

Factores pronósticos de gravedad de las infecciones invasivas por *Staphylococcus aureus* adquiridas en la comunidad en niños

Prognostic factors of severity of invasive community acquired Staphylococcus aureus infections in children

Dra. Soraya Araya^a, Dr. Fernando Galeano^a, Dra. Sara Amarilla^a, Dr. Nicolás González^a, Dr. Silvio Apodaca^a, Dra. Dolores Lovera^a y Dr. MSc. Antonio Arbo^{a,b}

RESUMEN

Objetivo: Describir las características clínicas de las infecciones invasivas por *Staphylococcus aureus* en niños e identificar los factores pronósticos de gravedad y mortalidad.

Materiales y métodos: Estudio observacional, en pacientes < 16 años hospitalizados en 2010-2015 por infecciones invasivas por *S. aureus* en el Instituto de Medicina Tropical, de Asunción, Paraguay. Los pacientes se distribuyeron según si habían requerido ingresar a la Unidad de Cuidados Intensivos o no, y se compararon variables clínicas, de laboratorio y evolutivas.

Resultados: De los 107 pacientes incluidos, 50 (el 47 %) presentaron bacteremia; 50 (el 47 %), neumonía; y 21 (el 19 %), sepsis con focos múltiples. En los pacientes que ingresaron en la Unidad de Cuidados Intensivos (el 41 %), el uso previo de antibiótico ($p < 0,05$), la presencia de bacteremia ($p = 0,01$), de comorbilidad ($p < 0,05$) y la presentación con focos sépticos múltiples ($p < 0,01$) fueron más frecuentes. La mortalidad global fue del 15 %. Factores de riesgo asociados a mortalidad fueron, entre otros, la presencia, de hipotensión al ingresar ($p < 0,01$), focos sépticos múltiples ($p < 0,01$), bacteremia ($p < 0,01$), leucopenia ($p < 0,01$), anemia grave ($p < 0,01$) y acidosis metabólica ($p < 0,01$).

Conclusiones: Los factores pronósticos de gravedad fueron el uso previo de antibióticos, la bacteremia, la presencia de comorbilidad y la presentación con focos sépticos múltiples. La mortalidad fue significativa; los factores de riesgo asociados fueron la presencia, al ingresar, de hipotensión, focos sépticos múltiples, leucopenia, anemia grave y acidosis metabólica.

Palabras clave: *Staphylococcus aureus*, infecciones estafilocócicas invasivas, niños, factores de riesgo.

- a. Instituto de Medicina Tropical.
- b. Universidad Nacional de Asunción, Paraguay.

Correspondencia:

Dr. Antonio Arbo:
antonioarbo@hotmail.com

Financiamiento:

Ninguno.

Conflicto de intereses:

Ninguno que declarar.

Recibido: 29-11-2018

Aceptado: 2-6-2019

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2019.381>

Texto completo en inglés:

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2019.eng.381>

Cómo citar: Araya S, Galeano F, Amarilla S, González N, et al. Factores pronósticos de gravedad de las infecciones invasivas por *Staphylococcus aureus* adquiridas en la comunidad en niños. *Arch Argent Pediatr* 2019;117(6):381-387.

INTRODUCCIÓN

En las dos últimas décadas, se ha observado, a nivel mundial, la emergencia de infecciones comunitarias causadas por cepas de *Staphylococcus aureus* con resistencia a meticilina (SAMR).¹⁻³ En América Latina, los primeros reportes de casos de estas infecciones adquiridas en la comunidad (SAMR-AC) tuvieron lugar en el Uruguay, en el año 2001,⁴ tras lo cual diferentes países del continente,⁵⁻⁸ que incluyeron el Paraguay,⁹ lo reportaron con prevalencias de resistencia a meticilina del 25 % al 70 %.¹⁰

Teniendo en cuenta la gravedad asociada a las infecciones causadas por *S. aureus* adquiridas en la comunidad,¹¹ cobra especial importancia, en este nuevo escenario de susceptibilidad antimicrobiana, identificar factores inherentes al huésped y a la bacteria, que podrían considerarse pronósticos de gravedad al momento en que se hospitaliza el paciente. Aunque se han reportado varios estudios que evalúan dichos factores en la población adulta, en la población pediátrica, la información al respecto es limitada. De ahí, el objetivo del estudio de describir las características clínicas de las infecciones invasivas por *Staphylococcus aureus* en los niños e identificar los factores pronósticos de gravedad y mortalidad.

