccionó al grupo de participantes de acuerdo a los criterios de inclusión y exclusión anteriormente descritos.
- Se le explicó el estudio al padre o encargado y se resolvieron dudas si existieran.
- Los padres o encargado del paciente que estuvieron de acuerdo a ser parte del estudio se les solicitó la firma del consentimiento informado (ver anexo 1)

Cuarta etapa: Recolección de datos y toma de Muestra

- A todo paciente que consultó a la emergencia del Hospital Roosevelt con signos de infección de tejidos blandos, neumonía o sepsis se tomaron cultivos y se enviaron identificados al laboratorio de microbiología.
- Todo paciente que ingresó a los servicios de pediatría con antecedentes de invasión por catéteres vasculares, peritoneales, urinarios o intervención quirúrgica con deterioro clínico se realizaron cultivos y se enviaron identificados al laboratorio de microbiología.
- Se tomó información de todo cultivo positivo para staphylococcus aureus y según características del paciente, como tiempo de estancia hospitalaria y resultado de antibiograma se determinó el origen comunitario o adquirido en el hospital.

## TECNICA PARA IDENTIFICAR STAPHYLOCCOCUS AUREUS

### **OBTENCION DE LA MUESTRA:**

Toda muestra fue obtenida de lugares estériles o no estériles del cuerpo del paciente incluyendo: Secreción de lesión en piel, sangre, biopsia de tejido, aspirado orotraqueal, urocultivo, liquido cefalorraquideo

#### **A. Cultivo:**

Toda muestra previamente identificada se inoculó en medio de agar sangre carnero, apreciando colonias de S. aureus en plazo de 24 horas. Se seleccionan según las características microscópicas y macroscópicas de las colonias.

#### - Morfología macroscópica:

Crecimiento de colonias en cajas de Petri con las siguientes características

- a. Colonias con Coloración dorada
- b. Colonias lisas, de consistencia cremosa, con bordes enteros de 1 a 3 mm de diámetro

#### - Morfología microscópica:

Cocos gram positivos, de forma esférica con tendencia a agruparse en racimos

Al identificar una placa de agar sangre de carnero compatible con características de colonia de *S. aureus* se realizaron pruebas bioquímicas para confirmar.

## **B. Pruebas bioquímicas.**

Se realizó la confirmación bioquímica de *S. aureus*, haciendo las pruebas de presencia de las enzimas: coagulasa y catalasa.

### - Prueba de coagulasa:

Procedimiento: Sobre un portaobjetos se emulsionó una o más colonias en una gota de suero fisiológico hasta formar una suspensión lechosa, luego se agrega una gota de manitol sal y se mezcla.

Interpretación: Todo el procedimiento se realizó en los primeros 10 segundos, tomando como test positivo la formación de grumos

### - Prueba de catalasa:

Procedimiento: Se colocó una gota de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> al 3% sobre un portaobjetos y luego se mezcla una colonia formando una emulsión.

Interpretación: la formación de burbujas se tomara como prueba positiva.

### - Medio de cultivo Bact/ ALERT

Actúa en base a tecnología colorimétrica

- Detección precisa y rápida recuperación de microorganismos a partir de sangre y fluidos estériles.
- Sofisticados algoritmos, incluyendo un algoritmo único "umbral", que asegura la detección temprana de microorganismos, incluso con los frascos preincubados.
- La formulación de carbón activo permite una mayor recuperación.

- Detecta el 95% de los patógenos pediátricos en las primeras 24 horas y 98 % de los patógenos a las 72 horas.

### **C. Sensibilidad Antibiótica**

Las técnicas de difusión cualitativa (sensible, intermedia, resistente). emplean discos de papel impregnados con una solución estandarizada de antibiótico que se disponen sobre la superficie de un medio sólido previamente inoculado en su superficie con una suspensión bacteriana. Tras un período de incubación de 18 h, el diámetro del halo formado está en relación con el grado de sensibilidad del microorganismo. La carga del disco está ajustada para que los halos de inhibición permitan diferenciar los microorganismos sensibles de los resistentes y pueda establecerse una correlación con los valores de CMI: halos pequeños se relacionan con valores altos de CMI (resistentes) y halos grandes con CMI bajas (sensibles)

1. Preparación del inóculo : Seleccionar 4 o 6 colonias del cultivo preferentemente cultivo no mas de 24 horas, transferir cada una con asa bacteriológica a un tubo que contenga 3 cc de caldo estéril  
Diluir con solución salina estéril hasta obtener una turbidez de 0,5 de la escala de MacFarland esto es equivalente a  $10^8$  microorganismos viables por cada ml.
2. Siembra de muestra: Sumergir un hisopo estéril dentro de la suspensión, y luego sembrar evitando exceso o dilución del inóculo sobre la superficie de la caja de Petri Esperar de 5 a 20 minutos para que seque el inóculo manteniendo la caja tapada
3. Colocar los discos con pinza estéril sobre el agar.
4. Se colocan 6 discos en la periferia y 1 en el centro, dejando entre disco y disco una distancia no menor de 2 cms para evitar confusión en inhibición entre cada antibiótico. Se colocara la vancomicina siempre en el centro ya que produce halos de inhibición pequeña
5. Se incuban inmediatamente a 35° por 30 minutos. Evitar usar temperaturas mayores a estas ya que *S. aureus* resistentes metilina pueden no detectarse
6. Leer las cajas luego de 24 horas de incubación.

Quinta etapa: Tabulación y análisis de los datos

- Recolectada toda la información, se procedió con la introducción de los datos obtenidos del instrumento, a una base de datos estandarizada.
- Se compararon los resultados de ambos grupos de población, y se analizaron los factores de cada grupo que se asocian a los pacientes quienes no tuvieron niveles protectores.
- Se ingresaron los datos de las boletas a una base de datos electrónica en el programa SPSS v.18. A fin de minimizar y corregir oportunamente eventuales errores de codificación o digitación.
- Para probar la hipótesis se utilizará pruebas paramétricas y pruebas no paramétricas (Chi cuadrada).

Sexta etapa: Informe final y presentación de resultados

- Se elaboró el informe final
- Se presentó el informe final al Comité de Tesis de la Facultad de Ciencias Médicas y Posgrados de USAC.
- Se presentaron los resultados a las autoridades del Departamento de Pediatría.

