



**Universidad
de Cartagena**
Fundada en 1827

**CARACTERIZACIÓN DE FACTORES CLÍNICOS, FENOTÍPICOS Y
GENOTÍPICOS DE LAS BACTERIEMIAS ESTAFILOCÓCCICAS EN UNA
POBLACIÓN PEDIÁTRICA DE LA CIUDAD DE CARTAGENA, COLOMBIA**

MARY JULIANA ZAPATA GELVEZ

**UNIVERSIDAD DE CARTAGENA
FACULTAD DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE PEDIATRIA
ESPECIALIDAD EN PEDIATRIA
CARTAGENA DE INDIAS D. T. H. Y C.
2021**

**CARACTERIZACIÓN DE FACTORES CLÍNICOS, FENOTÍPICOS Y
GENOTÍPICOS DE LAS BACTERIEMIAS ESTAFILOCÓCCICAS EN UNA
POBLACIÓN PEDIÁTRICA DE LA CIUDAD DE CARTAGENA, COLOMBIA**

Dra. MARY JULIANA ZAPATA GELVEZ
Residente III año de Pediatría
Universidad de Cartagena

Tutores

Dr. HERNANDO S. PINZÓN REDONDO
Médico Pediatra Infectólogo HINFP
Docente Universidad de Cartagena

Dra. NIRADIZ REYES RAMOS
Ph.D en Microbiología e Inmunología
Docente Universidad de Cartagena

**UNIVERSIDAD DE CARTAGENA
FACULTAD DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE PEDIATRIA
ESPECIALIDAD EN PEDIATRIA
CARTAGENA DE INDIAS D. T. H. Y C.
2021**



**Universidad
de Cartagena**
Fundada en 1827

Nota de aceptación

Nombre y firma del presidente del Jurado

Nombre y firma del Jurado 1

Nombre y firma del Jurado 2

Nombre y firma del Jefe de la Unidad Académica

Cartagena, D. T y C., Julio de 2021

Cartagena, Agosto de 2021

Doctora

VIRNA CARABALLO

Jefe Departamento de Postgrado y Educación Continua

Facultad de Medicina

Universidad de Cartagena

L. C.

Cordial saludo.

La presente tiene como fin el dar a conocer la nota cuantitativa y cualitativa del proyecto de investigación a cargo del residente de Pediatría MARY JULIANA ZAPATA GELVEZ, bajo nuestra asesoría; el trabajo se titula: **“Caracterización de factores clínicos, fenotípicos y genotípicos de las bacteriemias estafilocócicas en una población pediátrica de la ciudad de Cartagena, Colombia”**.

Nota cualitativa:

Nota cuantitativa:

Atentamente,

Dr. HERNANDO S. PINZÓN REDONDO

Docente de Pediatría

Universidad de Cartagena

Cartagena, Agosto de 2021

Doctor

ALVARO MONTERROSA CASTRO
Jefe Departamento de Investigaciones
Facultad de Medicina
Universidad de Cartagena
L. C.

Cordial saludo.

Por medio de la presente, autorizo que nuestro trabajo de investigación titulado: **“Caracterización de factores clínicos, fenotípicos y genotípicos de las bacteriemias estafilocócicas en una población pediátrica de la ciudad de Cartagena, Colombia”**, realizado por MARY JULIANA ZAPATA GELVEZ, bajo la tutoría de **HERNANDO S. PINZÓN REDONDO**, sea digitalizado y colocado en la web en formato PDF, para la consulta de toda la comunidad científica. Lo anterior es exigencia de la rectoría de la Universidad de Cartagena según circular 021 de la Vicerrectoría Académica de la Universidad de Cartagena del 28 de agosto del 2012.