MATERIALES Y MÉTODOS

Población y diseño del estudio

El presente estudio de carácter descriptivo retrospectivo, transversal,

se realizó en el Instituto de Medicina Tropical, de Asunción, Paraguay, centro de referencia principal de patología infecciosa del país. Se incluyeron pacientes menores de 16 años con diagnóstico de egreso de infección invasiva por *S. aureus* hospitalizados entre los años 2010 y 2015.

Se definió como infección invasiva por *S. aureus* la presencia de un cuadro clínico infeccioso con aislamiento concomitante de *S. aureus* en sitios normalmente estériles, que incluyeron sangre, líquido pleural, líquido cefalorraquídeo, líquido articular, hueso, líquido pericárdico, líquido peritoneal u otro sitio interno del cuerpo. Los casos de procesos infecciosos limitados a la infección de la piel y las partes blandas fueron excluidos, excepto que se asociara a un síndrome de respuesta inflamatoria sistémica. Fueron excluidos los pacientes trasladados de otros nosocomios, los pacientes cuyas historias clínicas se encontraban incompletas para las variables de este estudio, así como aquellos casos en los que el aislamiento del *S. aureus* se obtuvo en muestras tomadas después de 48 h de hospitalizados.

Los diferentes datos se recolectaron en una planilla estandarizada. Se incluyeron variables demográficas (sexo, edad, comorbilidad), clínicas, tipo de infección (focos múltiples, neumonía, osteomielitis, miocarditis, meningitis, endocarditis), de laboratorio (glóbulos blancos, hemoglobina, plaquetas, hipoalbuminemia, bacteremia, entre otros), microbiológicas (patrón de susceptibilidad) y evolutivas (necesidad de hospitalización en la Unidad de Cuidados Intensivos –UCI–, requerimiento de asistencia respiratoria mecánica –ARM–, presencia de insuficiencia renal o hepática). Se realizó la caracterización microbiológica de los *S. aureus* y la sensibilidad antimicrobiana mediante el sistema automatizado de identificación Vitek®BioMérieux.

Los pacientes con hipotensión, insuficiencia respiratoria (saturación de oxígeno $-\text{O}_2-$ < 90 % al respirar aire ambiental o requerimiento de fracción inspirada de oxígeno $-\text{FIO}_2-$ > 50 % para mantener la saturación de O_2 del 92 % o más), mala dinámica respiratoria (utilización de músculos accesorios, aleteo nasal, frecuencia respiratoria > 2 desvíos estándar –DE– para la edad) o trastorno del sensorio, requirieron hospitalización en la UCI.

Análisis estadístico

Luego de un análisis general, los pacientes fueron estratificados según si habían ingresado a

la UCI o no y según si el estado al egresar había sido vivo o muerto (óbito). Se analizaron las diferentes variables demográficas, clínicas y de laboratorio, y su asociación con la gravedad de las infecciones invasivas por *S. aureus* medidas en términos de hospitalización en la UCI, así como con la mortalidad.

Los análisis comparativos se realizaron utilizando la *t* de Student para variables paramétricas y la χ^2 para el contraste de proporciones. Para el análisis de los factores de riesgo, se calculó la razón de momios (*odds ratio* –OR–) con un intervalo de confianza (IC) del 95 %.

Ética

El estudio fue aprobado por el Comité de Ética de la Institución. Dada su característica, retrospectivo de fuente secundaria, no se obtuvo consentimiento informado y los investigadores aseguraron el completo anonimato de los pacientes involucrados.

RESULTADOS

Características generales

Durante el período de estudio, se hospitalizaron 418 pacientes con aislamiento de *S. aureus*, de un sitio estéril en las primeras 48 h de internación. De ellos, 107 (el 26 %) tuvieron infecciones invasivas. La edad media de los pacientes fue de 75 ± 56 meses, con un ligero predominio del sexo masculino (el 58 % vs. el 42 %). Más infecciones se observaron en los niños mayores de 5 años ($n = 50$), al compararlos con el grupo etario < 2 años ($n = 20$) y el grupo de 2-5 años ($n = 37$) ($p < 0,05$).

La distribución de las infecciones invasivas fue neumonía ($n = 50$), osteomielitis ($n = 30$), sepsis con focos múltiples ($n = 21$; en dos casos, con endocarditis), meningitis ($n = 4$) y endocarditis primaria ($n = 2$). En 50 de los 107 pacientes (el 47 %), se constató bacteremia, que se encontró en el 20 % de los casos de neumonía ($n = 10$), en el 30 % de los casos de osteomielitis ($n = 9$), en el 100 % de los casos de sepsis con focos múltiples ($n = 21$), en los dos casos de endocarditis primaria y en los cuatro casos de meningitis.