#### **4.7 Instrumentos**

- Hoja de consentimiento informado: Primero se realizó una explicación verbal por parte del investigador con respecto al estudio. El consentimiento informado dirigido a la paciente incluyó una breve explicación del estudio, así como una explicación de la finalidad y los beneficios del mismo. (ver anexo1)
- Boleta de recolección de datos. La cual tiene la primera sección datos generales, (edad, sexo, edad, diagnostico, tiempo de estancia hospitalaria para la toma de muestras de cultivo). La segunda serie colectó información sobre el informe microbiológico, su sensibilidad antibiótica

#### **4.8. Alcances y Límites de la investigación**

## **Alcances**

Este estudio determinó los factores de riesgo asociados a las infecciones por staphylococcus aureus Metilcilino resistente adquirido en la comunidad y en el hospital, ya que al no contar con datos sobre este tipo de infecciones, el resultado de esta investigación será útil para establecer la magnitud del problema de salud que representa para la población infantil de Guatemala.

## **Limitaciones**

Este estudio fue realizado en el departamento de pediatría del hospital Roosevelt, incluyendo los servicios de emergencia y encamamiento, no se ha incluido el servicio de consulta externa, lo que hubiera permitido aportar una visión más completa de la situación actual de infecciones SAMR- AC, sin embargo lo concluido en este estudio es importante ya que proviene de un entorno habitual de práctica médica.

El tamaño de la muestra a limitado a obtener resultados significativos en cuanto a frecuencia de SAMR- AC , ya que en nuestra población es un problema el estudiar el papel de la Leucocidina de Panto Valentine como factor de virulencia de infecciones SAMR- AC.

Importante mencionar que este estudio fue realizado en un solo centro hospitalario, que al ser categorizado como establecimiento de referencia de tercer nivel, la mayoría de los pacientes proceden de un mismo entorno social, por lo que no se puede generalizar los resultados a la población general.

Por las limitaciones descritas, se plantea la necesidad de un estudio multicentrico con mayor número de pacientes para evaluar de forma conjunta las características epidemiológicas, clínicas y en el mejor de los casos características moleculares de las infecciones por S. Aureus de inicio en la comunidad, para tener una visión clara del problema en la población pediátrica a nivel nacional.

## **4.9 Aspectos éticos de la investigación**

Las personas encargadas del paciente involucrado en el estudio, recibieron previo a participar en él, un consentimiento informado en el cual se explicó el propósito del estudio, las fases del mismo, el procedimiento propuesto y la libertad que tienen de retirarse en cualquier momento del mismo. No se dañó la salud del paciente, ni se expuso a ninguna terapia que haya causado daño a su estado actual.

En todo momento se guardó confidencialidad de los datos tomados del paciente y los resultados solo fueron utilizados con propósito estadístico para poder hacer un análisis de todo el estudio.

El estudio respeta los 4 principios de la bioética médica, a continuación descritos:

- Principio de autonomía: La autonomía expresa la capacidad para darse normas o reglas así mismo sin influencia de presiones externas o internas. Es de carácter imperativo y debe respetarse como norma, excepto cuando se dan situaciones en que las personas puedan no ser autónomas (personas en estado vegetativo o con daño cerebral, etc.). El consentimiento informado es la máxima expresión de este principio de autonomía, constituyendo un derecho del paciente y un deber del médico, pues las preferencias y los valores del enfermo son primordiales desde el punto de vista ético y suponen que el objetivo del médico es respetar esta autonomía.
- Principio de beneficencia: Obligación de actuar en beneficio de otros, promoviendo sus legítimos intereses y suprimiendo prejuicios. El mejor interés es el del paciente pero sin tener en cuenta. El médico posee una formación y conocimientos de los que el paciente carece por lo que decide lo más conveniente para el paciente. Este principio desestima la opinión del paciente prescindiendo de su opinión debido a su falta de conocimientos médicos. Las preferencias individuales de los médicos y de los pacientes pueden discrepar respecto a qué es perjuicio y qué es beneficio.

- Principio de no maleficencia: Abstenerse intencionadamente de realizar acciones que puedan causar daño o perjudicar a otros. Es un imperativo ético válido para todos los médicos, no perjudicar innecesariamente a otros. Este principio va de la mano con el de beneficencia, para que prevalezca el beneficio sobre el perjuicio. Las implicaciones médicas del principio de no maleficencia son varias: tener una formación teórica y práctica rigurosa y actualizada permanentemente para dedicarse al ejercicio profesional, investigar sobre tratamientos, procedimientos o terapias nuevas, para mejorar los ya existentes con objeto de que sean menos dolorosos y lesivos para los pacientes; avanzar en el tratamiento del dolor; evitar la medicina defensiva y, con ello, la multiplicación de procedimientos y/o tratamientos innecesarios.
- Principio de justicia: Tratar a cada uno como corresponda, con la finalidad de disminuir las situaciones de desigualdad. Se impone la obligación de tratar igual a todos. El estado tiene la obligación de brindarle servicios de salud a toda la población. La relación médico-paciente se basa fundamentalmente en los principios de beneficencia y de autonomía, pero cuando estos principios entran en conflicto, es el principio de justicia el que entra en juego para mediar entre ellos.

Este estudio se puede clasificar según el riesgo en Categoría II.

**Categoría II o riesgo mínimo:** ya que comprende estudios y el registro de datos por medio de procedimientos diagnósticos en este caso extracción de sangre, y toma de muestra de fluidos en la cual no se manipulará la conducta de las personas, ni utilización de medicamentos.

#### 4.10 Recursos

##### Recursos humanos

- 1 Investigador
- 1 asesor
- 1 coasesor
- 1 tutor de investigación
- Licenciado de Laboratorio
- Técnicos de laboratorio

##### Recursos materiales

- Materiales y suministros
  - Papel de escritorio
  - Útiles de oficina
  - Tinta de impresora
  - Medios de Cultivos y laminillas : hemocultivos, urocultivos, cultivo de secreción
  - Discos para antibiogramas
  
- Mobiliario y equipo
  - Computadora
  - Vehículo

## V. RESULTADOS

En el presente estudio se obtuvieron 56 cultivos positivos para el microorganismo S.aureus, de distintos sitios: Hemocultivos, Líquido cefalorraquídeo, líquido peritoneal, secreción de lesiones en piel, cateter venoso central, biopsias de hueso, en pacientes que consultaron a la emergencia y niños hospitalizados en encamamiento de pediatría del hospital Roosevelt, entre rango de edad de 6 meses a 12 años, durante el periodo de 12 meses comprendidos enero- diciembre del año 2014.