Atentamente,

MARY JULIANA ZAPATA GELVEZ
Residente III año Especialización de Pediatría
C.C. 1098711491

Dr. HERNANDO S. PINZÓN REDONDO
Docente de Pediatría
Universidad de Cartagena

Dra. NIRADIZ REYES RAMOS
Docente de Ciencias Básicas
Universidad de Cartagena

Cartagena, Agosto de 2021

Doctor

ALVARO MONTERROSA CASTRO
Jefe Departamento de Investigaciones
Facultad de Medicina
Universidad de Cartagena
L. C.

Cordial saludo.

A través de la presente cedemos los derechos de propiedad intelectual del trabajo de investigación de nuestra autoría titulado: **“Caracterización de factores clínicos, fenotípicos y genotípicos de las bacteriemias estafilocócicas en una población pediátrica de la ciudad de Cartagena, Colombia”** a la Universidad de Cartagena para la consulta y préstamos a la biblioteca únicamente con fines académicos y/o investigativos descartándose cualquier fin comercial, permitiendo de esta manera su acceso al público.

Hago énfasis de que conservamos el derecho como autores de registrar nuestra investigación como obra inédita y la facultad de poder publicarlo en cualquier otro medio.

Atentamente,

MARY JULIANA ZAPATA GELVEZ
Residente III año Especialización de Pediatría
C.C. 1098711491

Dr. HERNANDO S. PINZÓN REDONDO
Docente de Pediatría
Universidad de Cartagena

Dra. NIRADIZ REYES RAMOS
Docente de Ciencias Básicas
Universidad de Cartagena

Cartagena, Agosto de 2021

Doctor

ALVARO MONTERROSA CASTRO

Jefe Departamento de Investigaciones

Facultad de Medicina

Universidad de Cartagena

L. C.

Cordial saludo.

Con el fin de optar por el título de: **ESPECIALISTA EN PEDIATRIA**, he presentado a la Universidad de Cartagena el trabajo de grado titulado: **“Caracterización de factores clínicos, fenotípicos y genotípicos de las bacteriemias estafilocócicas en una población pediátrica de la ciudad de Cartagena, Colombia”** Por medio de este escrito autorizo en forma gratuita y por tiempo indefinido a la Universidad de Cartagena para situar en la biblioteca un ejemplar del trabajo de grado, con el fin de que sea consultado por el público. Igualmente autorizo en forma gratuita y por tiempo indefinido a publicar en forma electrónica o divulgar por medio electrónico el texto del trabajo en formato PDF con el fin de que pueda ser consultado por el público.

Toda persona que consulte ya sea en la biblioteca o en medio electrónico podrá copiar apartes del texto citando siempre la fuente, es decir el título y el autor del trabajo. Esta autorización no implica renuncia a la facultad que tengo de publicar total o parcialmente la obra. La Universidad no será responsable de ninguna reclamación que pudiera surgir de terceros que reclamen autoría del trabajo que presento. Lo anterior es exigencia de la rectoría de la Universidad de Cartagena según circular 021 de la vicerrectoría académica de la Universidad de Cartagena del 28 de agosto del 2012:

Atentamente,

MARY JULIANA ZAPATA GELVEZ

Residente III año Especialización de Pediatría

C.C. 1098711491

Dr. HERNANDO S. PINZÓN REDONDO

Docente de Pediatría

Universidad de Cartagena

Dra. NIRADIZ REYES RAMOS

Docente de Ciencias Básicas, Facultad de Medicina

Universidad de Cartagena

Cartagena, Agosto de 2021

Señores

REVISTA CIENCIAS BIOMÉDICAS

Facultad de Medicina

Universidad de Cartagena

L. C.

Estimados señores:

Es mi deseo que el informe final del trabajo de grado: **“Caracterización de factores clínicos, fenotípicos y genotípicos de las bacteriemias estafilocócicas en una población pediátrica de la ciudad de Cartagena, Colombia”**, que realizado en conjunto con mis asesores y del cual los abajo firmantes somos autores:

SI, sea considerado, evaluado editorialmente y revisado por pares y publicado en la REVISTA CIENCIAS BIOMEDICAS, órgano de información científica de la Facultad de MEDICINA DE LA Universidad de Cartagena.