Treinta y cuatro pacientes (el 32 %) tenían una comorbilidad; la atopía ($n = 11$, el 10 %) y los trastornos nutricionales (desnutrición $-n = 7-$ y obesidad $-n = 4-$) fueron las más frecuentes. Otras causas de comorbilidad fueron asma ($n = 4$), uso de corticoides ($n = 4$) e infección por virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) ($n = 4$). El 44 % de los pacientes habían recibido algún

antibiótico antes de la hospitalización. La gran mayoría de los pacientes presentaron leucocitosis al ingresar ($X \pm DE$: $16\ 200 \pm 5505/\text{mm}^3$), y se observó anemia moderada o grave en 40 casos (el 37 %). La mortalidad general de la serie fue del 15 % (Tabla 1).

Características de pacientes con infecciones por *S. aureus* con resistencia a meticilina (SAMR) y meticilino-sensibles (SAMS)

De los 107 aislamientos de *S. aureus*, 42 (el 39 %) fueron resistentes a oxacilina (SAMR). Las infecciones por SAMS predominaron en el grupo etario menor de 5 años (el 69 %), en tanto que las infecciones por SAMR fueron

más frecuentes (el 70 %) en los niños > 5 años ($p < 0,001$). Mientras el 83 % de las infecciones por SAMR se observaron en el sexo masculino, esta proporción fue del 42 % en el caso de las infecciones por SAMS ($p < 0,001$) (Tabla 2). La frecuencia de comorbilidad ($p = 0,02$), así como los casos de neumonía ($p = 0,04$), de bacteremia ($p = 0,01$) y de sepsis con focos múltiples ($p = 0,02$), fueron mayores en los pacientes con infección por SAMR (Tabla 2).

Aunque no hubo diferencia en la mortalidad entre las infecciones por SAMR y SAMS, la hospitalización en la UCI fue significativamente mayor en los pacientes con infecciones por SAMR (el 60 % vs. el 29 %, $p = 0,01$) (Tabla 2).

TABLA 1. Características clínicas y demográficas de pacientes con infecciones invasivas por *Staphylococcus aureus* adquiridas en la comunidad

Variable	Número	Porcentaje (%)
Pacientes	107	100
Edad media (años) (media \pm DE)	6,25 \pm 4,7	
< 2 años	20	18,7
2-5 años	37	34,6
> 5 años	50	46,7
Sexo masculino/femenino	62/45	58/42
Bacteremia	50	47
Neumonía	50*	47
Múltiples focos	21	19,6
Osteomielitis	30	28
Endocarditis	4	3,7
Miocarditis	8	7,5
Meningitis	4	3,7
Ingresos a la UTI	44	41
ARM	27	25
Óbitos	16	15

* Empiema: 11 pacientes.

DE: desvío estándar; UTI: Unidad de Terapia Intensiva; ARM: asistencia respiratoria mecánica.

TABLA 2. Características de pacientes con infecciones por *Staphylococcus aureus* con resistencia a meticilina y meticilino-sensibles

Variable (número)	Infecciones por SAMR N = 42	Infecciones por SAMS N = 65	Valor de p
Grupo etario			
< 5 años	12 (29 %)	45 (69 %)	< 0,0001
> 5 años	30 (71 %)	20 (31 %)	< 0,0001
Sexo masculino	35 (83 %)	27 (42 %)	< 0,0001
Sexo femenino	7 (17 %)	38 (58 %)	< 0,0001
Comorbilidad	21 (50 %)	13 (20 %)	0,02
Neumonía (n = 50)*	25 (60 %)	25 (38 %)	0,04
Osteomielitis (n = 30)*	16 (38 %)	14 (22 %)	0,07
Bacteremia (n = 50)*	26 (62 %)	24 (37 %)	0,01
Endocarditis (n = 4)*	3 (7 %)	1 (1,5 %)	0,29
Focos múltiples (n = 21)*	13 (31 %)	8 (12 %)	0,02
Hospitalización en la UTI (n = 44)	25 (60 %)	19 (29 %)	0,002
Óbitos (n = 16)	6 (14 %)	10 (15 %)	0,5

* Algunos pacientes tuvieron más de una afectación.

UTI: Unidad de Terapia Intensiva; SAMR: infecciones por *Staphylococcus aureus* con resistencia a meticilina;

SAMS: infecciones por *Staphylococcus aureus* meticilino-sensibles.