En relación con variables de edad y sexo estuvo conformado en el 57% por hombres, total de casos 32 y en el 43% por mujeres con un total de casos de 24. Y por rango de edad no hubo diferencias significativas.

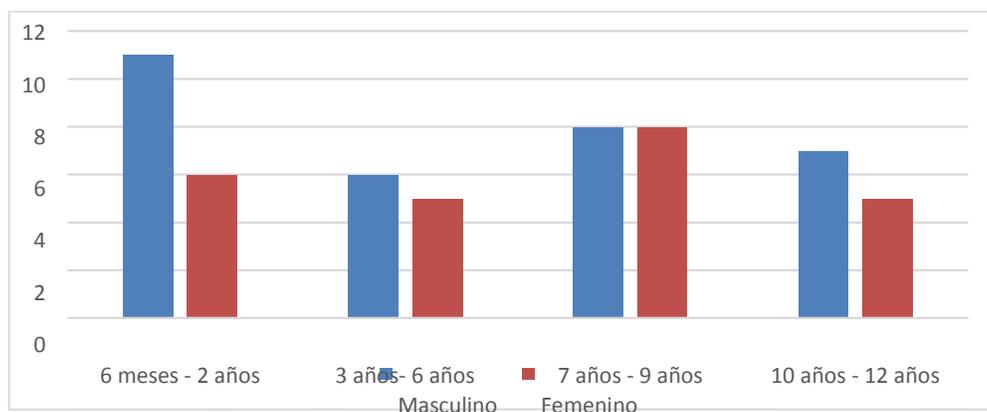
**Tabla 4**

Descripción de la caracterización clínica del paciente

Rango de Edad	Masculino	Femenino	Total
<b>6 meses - 2 años</b>	11	6	17
<b>3 años- 6 años</b>	6	5	11
<b>7 años - 9 años</b>	8	8	16
<b>10 años - 12 años</b>	7	5	12
<b>TOTAL</b>	32	24	56

**Grafica 1**

Género y rango etareo de pacientes



Al realizar el análisis sobre la presentación de cultivos positivos para *S. Aureus* por mes durante el año 2014, se encuentra que el mes con mayor frecuencia de presentación de infecciones SAMS-AC fue julio, también reportando el único caso de SAMR-AC, que cumple con criterios de inclusión según descrito en la metodología de esta investigación. Para el resto de meses no se evidencia ninguna tendencia a destacar por mes de presentación.

**Tabla 5**

Distribución mensual de infecciones por *S. Aureus* durante el año 2014

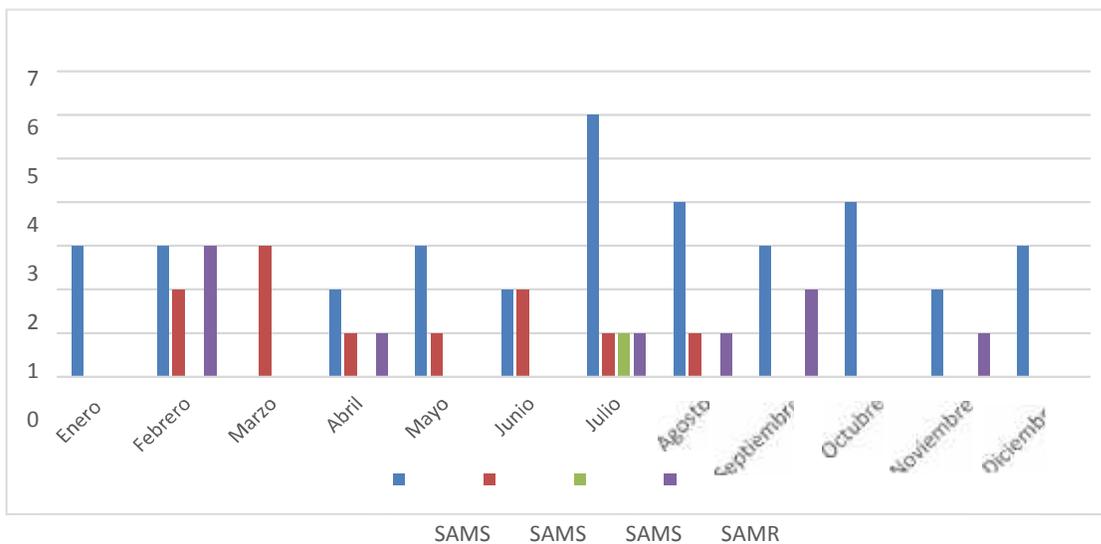
	SAMS		SAMR		TOTAL
	AC	AH	AC	AH	
<b>Enero</b>	3	0	0	0	<b>3</b>
<b>Febrero</b>	3	2	0	3	<b>8</b>
<b>Marzo</b>	0	3	0	0	<b>3</b>

<b>Abril</b>	2	1	0	1	<b>4</b>
<b>Mayo</b>	3	1	0	0	<b>4</b>
<b>Junio</b>	2	2	0	0	<b>4</b>
<b>Julio</b>	6	1	1	1	<b>9</b>
<b>Agosto</b>	4	1	0	1	<b>6</b>
<b>Septiembre</b>	3	0	0	2	<b>5</b>
<b>Octubre</b>	4	0	0	0	<b>4</b>
<b>Noviembre</b>	2	0	0	1	<b>3</b>
<b>Diciembre</b>	3	0	0	0	<b>3</b>
<b>TOTAL</b>	<b>35</b>	<b>11</b>	<b>1</b>	<b>9</b>	<b>56</b>

Fuente: Elaboración propia

### Grafica 2

Cultivos positivos para SAMS/ SAMR por mes



De los cultivos positivos para *S. Aureus* tenemos que el 18% son meticilino resistente y 82% meticilino sensibles en la población en estudio, observando que el mes de Julio es donde se aislaron más cepas de este microorganismo incluyendo el único cultivo en sangre positivo para SAMR-AC según los criterios de inclusión.