NO, sea considerado, evaluado editorialmente y revisado por pares y publicado en la REVISTA CIENCIAS BIOMEDICAS, órgano de información científica de la Facultad de MEDICINA DE LA Universidad de Cartagena.

MARY JULIANA ZAPATA GELVEZ

Residente III año Especialización de Pediatría

C.C. 1098711491

Dr. HERNANDO S. PINZÓN REDONDO

Docente de Pediatría

Universidad de Cartagena

OSCAR MONTES GUEVARA

Estudiante Investigador

Universidad de Cartagena

Dra. NIRADIZ REYES RAMOS

Docente de Ciencias Básicas

Universidad de Cartagena

AGRADECIMIENTOS

A Dios por dirigir cada uno de mis pasos.

A mi madre por ser mi ejemplo de vida.

A mis amigos a quienes considero mi familia siempre atentos a cada uno de los logros alcanzados.

A mis docentes por hacer de mí la profesional y persona que soy hoy.

A la Dra. Katherine Palacios y a todo el grupo de trabajo del Laboratorio Clínico del Hospital Napoleón Franco Pareja por su colaboración en la recolección de los aislados de *S. aureus*.

A la Dra. Niradiz Reyes y al Dr. Oscar Montes, integrantes del grupo de Genética y Biología Molecular de la Universidad de Cartagena por su apoyo invaluable para el desarrollo metodológico del proyecto.

Al grupo de Genética y Biología Molecular por su apoyo en el desarrollo del presente proyecto.

CONFLICTO DE INTERESES: Ninguno que declarar.

FINANCIACIÓN: Gastos generados por los autores

Caracterización de factores clínicos, fenotípicos y genotípicos de las bacteriemias estafilocócicas en una población pediátrica de la ciudad de Cartagena, Colombia

Characterization of clinical, phenotypic and genotypic factors of staphylococcal bacteremia in a pediatric population of the city of Cartagena, Colombia

Mary J. Zapata Gélvez, MD (1)

Hernando S. Pinzón Redondo, MD (2)

Oscar A. Montes Guevara, MSc (3)

Niradiz Reyes, Ph.D. (4)

(1) Médico. Residente III año de Pediatría. Facultad de Medicina. Universidad de Cartagena.

(2) Médico. Infectólogo Pediatra. Docente del programa de Pediatría. Facultad de Medicina. Universidad de Cartagena.

(3) Magister en Microbiología. Grupo de Genética y Biología Molecular. Universidad de Cartagena.

(4) Ph.D. en Microbiología e Inmunología. Directora del Grupo de Investigación Genética y Biología Molecular. Facultad de Medicina. Universidad de Cartagena.

RESUMEN

Contexto: Las infecciones por *Staphylococcus aureus* representan un gran impacto en términos de morbimortalidad y costos de la atención en salud, siendo los altos niveles de resistencia y la adquisición de diversos factores de virulencia determinantes importantes asociados a su patogenicidad, lo que lo convierte en un tema de interés en salud pública. Los estudios que correlacionan el comportamiento clínico, los perfiles de resistencia y la presencia del factor de virulencia leucocidina de Panton-Valentine (PVL) en las bacteriemias estafilocócicas en población pediátrica son limitados; es por esto que la caracterización de este tipo de infección

y el análisis de factores asociados a sus desenlaces contribuye hacia un enfoque predictivo y oportuno de esta patología.

Objetivos: Caracterizar los factores clínicos, fenotípicos y genotípicos de las bacteremias estafilocócica y su posible relación con el curso a bacteremia complicada y mortalidad en una población de pacientes pediátricos de la ciudad de Cartagena.