Hospitalización en la Unidad de Cuidados Intensivos

Cuarenta y cuatro pacientes (el 41 %) ingresaron a la UCI (Tabla 3). Al comparar los pacientes que ingresaron a la UCI con los que no lo requirieron (n = 63), no hubo diferencia en la edad media entre ambos grupos (72 ± 61 meses vs. 75,4 ± 57 meses, p > 0,5), pero se observó un predominio del sexo masculino entre los que lo requirieron (el 54,5 % vs. el 31,7 %) (p < 0,05). El uso de antibióticos antes de la hospitalización (p < 0,001), así como la presencia de comorbilidad

(p < 0,01), fueron más frecuentes entre los hospitalizados en la UCI. Al comparar los tipos de infección invasiva por *S. aureus*, la presencia de neumonía (30/44 vs. 20/63, p < 0,001) y sepsis con focos múltiples (18/44 vs. 3/63, p < 0,001) predominó entre los casos que se hospitalizaron en la UCI (Tabla 3). Igualmente, la presencia de bacteremia (p = 0,01) fue claramente mayor en los hospitalizados en la UCI (Tabla 3). Al comparar el tiempo de hospitalización, esta fue más prolongada entre los que se hospitalizaron en la UCI respecto de los que no lo requirieron

TABLA 3. Factores pronósticos de gravedad en pacientes con infecciones invasivas adquiridas en la comunidad por *Staphylococcus aureus*

Variables clínicas	Hospitalización en la UCI N = 44 (%)	Hospitalización en la Sala General N = 63 (%)	Valor de p	Razón de momios (IC 95 %)
Edad media (en meses) (media ± DE)	72 + 61	75,4 + 57	> 0,5	
Sexo masculino	24 (54,5)	20 (31,7)	< 0,05	2,58 (1,16-5,71)
Uso de antibióticos previo	33 (74)	14 (22)	< 0,001	10,50 (4,24-25,94)
Comorbilidad	22 (50)	12 (19)	< 0,01	4,25 (1,79-10,07)
Focos múltiples	18 (41)	3 (4,7)	< 0,001	13,84 (3,75-51,11)
Neumonía	30 (68)	20 (31,7)	< 0,001	4,60 (2,01-10,53)
Osteomielitis	10 (23)	20 (31,7)	0,30	0,63 (0,26-1,52)
Endocarditis	2 (4,5)	2 (3)	0,71	1,45 (0,19-10,72)
Meningitis	4 (9)	0 (0)	< 0,1	14,11 (0,73-269,13)
Hipotensión	26 (59)	1 (1,6)	< 0,001	89,55 (11,35-706,25)
Bacteremia	27 (61)	23 (36,5)	0,01	2,76 (1,24-6,11)
Óbitos	14 (32)	2 (3,1)	< 0,001	14,23 (3,03-66,70)

UCI: Unidad de Cuidados Intensivos; DE: desvío estándar; IC: intervalo de confianza.

TABLA 4. Factores de laboratorio pronósticos de gravedad en pacientes con infecciones invasivas adquiridas en la comunidad por *S. aureus*

Variables de laboratorio	Hospitalizados en la UTI N = 44 (%)	Hospitalizados en la Sala General N = 63 (%)	Valor de p	Razón de momios (IC 95 %)
Recuento de GB/mm ³ (X ± DE)	16185 + 9210	16232 + 5505	0,5	
GB > 15000/mm ³	27 (61,4)	29 (46)	0,10	1,86 (0,85-4,07)
GB < 5000/mm ³	7 (15,9)	0 (0)	0,02	25,40 (1,41-457,52)
Hb media (g/dl)	9,6 + 2,6	11 + 1,9	> 0,1	
Hb < 7 g/dl	6 (13,6)	0 (0)	0,03	21,44 (1,17-391,33)
Recuento de plaquetas/mm ³ (X ± DE)	267667 + 180494	318376 + 218296	> 0,1	
Plaquetas < 100000/mm ³	7 (15,9)	0 (0)	0,02	25,40 (1,41-457,52)
GOT o GPT > 3 veces el valor normal	14 (31,8)	5 (7,9)	< 0,01	5,41 (1,78-16,46)
Tiempo de protrombina < 60 %	10 (22,7)	2 (3,2)	< 0,01	8-97 (1,85-43,33)
Bicarbonato < 15 meq/l	11 (25)	1 (1,6)	< 0,01	20,66 (2,55-167,13)
pH ≤ 7,2	14 (31,8)	0 (0)	< 0,01	60,37 (3,48-1046,00)
Albúmina baja (< 3,5 g/dl)	18 (40,9)	2 (3,1)	< 0,001	21,11 (4,56-97,64)
Sensibilidad antibiótica				
Resistencia a metilicina	25 (57 %)	17 (27)	< 0,01	3,56 (1,57-8,04)
Resistencia a TMP-SMX	5 (11,4)	2 (3,2)	> 0,1	3,91 (0,72-21,15)
Resistencia a clindamicina	3 (6,8)	1 (1,6)	> 0,1	4,53 (0,45-45,12)

GB: glóbulos blancos en sangre; Hb: hemoglobina; UTI: Unidad de Terapia Intensiva; IC: intervalo de confianza; DE: desvío estándar; TMP-SMX: trimetoprim/sulfametoxazol; GOT: transaminasa glutámico-oxalacética; GPT: transaminasa glutámico-pirúvica.