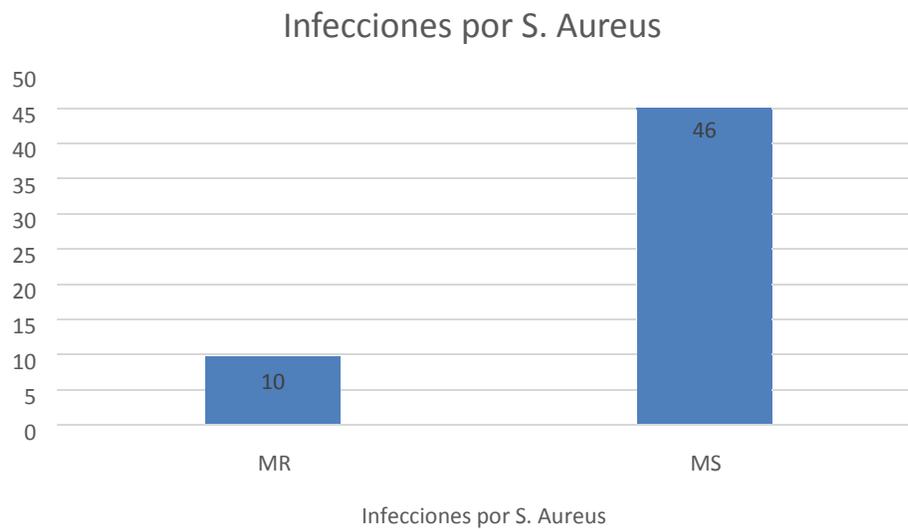
De las cepas SAMR – AH se identifican 9 casos que equivale al 90% de esas sepas, y SAMR-AC Se identifica 1 caso que corresponde al 10% de las cepas resistentes ya que cumple con la definición de SAMR-AC descrita en la metodología de este estudio.

**Tabla 6**  
Cultivos positivos para la cepa S. Aureus

<b>infecciones S.AUREUS</b>	<b>FR</b>	<b>%</b>
<b>MR</b>	10	18
<b>MS</b>	46	82
<b>TOTAL</b>	56	100

Fuente: elaboración propia

**Grafica 3**  
Infecciones según cepas SAMR- SAMS



Se tomó en cuenta la definición operacional de las variables SAMR- SAMS - AC / SAMR - SAMS-AH por lo que se concluye que en el grupo de estudio el mayor porcentaje de infecciones es para SAMS – AC con 62% en un total de 35 cultivos, SAMR –AC en 2% reportando únicamente 1 cas

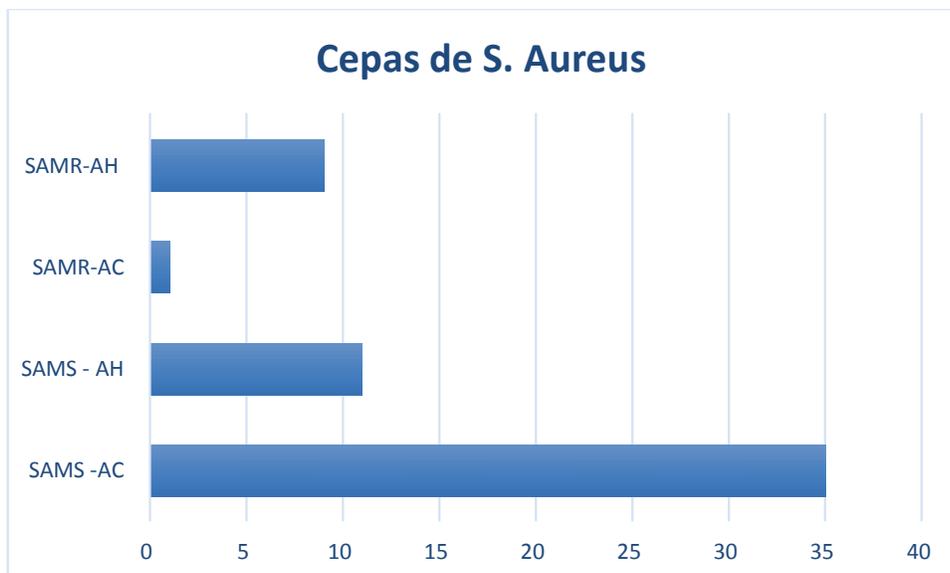
**Tabla 7**  
Cepas de S. Aureus según definición de variables

<b>Cepas de Staphylococcus Aureus</b>			
<b>SAMS –AC</b>	<b>SAMS - AH</b>	<b>SAMR-AC</b>	<b>SAMR- AH</b>
<b>35</b>	11	1	9
<b>46</b>		10	

Fuente: Elaboración propia

**Grafica 4**

Infecciones según cepa SAMR-AC / SAMR-AH



Según el reporte de los cultivos positivos para la cepa de S. Aureus, los reportes de hemocultivos fueron en 44% (24/56) donde se obtuvo el único resultado de SAMR-AC según definición de variable, el resto de cultivos positivos fueron obtenidos de otros sitios estériles como se describe en la tabla No 5.

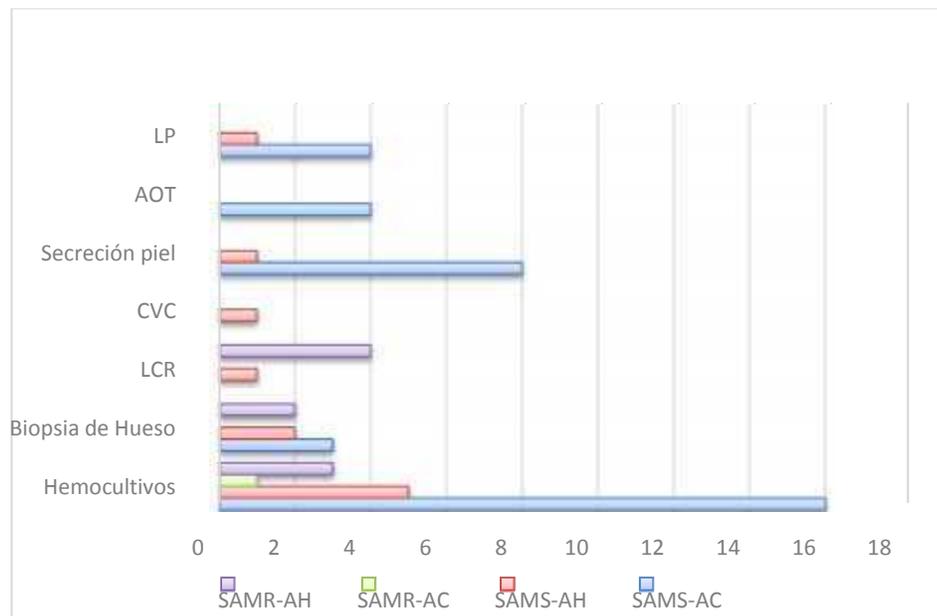
**Tabla 8**

Cultivos Positivos	SAMS-AC	SAMS-AH	SAMR-AC	SAMR-AH
Hemocultivos	16	5	1	3
Biopsia de Hueso	3	2	0	2
LCR	0	1	0	4
CVC	0	1	0	0
Secreción piel	8	1	0	0
AOT	4	0	0	0
LP	4	1	0	0