Métodos: Se realizó un estudio observacional, de corte transversal llevado a cabo en el Hospital Infantil Napoleón Franco Pareja de Cartagena; se identificaron cepas de *S. aureus* en muestras de hemocultivos desde abril de 2019 hasta marzo de 2020, se evaluó la presencia de los genes *nuc*, *lukS/lukF-PV* y *mecA* en los aislamientos mediante PCR múltiple, se revisaron registros clínicos para obtener información sociodemográfica, factores de riesgo, comorbilidades, curso clínico de las infecciones y perfil de susceptibilidad antibiótica de los aislamientos.

Resultados: Se identificó un total de 47 aislamientos de *S. aureus* durante el periodo de estudio, determinándose una prevalencia de 74% de *Staphylococcus aureus* meticilino resistente (SARM) causantes de bacteriemias estafilocócicas en nuestra población; con una mortalidad asociada de 13%; el 50% de los pacientes evolucionaron hacia bacteriemia complicada siendo en el 87,4% de los casos causados por cepas de SARM ($p= 0.043$); se identificó la presencia de genes para PVL en el 38% de los aislamientos, de éstos el 66,6% correspondieron a cepas resistentes a meticilina; no se encontraron asociaciones estadísticamente significativas entre la presencia de éste factor de virulencia, la evolución a bacteriemia complicada, mortalidad ni con otras variables sociodemográficas y/o clínicas analizadas.

Conclusiones: La prevalencia de cepas SARM en nuestro medio es alarmantemente elevada, y la progresión clínica hacia bacteriemia complicada está relacionada de manera independiente con sus factores de resistencia. Aunque

identificamos una alta prevalencia de cepas portadoras de genes PVL tanto meticilino sensibles (SAMS: *S. aureus sensible a meticilina*) como resistentes (SARM), la presencia de éste factor de virulencia no fue el principal determinante de gravedad o desenlaces en las bacteriemias estafilocócicas en la población estudiada.

Palabras clave: *Staphylococcus aureus*; SARM; Bacteriemia; Factores de virulencia; leucocidina de Pantón-Valentine (PVL), Pediatría.

SUMMARY

Context: *Staphylococcus aureus* infections represent a great impact in terms of morbidity and mortality and health care costs, being the high level of resistance and the acquisition of diverse virulence factors important determinants associated with their pathogenicity, making it a topic of interest in public health. Studies correlating clinical behavior, resistance profiles, and Pantón-Valentine leukocidin (PVL) in staphylococcal bacteremias in pediatric population are limited. This is why the characterization of this type of infection and the analysis of factors associated with clinical outcomes contribute towards a predictive and timely approach to this pathology.

Objectives: To characterize the clinical, phenotypic and genotypic factors of staphylococcal bacteremia and its possible relationship with the course to complicated bacteremia and mortality in a population of pediatric patients in the city of Cartagena.

Methods: An observational, cross-sectional study was carried out at the Napoleón Franco Pareja Children's Hospital in Cartagena; *S. aureus* strains were obtained from blood culture samples from April 2019 to March 2020, the presence of *nuc*, *lukS/lukF-PV* and *mecA* genes in the isolates was evaluated by multiplex PCR, clinical records were reviewed to obtain sociodemographic information, clinical course of infections and profile of antibiotic susceptibility of isolates.

Results: A total of 47 *S. aureus* isolates were identified during the study period, determining a 74% prevalence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) causing staphylococcal bacteremia in our population; with an associated mortality of 13%; 50% of the patients progressed to complicated bacteremia, in 87.4% of the cases caused by MRSA strains ($p = 0.043$); The presence of genes for PVL was identified in 38% of the isolates, of these 66.6% corresponded to strains resistant to methicillin; No statistically significant associations were found between the presence of this virulence factor, the evolution to complicated bacteremia, mortality, or with other sociodemographic and / or clinical variables analyzed.