(20 + 19 días vs. 13 + 15 días, $p < 0,05$). Por último, la mortalidad fue significativamente mayor en los hospitalizados en la UCI ($p < 0,001$) (Tabla 3).

Al analizar las características de los estudios de laboratorio, la presencia de un recuento de leucocitos sanguíneos $< 5000/\text{mm}^3$ ($p = 0,02$), la anemia grave $< 7 \text{ g/dl}$ ($p = 0,03$) y la trombocitopenia $< 100\,000/\text{mm}^3$ ($p = 0,02$) fueron más frecuentes en los hospitalizados en la UCI (Tabla 4). Igualmente, más pacientes hospitalizados en la UCI exhibieron un nivel elevado de transaminasas > 3 veces del valor normal ($p < 0,01$), acidosis metabólica ($p < 0,01$) e hipoalbuminemia $< 3,5 \text{ g/dl}$ ($p < 0,001$) (Tabla 4). La frecuencia de resistencia a meticilina fue significativamente mayor entre los que requirieron el ingreso a la UCI ($p < 0,01$) (Tabla 4).

Las variables asociadas a mortalidad fueron la presencia, al ingresar, de hipotensión (OR 15,20; IC 95 %: 4,31-53,57; $p < 0,001$), bacteremia (OR 6,32; IC 95 %: 1,68-23,75; $p < 0,01$), neumonía (OR 12,16; IC 95 %: 3,50-42,19; $p < 0,01$) y el diagnóstico de sepsis con múltiples focos sépticos (OR 42,50; IC 95 %: 10,45-172,71; $p < 0,01$) (Tabla 5). Entre los datos de laboratorio al ingresar, fueron identificados como factores de riesgo asociados a mortalidad la presencia de un recuento de leucocitos sanguíneos $< 5000/\text{mm}^3$ (OR 20,22; IC 95 %: 3,49-117,03; $p < 0,001$), la anemia grave (hemoglobina $< 7 \text{ g/dl}$) (OR 40,90; IC 95 %: 4,37-382,92; $p < 0,01$), la acidosis metabólica (OR 40,90; IC 95 %: 4,37-382,92; $p < 0,01$) y el aislamiento de *S. aureus* con resistencia a clindamicina (OR 20,76; IC 95 %: 2,00-214,90; $p = 0,01$). La presencia de resistencia a meticilina no se asoció a mayor mortalidad (Tabla 5).

DISCUSIÓN

En el presente estudio, se analizaron todos los casos de infecciones invasivas por *S. aureus* hospitalizados en un centro de referencia de enfermedades infecciosas del Paraguay durante un período de cinco años. Las infecciones invasivas por *S. aureus* se observaron, principalmente, en escolares (el 50 % de los casos), situación similar a otras series de bacteremia por *S. aureus* de nuestra región, como en la Argentina o el Uruguay.⁵⁻⁷ El hecho de que la puerta de entrada de las infecciones por *S. aureus*, con frecuencia, sea la piel y los escolares estén más expuestos a sufrir heridas o pequeños traumas en la piel puede ser una de las explicaciones de esta observación. Sin embargo, en otras series, sobre todo, de Estados Unidos de América (EE. UU.)^{12,13} o Asia,¹⁴ las infecciones adquiridas por *S. aureus* en la comunidad se observan, principalmente, en grupos de niños de 3 años o menos.

Aunque el 32 % de los pacientes presentaron alguna comorbilidad y, en general, de no marcada gravedad, como atopia o desnutrición, la mayoría de los pacientes con infección invasiva adquirida por *S. aureus* fueron inmunocompetentes. Esto difiere de otras series, tanto de EE. UU. como de Europa.^{12,15,16}

El 40 % de los *S. aureus* causantes de enfermedad invasiva en la presente serie fueron resistentes a meticilina. Estos hallazgos muestran que al fenómeno epidémico del incremento de la resistencia del *S. aureus* a meticilina, reportada en diferentes países tanto del hemisferio norte como del sur, no ha escapado nuestro país, lo que anticipa un aumento de la resistencia en los siguientes años.