Cultivos positivos según sitio de toma de muestra

Fuente: Elaboración propia

**Grafica 5**

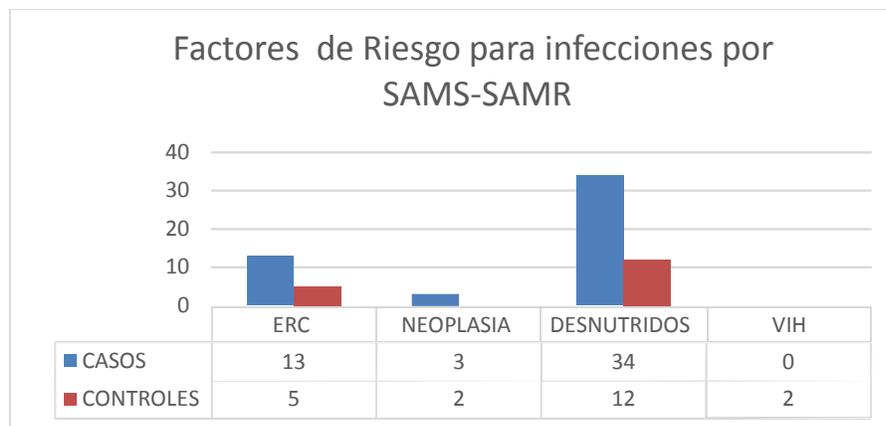


Se obtienen resultado positivo para SAMS-AC en mayor número en cultivos de sangre periférica al igual que el único cultivo positivo para SAMR-AC, por definición según criterios de inclusión. Otros sitios como liquido cefalorraquideo, biopsia de hueso, cultivo de cateter venoso central, liquido peritoneal, secreción de piel se aislo en menos frecuencia tanto SAMS-AC, SAMR-AC y SAMR-AH.

## ANALISIS MULTIVARIADO

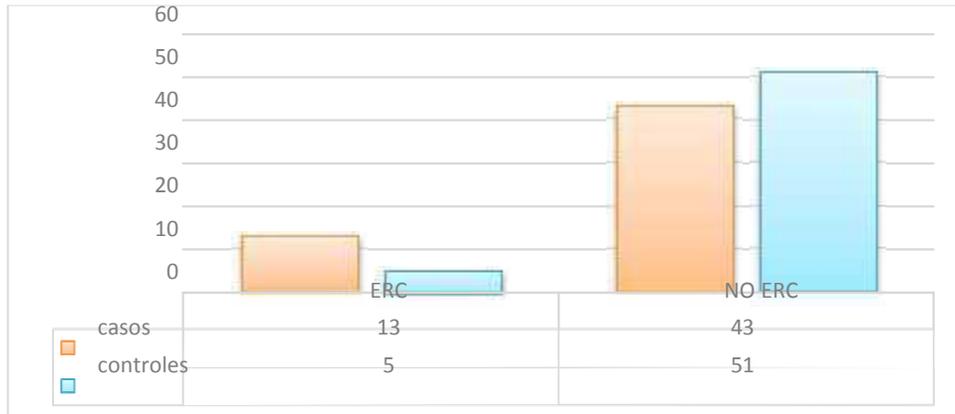
Las variables que obtuvieron significancia estadística, fueron tenidas en cuenta para realizar un análisis multivariado, con el fin de estimar la relación entre cada uno de los factores que fueron estadísticamente significantes (  $p < 0.05$  ) con infección por *S. Aureus* meticilino sensible y resistente adquiridos en el hospital o la comunidad, observando que las variables que si tienen significancia son enfermedad renal crónica y desnutrición proteico calórica.

**Grafica 6**



Factores de riesgo asociados con la infección de *S. Aureus* meticilino resistente y sensible adquiridos en el hospital y adquiridos en la comunidad encontrados en el grupo de estudio en el Hospital Roosevelt en el área de emergencia y encamamiento de pediatría, enero – diciembre 2014 .

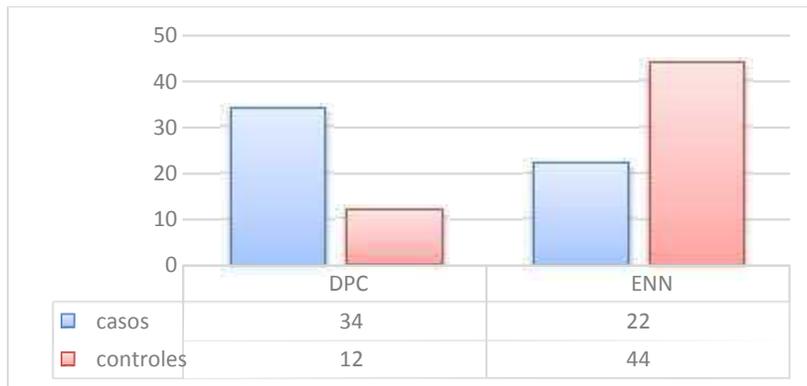
**Grafica 7**



<b>Odds ratio</b>	<b>3.0837</b>
<b>95 % CI:</b>	1.0179 a 9.3419
<b>Nivel de significancia</b>	P = 0.0464

La probabilidad de tener infección por S. Aureus al tener como comorbilidad Enfermedad renal crónica, es 3.08 veces mayor del paciente que no presenta esta enfermedad, esta asociación es estadísticamente significativa.