Conclusions: The prevalence of MRSA strains in our area is alarmingly high, and the clinical progression to complicated bacteremia is independently related to their resistance mechanisms. Although we identified a high prevalence of strains carrying PVL genes, both methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus* (MSSA) and methicillin-resistant (MRSA); the presence of this virulence factor was not the main determinant of severity or outcome in staphylococcal bacteremia. in the population studied.

Key Words: *Staphylococcus aureus*; MRSA; Bacteremia; Virulence factors; Panton-Valentine leukocidin; Pediatrics.

INTRODUCCIÓN

Staphylococcus aureus (*S.aureus*) es un patógeno causante de un gran espectro de enfermedades que varían en severidad y presentación clínica; ésta variabilidad está relacionada en parte con sus diversos factores de virulencia (factores de adhesión, hemolisinas (toxinas α , β , γ , δ), leucocidinas (PVL, LukD / E), factores inmunomoduladores y toxinas extracelulares que contribuyen a la patogénesis (1) y explican su permanencia evolutiva (2). Así mismo, la variación clínica de la expresión de ciertos factores de virulencia como lo es la leucocidina Panton-Valentine (PVL) se atribuye tanto a su prevalencia en cepas resistentes y/o sensibles (3), como a diferencias epidemiológicas y/o moleculares (4)(5).

La PVL es una toxina citotóxica, codificada por genes transmitidos por fagos (*lukS-PV* y *lukF-PV*)(6). Sus blancos de acción son leucocitos polimorfonucleares, monocitos y macrófagos; se une a receptores del complemento e inducen la formación de poros que llevan a la destrucción celular. Además, promueven la liberación de citoquinas proinflamatorias y del factor de transcripción NF kappa B, convirtiéndose en un importante factor de virulencia (7). Las cepas de *S. aureus* portadoras de ésta toxina se han descrito ampliamente como causales de infecciones recurrentes en piel y tejidos blandos, musculoesqueléticas graves (8,9), así como en neumonía necrosante, una de las formas invasivas en la cual la expresión de PVL parece tener un papel patogénico directo (10–12); sin embargo, su participación en otras formas invasivas, en particular en las bacteriemias estafilocócicas es controversial (8)

S. aureus una causa importante de bacteriemia en niños (13), con una incidencia global que varía entre 3,7 a 8,8 por 100.000 habitantes año en diferentes cohortes a nivel mundial (14-16) dentro de los factores de riesgo descritos para bacteremia estafilocócica en la edad pediátrica están los pacientes menores de 1 año y en particular recién nacidos (14), pacientes con diálisis o plasmaféresis, trasplante de órganos, cáncer, anomalías cromosómicas, dermatitis atópica y cardiopatías congénitas (15,16); sin embargo, niños sin comorbilidades conocidas o sin contacto reciente con el sistema de salud representan más de un tercio de los casos (15). La mortalidad atribuida a bacteriemia en esta población oscila entre 0.7 y 8% y el porcentaje reportado de bacteriemia complicada en grandes cohortes retrospectivas llega hasta el 50% de los individuos (14, 17, 18); asociado a la presencia de cepas SARM como factor altamente predictivo de complicaciones (17). En general, el curso clínico de las bacteriemias estafilocócicas es variable y la determinación de posibles factores predictivos tanto a nivel clínico como microbiológico sigue siendo un desafío para la comunidad científica. (14- 16)

El presente estudio tiene como objetivo la descripción de factores clínicos, perfiles de susceptibilidad antibiótica y características moleculares de los aislamientos, entre estos la presencia de los genes *lukS/lukF-PV* y *mecA*, con el fin de identificar

posibles relaciones entre éstos factores y el desarrollo de bacteriemia estafilocócica complicada y la mortalidad en una población pediátrica de la ciudad de Cartagena.