Nuestra serie muestra la gravedad de las

Tabla 5. Factores pronósticos asociados a mortalidad en pacientes con infecciones invasivas por *Staphylococcus aureus*

Variable	Total	Óbitos N = 16 (%)	Sobrevivientes N = 91 (%)	p	Razón de momios (IC 95 %)
Hipotensión	27	12 (75,0)	15 (16,5)	$< 0,001$	15,20 (4,31-53,57)
Bacteremia	50	13 (81,2)	37 (40,6)	$< 0,01$	6,32 (1,68-23,75)
Neumonía	30	12 (75,0)	18 (19,8)	$< 0,01$	12,16 (3,50-42,19)
Infección con múltiples focos	18	12 (75,0)	6 (6,6)	$< 0,001$	42,50 (10,45-172,71)
Leucopenia	7	5 (31,2)	2 (2,2)	$< 0,001$	20,22 (3,49-117,03)
Anemia grave (Hb < 7)	6	5 (31,2)	1 (1,1)	$< 0,01$	40,90 (4,37-382,92)
Acidosis metabólica (Bic < 15)	14	8 (50,0)	6 (6,6)	$< 0,001$	14,16 (3,92-51,10)
Resistencia a meticilina	42	6 (37,5)	36 (39,5)	0,87	0,91 (0,30-2,74)
Resistencia a clindamicina	4	3 (18,7)	1 (1,1)	0,01	20,76 (2,00-214,90)

Hb: hemoglobina; IC: intervalo de confianza.

infecciones invasivas por *S. aureus*. El 41 % de los pacientes requirieron admisión a la UCI. Aunque no se observaron diferencias en la edad media entre los que ingresaron y los que no ingresaron en la UCI, más niños del sexo masculino lo requirieron. Es conocido el hecho de que el sexo tiene un impacto importante sobre el resultado de una serie de enfermedades infecciosas.¹⁷ La comorbilidad fue un factor asociado al ingreso a la UCI, lo cual no es sorprendente, puesto que la integridad del sistema inmune es crítica en la respuesta del huésped a la infección.¹⁸ Además, la frecuencia de uso de antibióticos previo al ingreso fue mayor entre los que ingresaron a la UCI. Esto puede haber influido en el retardo en la consulta en los casos que estaban en tratamiento e impactar en la gravedad del cuadro. Este aspecto ya se ha observado en neumonías adquiridas en la comunidad.¹⁹

La presencia de bacteremia ($p = 0,01$), de neumonía ($p < 0,01$), así como la presentación clínica con múltiples sitios de infección (sepsis con focos múltiples) ($p < 0,01$), se correlacionaron con el ingreso a la UCI. Estos hallazgos no son sorprendentes, ya que la presencia de un microorganismo en sangre, frecuentemente, se acompaña de la activación de citocinas, lo que conduce al síndrome de respuesta inflamatoria sistémica.²⁰ La gravedad de la neumonía por *S. aureus* está ampliamente documentada y se confirma porque, en nuestra serie, el 68 % de los pacientes que se hospitalizaron en Terapia padecían neumonía. En la serie de M. A. Carrillo-Márquez et al.,²¹ el 58 % de los casos de neumonía requirieron admisión a Cuidados Intensivos. La incidencia de focos metastásicos en el curso de las bacteremias por *S. aureus* varía entre el 15 % y el 68 % en diferentes series y representa un marcador de gravedad.^{16,22,23}

De los pacientes que se hospitalizaron en la UCI, en el 57 % de los casos, el *S. aureus* aislado fue resistente a la meticilina, proporción significativamente mayor que los casos que no requirieron hospitalización en la UCI ($p < 0,01$). Los casos de infección por SAMR fueron más graves (mayor frecuencia de neumonía, bacteremia y sepsis con focos múltiples) (Tabla 2), lo cual puede explicar la mayor frecuencia de hospitalización en la UCI.