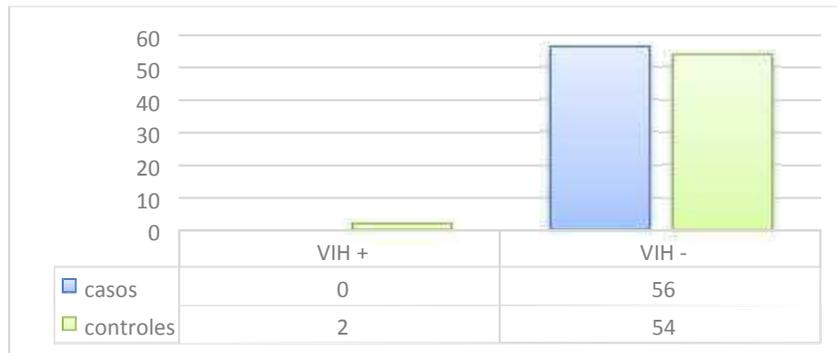
**Grafica8**



<b>Odds ratio</b>	<b>5.6667</b>
<b>95 % CI:</b>	2.4618 to 13.0436
<b>Nivel de significancia</b>	P < 0.0001

La razón entre ocurrencia y no ocurrencia de infección por S. Aureus MS/MR es 5.6 veces mayor en pacientes con desnutrición que en pacientes con estado nutricional normal, por lo tanto esta asociación es estadísticamente significativa con valor p 0.0001

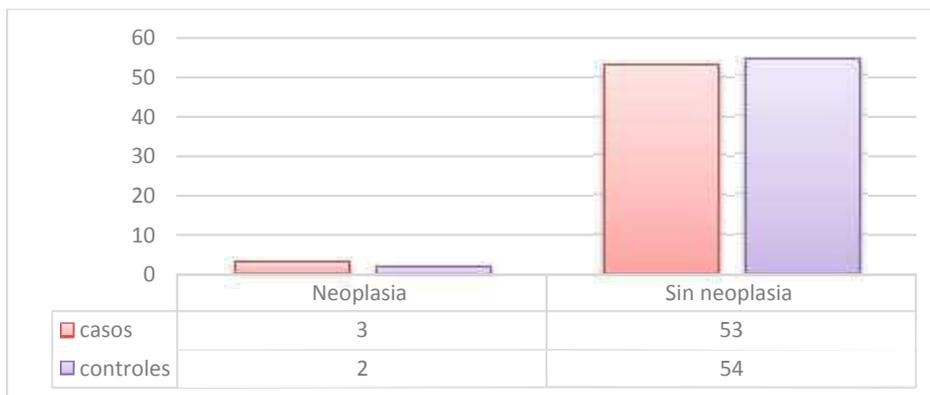
**Grafica 9**



<b>Odds ratio</b>	<b>0.1929</b>
<b>95 % CI:</b>	0.0091 to 4.1110
<b>Nivel de significancia</b>	P = 0.2918

La oportunidad de presentar infección por S. Aureus MS/ MR siendo portador del VIH es de 0.19 veces más que los no portadores del VIH, Teniendo un valor P 0.29 por lo que estadísticamente no es significativo.

**Grafica 10**



<b>Odds ratio</b>	<b>1.5283</b>
<b>95 % CI:</b>	0.2454 to 9.5170
<b>Nivel de significancia</b>	P = 0.6494

No se ha encontrado asociación entre pacientes que desarrollan infección por S. aureus MS/MR con los que presentan algún tipo de neoplasia como comorbilidad asociada ya que estos tienen la probabilidad de 1 vez mayor de los que no tienen neoplasia asociadas, por lo que se obtiene una tendencia no significativa con valor p.

## VI. DISCUSION Y ANALISIS

En el presente estudio se han identificado factores de riesgo que predisponen a infecciones por *S.aureus* , al igual que su resistencia antimicrobiana de tipo nosocomial o comunitario; para ellos se seleccionó un grupo de 56 pacientes con cultivo positivo para el microorganismo *S.aureus*, de distintos sitios: Hemocultivos, Líquido cefalorraquídeo, líquido peritoneal, secreción de lesiones en piel, catéter venoso central, biopsias de hueso, en pacientes que consultaron a la emergencia y niños hospitalizados en encamamiento de pediatría del hospital Roosevelt, entre rango de edad de 6 meses a 12 años, durante el periodo de 12 meses comprendidos enero- diciembre del año 2014.

*S.aureus* meticilino resistente (MRSA) es uno de los patógenos causantes de infección nosocomial que se extiende muy rápidamente entre diversas unidades hospitalarias y su expansión a la comunidad ha sido uno de los hechos epidemiológicos mas relevantes. Las primeras cepas de MRSA fueron descritas a principio de los años 60 pero no es hasta los 80 que empieza a expandirse y a considerarse un importante problema.

Los datos recogidos durante este estudio muestran que el 18% de las infecciones por este microorganismo son meticilino resistentes (MRSA) , de los cuales por definición metodológica el 2% son cepas resistentes adquiridos en la comunidad (MRSA-AC).

Las variables que obtuvieron significancia estadística que predisponen a infecciones por *S.aureus* son enfermedad renal crónica (  $p = 0.04$  ) y desnutrición proteico calórica (  $p = 0.001$ ) mientras que pacientes inmunosupresos secundario a infecciones por VIH o neoplasia asociadas no presentan significancia en el grupo estudiado.

Del grupo con infecciones por *S. aureus*, 4 pacientes fallecieron correspondiendo el 7% de la población en estudio de los cuales 3 casos infectados por cepas meticilino sensible (MRSA-AH) y 1 caso infectado con cepa meticilino resistente (MRSA.AH).

## 6.1. CONCLUSIONES

- 6.1.1 Se determinó que los factores de riesgo que se asocian al desarrollo de infecciones por *S. Aureus* MS/MR son la enfermedad renal crónica por ser portadores de dispositivos que fácilmente pueden llegar a colonizarse y desnutrición proteico calórica, ambos factores con significancia estadística.
- 6.1.2 Se determinó que la mortalidad en el grupo de estudio con cultivo positivo para SAMS-AC fue 5.3% y SAMR-AH del 1.7% para un total de 4 fallecidos con porcentaje del 7% de la población total.
- 6.1.3 En este estudio no se evidencio la presencia significativa de cepas de SAMR-AC, ya que en la población estudiada se obtuvo un cultivo en sangre positivo con características SAMR-AC, sin antecedente de hospitalización previa o el uso de antimicrobianos, con patrón de resistencia a trimetropim sulfametoxazol, clindamicina, oxacilina, con un porcentaje de 2 %.

## **6.2. RECOMENDACIONES**

- 6.2.1.** Implementar protocolos de manejos de antibióticos en pacientes hospitalizados, ya que un uso inadecuado de los mismos favorece al desarrollo de la multiresistencia antimicrobiana.
  
- 6.2.2.** Realizar capacitaciones constantes y entrenamiento al personal médico y paramédico para el uso adecuado de dispositivos en pacientes con diagnóstico de enfermedad renal crónica, ya que este es factor de riesgo para el desarrollo de infecciones por s.aureus.
  
- 6.2.3.** Aumentar la vigilancia para detectar cultivos positivos de S. Aureus meticilino resistente adquiridos en la comunidad sin antecedentes de hospitalizaciones o uso de antimicrobianos, ya que al no contar con el sistema de análisis para aislar la leucocidina panton valentin, se deberá analizar según patron de resistencia antimicrobiana y caracterización de cada paciente.