Nuestro estudio ha permitido identificar variables de laboratorio asociadas a mayor gravedad en el escenario de las infecciones estafilocócicas. En este sentido, la presencia, al ingresar, de leucopenia ($< 5000/\text{mm}^3$)

($p = 0,02$), anemia grave $< 7 \text{ g/dl}$ ($p = 0,03$) y plaquetopenia $< 100\,000/\text{mm}^3$ ($p = 0,02$ w) fueron significativamente más frecuentes en los que se hospitalizaron en la UCI. Estas asociaciones ya fueron reportadas por otros autores.²⁴⁻²⁷

La mortalidad en infecciones invasivas por *S. aureus* en la presente serie fue significativa (el 15 %). Aunque esta figura es similar a lo expuesto en otras publicaciones,²⁸ la mortalidad puede ser mayor del 48 %.¹¹ Sin embargo, otras series reportan una mortalidad mucho menor. Así, en la serie de G. Pérez y col.,⁷ de la Argentina, la mortalidad observada fue del 6 %; en la serie de M. Gijón y col.,¹⁵ de Europa, del 2 %; en la de D. Engelman y col.,²² o en la de McMullan y col.,²⁹ en Australia, entre el 2 % y el 4 %; y, en la de J. S. Gerber y col.,¹² en EE. UU., del 1 %. La elevada mortalidad observada en nuestra serie puede explicarse, en parte, por la gravedad de los casos admitidos en nuestra Institución, dado que es un centro de referencia.

En el presente estudio, se identificaron varios factores de riesgo tanto clínicos (presencia, al ingresar, de hipotensión, neumonía, sepsis con focos múltiples) como de laboratorio (bacteremia, leucopenia, anemia grave y acidosis metabólica) asociados a mortalidad. Varios de estos factores ya se han reportado en otras series.^{15,23,30}

Nuestro estudio tiene varias limitaciones. Debido a que el criterio de inclusión fue el aislamiento de *S. aureus*, existe un potencial factor de sesgo que los cultivos se hayan tomado a los pacientes que se apreciaban más graves en la Sala de Urgencias. Además, puesto que el Instituto de Medicina Tropical es un hospital de referencia de patología infecciosa, es posible que nuestra población represente los casos más graves que se presentan en la comunidad. Por lo tanto, nuestros resultados no son enteramente extrapolables a la población de un hospital general.

Se necesitan estudios adicionales de carácter multicéntrico para dilucidar los factores de riesgo más claramente y definir los regímenes de tratamiento más eficaces para reducir la morbilidad y mortalidad de las infecciones invasivas por *S. aureus*.

CONCLUSIÓN

Nuestros resultados muestran la gravedad de las infecciones invasivas adquiridas en la comunidad causadas por *S. aureus*. Este estudio ha permitido identificar importantes factores de riesgo de gravedad de la infección, así como de mortalidad, tanto clínicos como de laboratorio. ■