## VII. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Jackson M, Jason G. **Infecciones por estafilococos en la era de Staphylococcus aureus resistentes a la meticilina.** Pediatrics in review. Vol 22 No. 7 (Sept. 2012).
2. Chambers HF, DeLeo FR. **Waves of resistance: Staphylococcus aureus in the antibiotic era.** Nat Rev Microbiol 2009; 7:2464-74.
3. Paganini H. **Infecciones por Staphylococcus aureus meticilina-resistente proveniente de la comunidad: un nuevo desafío para los pediatras.** Medicina Infantil 2007; 292-95.
4. Kaplan S. **Treatment of community-associated methicillin-resistant Staphylococcus aureus infections.** Pediatr Infect Dis J 2005; 24(5): 457-8.
5. Yomayusan N, Alvarez C.A, et al. **Las infecciones por Staphylococcus aureus resistente a meticilina son un problema de salud pública.** Rev.Medica.Sanitas12 (3): 8-16, 2009
6. Luciani K, Nieto-Guevara, Saez-Llorens X et al. **Enfermedad por Staphylococcus aureus resistente a meticilina en Panama.** AnPediatr 2011; 75(2):103-109.
7. M. Javad Aman\* and Rajan P. Adhikari. **Panton P, Valentine F. Staphylococcal toxins. Lancet. 1932;222:506–8.** 2009.
8. Paganini H, Della MP, Muller B, Ezcurra G, Uranga M, Aguirre C et al. **Infecciones por Staphylococcus aureus resistente a meticilina en la comunidad en niños antes sanos y en niños relacionados al hospital en Argentina.** RevChillInfect 2009; 26(5):406-12.
9. AR. Serrano. MA, Sierra. **Determinacion de Staphylococcus aureus meticolino resistentes de la comunidad (SARM-CO) en dos hospitales de Guatemala.** Revista del colegio de médicos y cirujanos de Guatemala. 2011.
10. Salliot C, Zeller V, Puechal X, Manceron V, Sire S, Varache N, et al. **Panton-Valentine leukocidin –producing Staphylococcus aureus infections: report of 4 French cases.** ScanJ InfectDis 2006; 38:192-95.
11. Gordon R, Lowy F. **Pathogenesis of Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus Infection.** Clin Infect Dis 2008; 46:350-59.

12. López,H. **Determinación de susceptibilidad antibiotic a Trimetropim sulfametoxazole en cepas Staphylococcus aureus meticilina resistente SARM; aisladas en el Hospital Dr. Juan José Arévalo Bermejo.** Universidad de san carlos de Guatemala, Facultada de ciencias químicas y farmacia. Tesis 2008.
13. Rouzic N, Janvier F, Libert N, Javouhey E, Lina G, Nizou JY, et al. **Prompt and successful toxin-targeting treatment of three patients with necrotizing pneumonia due to Staphylococcus aureus strains carrying the Pantón–Valentine leukocidin genes.** J ClinMicrobiol 2010; 48:1952–55.
14. Mensa J, Barberán J, Et al. **Guia de tratamiento de la infección producida por Staphylococcus aureu resistente a meticilina.** RevEspQuimioter 2008;21(4):234-258.
15. Tobeña M; Coll F.; García C, Bartolomé R. **Fascitis necrosante por Staphylococcus aureus resistente a la meticilina adquirido en la comunidad productor de Leucocidina de Pantón-Valentine.**AnPediatr (Barc) 2009; 70(4):374-78.
16. Khatib R, Johnson LB, Fakih MG, Riederer K, Khosrovaneh A, Shamse TM,et al. **Persistence in Staphylococcus aureus bacteremia: incidence, characteristics of patients and outcome.**Scand J Infect Dis 2006;38:7-14.
17. Schramm GE, Johnson JA, Doherty JA, Micek ST, Kollef MH. **Methicillin-resistant Staphylococcus aureus sterile-site infection: The importance of appropriate initial antimicrobial treatment.**Crit Care Med 2006;34:2069-74.
18. Shorr AFM, Micek STP, Kollef MHM. **Inappropriate therapy for methicillin-resistant Staphylococcus aureus: resource utilization and cost implications.**CritCareMed 2008;36:2335-40.
19. Hélio Vasconcellos Lope **CA-MRSA: a new problem for the infectologist.** Journal of Pediatric Infectious Diseases 5 (2010) 369–376
20. Fawzia Eida Al Otaibi and Elham Essa Bukhari **Community acquired methicillin resistant Staphylococcus aureus in outpatient children assisted at a university hospital in Saudi Arabia: A 3 year study (2005–2008)** Journal of Pediatric Infectious Diseases 5 ( June 2010)
21. García C. **Staphylococcus aureus meticilino resistente adquirido en la comunidad.** Acta méd. peruana v.28 n.3 Lima jul./set. 2011

22. Mendez E, Najela A, Bande J, Ahumada C, Baroni M, Mendosa M, Bodrone R. **Vancomycin Bactericidal activity against community acquired Methicillin Resistant staphylococcus aureus its relationship with panton valentine leukocidin production.** Rev panaminfectol 2011;13 (4) 12:16.
23. Gotuzzo E. **La epidemiología de los clones de Staphylococcus aureus resistente a meticilina en América Latina.** Rev Chilena de Infectología 2010; 27 (Supl 2): 47-50
24. Thompson RL, Cabezudo I, Wenzel RP. **Epidemiology of nosocomial infections caused by methicillin-resistant Staphylococcus aureus.** Ann Intern Med. 1982;97:309-17.
25. Gonzalez BE, Rueda AM, Shelburne SA 3rd, Musher DM, Hamill RJ, Hulten KG. **Community-associated strains of methicillin-resistant Staphylococcus aureus as the cause of healthcare-associated infection.** Infect Control Hosp Epidemiol. 2006;27:1051-6.
26. Bonino A, Gnesetti A, Pujadas M, Broggi A. **Infecciones por Staphylococcus aureus meticilino resistente adquirido en la comunidad: análisis de la población pediátrica asistida en el Hospital Policial de Uruguay.** 2004. Arch Pediatr Urug 2007; 78(1): 41-47
27. **Características epidemiológicas, clínicas y microbiológicas de las infecciones de piel y tejidos blandos causadas por Staphylococcus aureus en un servicio de urgencias de pediatría del área sur de Madrid durante el año 2007.** Madrid España 2008. Tesis.
28. Lopez M. **Características epidemiológicas, clínicas y microbiológicas de las infecciones por staphylococcus aureus adquirido en la comunidad en pediatría.** Madrid España 2012. Tesis.
29. Chambers HF, DeLeo FR. **Waves of resistance: Staphylococcus aureus in the antibiotic era.** Nat Rev Microbiol 2009; 7:2464-74.
30. Fridkin SK, Hageman JC, Morrison M. **Methicillin-resistant Staphylococcus aureus disease in three communities.** N Engl J Med 2005; 352:1436-44.
31. Stevens DL, Ma Y, Salmi DB, McIndoo E, Wallace RJ, Bryant A. **Impact of antibiotics on expression of virulence-associated exotoxin genes in methicillin-sensitive and methicillin-resistant Staphylococcus aureus.** J Infect Dis 2007; 195:202-11.

32. Fergie J, Purcell K. **The treatment of community-acquired methicillin-resistant Staphylococcus aureus infections.** *Pediatr Infect Dis J* 2008; 27:67-68.
33. Moran G, Krishndasan A, Gorwitz RJ. **Methicillin-resistant Staphylococcus aureus infections among patients in the emergency department.** *N England J Med* 2006; 355:666-74.
34. Coombs GW, Pearson JC, O'Brien FG, Murray RJ, Grubb WB. **Methicillin-resistant Staphylococcus aureus clones, Western Australia.** *Emerg Infect Dis* 2006; 12:241-47.
35. Velázquez-Meza ME, Ayala-Gaytán J, Carnalla-Barajas MN, Soto-Noguerón A, Guajardo-Lara CE, Echaniz-Aviles G. **First report of community-associated methicillin resistant Staphylococcus aureus (USA300) in México.** *J Clin Microbiol* 2011;49(8):3099-100.
36. Noriega L M, González P, Hormazábal J C, Pinto C, Canals M, Munita J M, et al. **Community acquired infections with methicillin resistant strains of Staphylococcus aureus: report of five cases.** *Rev Med Chile* 2008; 136: 885-91.

## VIII. ANEXOS



### CONSENTIMIENTO INFORMADO

Ha sido mi hijo invitado para participar en la investigación sobre: "INFECCIONES POR STAFILOCOCO AUREUS METICILINO RESISTENTE ADQUIRIDAS EN LA COMUNIDAD Y ADQUIRIDAS EN EL HOSPITAL"

Entiendo que la participación en esta investigación consiste en responder en esta única vez, preguntas de datos propios. He sido informado que no existen riesgos para mí hijo \_\_\_\_\_, al participar en la presente investigación. Soy consciente de que puede que no haya beneficio personal para mi hijo, pero con los datos proporcionados se beneficiarán todos los pacientes que padecen o están en el mismo estado que mi hijo. He leído la información proporcionada, o me ha sido leída. He tenido la oportunidad de preguntar dudas sobre ello y se me han respondido satisfactoriamente.

Consiento voluntariamente participar en la presente investigación.

Fecha: \_\_\_\_\_ Firma o huella dactilar de la paciente: \_\_\_\_\_

**Si es analfabeta:**

Un testigo que sepa leer y escribir debe firmar (si es posible, esta persona debería seleccionarla el cuidador).

He sido testigo de la lectura exacta del documento de consentimiento y el individuo ha tenido la oportunidad de hacer preguntas. Confirmo que el individuo ha dado el consentimiento libremente.

Nombre del testigo: \_\_\_\_\_ Identificación: \_\_\_\_\_  
Relación con el paciente: \_\_\_\_\_ Firma del testigo: \_\_\_\_\_

He leído con exactitud o he sido testigo de la lectura exacta del documento de consentimiento a la paciente, y el individuo ha tenido la oportunidad de hacer preguntas. Confirmo que ha dado su consentimiento libremente.

Nombre del investigador Paulys Gómez Firma: \_\_\_\_\_  
Fecha: \_\_\_\_\_



### BOLETA DE RECOLECCION DE DATOS

“ infecciones por staphylococcus aureus metilino resistente y sensible adquiridos en la comunidad y adquiridos en el hospital”

#### I. DATOS GENERALES

Fecha: \_\_\_\_\_ No. De Boleta: \_\_\_\_\_  
Edad \_\_\_\_\_ Sexo \_\_\_\_\_  
Servicio: \_\_\_\_\_ Diagnóstico de Ingreso: \_\_\_\_\_

#### II. FACTORES DE RIESGO

Antibiótico los últimos 6 meses SI  NO   
Hospitalización los últimos 6 meses SI  NO   
Encamamiento  UCIP  UCIM  ESPECIALIDADES Cual? \_\_\_\_\_

#### III. PATOLOGIAS DE BASE

Estado nutricional: normal  DPC aguda  DPC crónica   
Prueba de VIH: Positivo  Negativo  Ignorado   
ERC: SI  NO   
Tipo de catéter: Hemodiálisis  Diálisis peritoneal   
Neoplasia: SI  NO  Especifique? \_\_\_\_\_  
OTRAS: \_\_\_\_\_  
NINGUNA

#### III DATOS MICROBIOLÓGICOS

Hemocultivo  Urocultivo  Secreción  Especifique \_\_\_\_\_  
Comunitaria  Hospitalaria   
SAMS  SAMR



ACTIVIDADES	CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES																																		
	“ infecciones por staphylococcus aureus meticilino resistente y sensible adquiridos en la comunidad y adquiridos en el hospital”																																		
	2013												2014												2015										
	E	F	M	A	M	J	J	A	S	O	N	D	E	F	M	A	M	J	J	A	S	O	N	D	E	F	M	A	M	J	J	A	S	O	N
Elaboración de protocolo.																																			
Ejecución de trabajo de campo																																			
Elaboración presentación de Informe																																			

### **PERMISO DEL AUTOR PARA COPIAR EL TRABAJO**

El autor concede permiso para reproducir total o parcialmente y por cualquier medios lateis titulada **“INFECCIONES POR STAPHYLOCOCCUS AUREUS METICILINO RESISTENTE Y SENSIBLE ADQUIRIDOS EN LA COMUNIDAD Y ADQUIRIDOS EN EL HOSPITAL”** para pronósticos de consulta académica sin embargo, quedan reservados los derechos de autor que confiere la ley, cuando sea cualquier otro motivo diferente al que se señala lo que conduzca a su reproducción comercialización total o parcial.