REFERENCIAS

- DeLeo FR, Otto M, Kreiswirth BN, Chambers HF. Community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Lancet*. 2010; 375(9725):1557-68.
- Kaplan S. Community-acquired methicillin resistant *Staphylococcus aureus* infections in children. *Semin Pediatr Infect Dis*. 2006; 17(3):113-9.
- Deurenberg RH, Vink C, Kalenic S, Friedrich AW, et al. The molecular evolution of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Clin Microbiol Infect*. 2007; 13(3):222-35.
- Galiana Villar A. Infección por *Staphylococcus aureus* metilicilino-resistente adquirido en la comunidad. *Arch Pediatr Urug*. 2003; 74(1):26-9.
- Pardo L, Vola M, Macedo-Viñas M, Machado V, et al. Community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in children treated in Uruguay. *J Infect Dev Ctries*. 2013; 7(1):10-6.
- Paganini H, Dela Latta MP, Muller Opet B, Ezcurra G, et al. Estudio multicéntrico sobre las infecciones pediátricas por *Staphylococcus aureus* metilicilino-resistente provenientes de la comunidad en la Argentina. *Arch Argent Pediatr*. 2008; 106(5):397-403.
- Pérez G, Martiren S, Reijtman V, Romero R, et al. Bacteriemia por *Staphylococcus aureus* adquirida en la comunidad en niños: estudio de cohorte 2010-2014. *Arch Argent Pediatr*. 2016; 114(6):508-13.
- Acuña M, Benadof D, Jadue C, Homarzábal JC, et al. *Staphylococcus aureus* resistente a metilicina asociado a la comunidad (SARM-AC): comunicación de los primeros cuatro casos pediátricos descritos en Hospital de Niños Roberto del Río. *Rev Chil Infectol*. 2015; 32(3):350-6.
- Irala Ledezma J, Sanabria G. Progresión de la resistencia a la oxacilina de *Staphylococcus aureus* aislados entre 2011-2013 en un hospital de referencia de Asunción-Paraguay. *Rev Inst Med Trop (Paraguay)*. 2017; 12(1):5-9.
- Jones RN, Guzman-Blanco M, Gales AC, Gallegos B, et al. Susceptibility rates in Latin American nations: report from a regional resistance surveillance program (2011). *Braz J Infect Dis*. 2013; 17(6):672-81.
- Tong SY, Davis JS, Eichenberger E, Holland TL, et al. *Staphylococcus aureus* infections: epidemiology, pathophysiology, clinical manifestations, and management. *Clin Microbiol Rev*. 2015; 28(3):603-61.
- Gerber JS, Coffin SE, Smathers SA, Zaoutis TE. Trends in the incidence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection in children's hospitals in the United States. *Clin Infect Dis*. 2009; 49(1):65-71.
- Kumarachandran G, Johnson JK, Shirley D-A, Graffunder E, et al. Predictors of adverse outcomes in children with *Staphylococcus aureus* bacteremia. *J Pediatr Pharmacol Ther*. 2017; 22(3):218-26.
- Qiao Y, Ning X, Chen Q, Zhao R, et al. Clinical and molecular characteristics of invasive community-acquired *Staphylococcus aureus* infections in Chinese children. *BMC Infect Dis*. 2014; 14:582.
- Gijón M, Bellusci M, Petraitiene B, Noguera-Julian A, et al. Factors Associated with Severity in invasive community-acquired *Staphylococcus aureus* infections in children: a prospective European multi-center study. *Clin Microbiol Infect*. 2016; 22(7):643.e1-6.
- Le J, Dam Q, Tran T, Nguyen A, et al. Epidemiology and hospital readmission associated with complications of *Staphylococcus aureus* bacteremia in pediatrics over a 25-year period. *Epidemiol Infect*. 2017; 145(12):2631-9.
- Muenchhoff M, Goulde PJR. Sex differences in pediatric infectious diseases. *J Infect Dis*. 2014; 209(Suppl 3):S120-6.
- Boyd JH, Russell JA, Fjell CD. The meta-genome of sepsis: host genetics, pathogens and the acute immune response. *J Innate Immun*. 2014; 6(3):272-83.
- Emery DP, Milne T, Gilchrist CA, Gibbons MJ, et al. The impact of primary care on emergency department presentation and hospital admission with pneumonia: a case-control study. *NPJ Prim Care Respir Med*. 2015; 25:14113.
- Bosmann M, Ward PA. The inflammatory response in sepsis. *Trends Immunol*. 2013; 34(3):129-36.
- Carrillo-Marquez MA, Hultén KG, Hammerman W, Lamberth L, et al. *Staphylococcus aureus* pneumonia in children in the era of community-acquired methicillin-resistance at Texas Children's Hospital. *Pediatr Infect Dis J*. 2011; 30(7):545-50.
- Engelman D, Hofer A, Davis JS, Carapetis JR, et al. Invasive *Staphylococcus aureus* Infections in Children in Tropical Northern Australia. *J Pediatr Infect Dis Soc*. 2014; 3(4):304-11.
- Miles F, Voss L, Segedin E, Anderson BJ. Review of *Staphylococcus aureus* infections requiring admission to a paediatric intensive care unit. *Arch Dis Child*. 2005; 90(12):1274-8.
- Gillet Y, Vanhems P, Lina G, Bes M, et al. Factors predicting mortality in necrotizing community-acquired pneumonia caused by *Staphylococcus aureus* containing Panton-Valentine leukocidin. *Clin Infect Dis*. 2007; 45(3):315-21.
- Khanafer N, Sicot N, Vanhems P, Dumitrescu O, et al. Severe leukopenia in *Staphylococcus aureus* necrotizing, community-acquired pneumonia: risk factors and impact on survival. *BMC Infect Dis*. 2013; 13:359.
- Muady GF, Bitterman H, Laor A, Vardi M, et al. Hemoglobin levels and blood transfusion in patients with sepsis in Internal Medicine Departments. *BMC Infect Dis*. 2016; 16(1):569.
- Wang JL, Chen SY, Wang JT, Wu GH, et al. Comparison of both clinical features and mortality risk associated with bacteremia due to community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and methicillin-susceptible *S. aureus*. *Clin Infect Dis*. 2008; 46(6):799-806.
- Gonzalez BE, Martinez-Aguilar G, Hultén KG, Hammerman WA, et al. Severe staphylococcal sepsis in adolescents in the era of community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Pediatrics*. 2005; 115(3):642-8.
- McMullan BJ, Bowen A, Blyth CC, Van Hal S, et al. Epidemiology and mortality of *Staphylococcus aureus* bacteremia in Australian and New Zealand children. *JAMA Pediatr*. 2016; 170(10):979-86.
- Bassetti M, Trecarichi EM, Mesini A, Spanu T, et al. Risk factors and mortality of healthcare-associated and community-acquired *Staphylococcus aureus* bacteraemia. *Clin Microbiol Infect*. 2012; 8(9):862-9.