MATERIALES Y MÉTODOS

Diseño y población de estudio

Se realizó un estudio observacional, analítico, de corte transversal, llevado a cabo en el Hospital Infantil Napoleón Franco Pareja de Cartagena, hospital pediátrico de tercer nivel de atención, referente regional. El comité de ética del Hospital Infantil Napoleón Franco Pareja aprobó la realización del estudio.

Desde abril de 2019 hasta marzo de 2020, se obtuvieron los aislamientos de *S. aureus* en muestras de hemocultivos de pacientes hospitalizados. Los aislamientos fueron analizados en el laboratorio de microbiología del Grupo de Investigación Genética y Biología Molecular de la Universidad de Cartagena; se revisaron registros clínicos de cada caso para obtener información sociodemográfica, presencia de comorbilidades (renal, cardíaca, pulmonar, oncológica u otra) se analizó la variable peso, talla y/o edad según fuese el caso para clasificar los sujetos con base a la presencia o no de afección nutricional según directrices de la OMS, así mismo se identificó la presencia y/o ausencia de algún factor de riesgo y la descripción individual de cada uno de éstos dentro de los cuales se incluyó (asistencia a guardería, ingreso hospitalario en los últimos 12 meses, uso de antibióticos en los últimos 2 meses, procedimientos quirúrgicos en los últimos 6 meses o contacto asistencial no hospitalario), se revisó además el curso clínico incluido el desarrollo de bacteriemia complicada la cual se definió como un episodio de bacteriemia que involucra alguno de los siguientes factores: endocarditis, cuerpos extraños, dispositivos intravasculares o prótesis articulares implantados; cultivos de control positivos obtenidos 2-4 días posterior al inicio de la terapia microbiana efectiva; evidencia de sitios de infección metastásica (o en sitios profundos como infección osteoarticular o absceso visceral) (19) y por último se identificó los perfiles de resistencia en los antibiogramas.

De acuerdo con los registros del laboratorio, mensualmente se identifican en promedio 25 hemocultivos positivos para cualquier microorganismo, de los cuales

el 11,4% son positivos para *S. aureus*. Para el presente estudio, se incluyeron todos los casos de bacteriemias identificados en el periodo de seguimiento establecido.

Identificación de cepas bacterianas

Los aislamientos se confirmaron mediante métodos microbiológicos estándar (tinción de Gram, pruebas de catalasa y coagulasa), los patrones de resistencia a los antimicrobianos se determinaron mediante difusión en disco de acuerdo con los criterios actuales del Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI).

Extracción de ADN genómico

Cada aislamiento bacteriológicamente puro fue sub-cultivado en agar nutritivo por 24 h a 37° C, y 3-5 colonias fueron suspendidas en 1ml de Tris 0.5M, centrifugado a 13,000 rpm x 5min. El sobrenadante fue descartado y el sedimento fue homogenizado en 500 ul de tampón TE (10mM Tris; 1mM EDTA, pH: 8.0), calentado a 100°C por 30min, enfriado a -35°C por 20 minutos, descongelado a 65°C y finalmente centrifugado a 13.000 rpm por 15 minutos. El sobrenadante con el ADN bacteriano fue recolectado y almacenado a -20°C hasta su uso en ensayos de PCR.

Detección de los genes *nuc*, *mec-A*, y *lukS/F-PV* mediante ensayo de PCR múltiple

Las cepas de referencia de *S. aureus* USA300-0114 (*nuc+*, *mecA+*, *PVL+*) y ATCC 29213 (*nuc+*, *mecA-*, *PVL-*) fueron usadas como controles de la amplificación y como control negativo se utilizó agua pura (Ver Figura 1).

La reacción de amplificación se llevó a cabo en un volumen de 25uL, que contenía 12.5uL de la mezcla de PCR (Go-Taq Green Master Mix; Promega®), 0.2 uM de cada primer y 5 uL de ADN molde. Se utilizó para la amplificación un termociclador Perkin-Elmer bajo las siguientes condiciones: un ciclo inicial de desnaturalización a 94°C por 5 min, seguido por 30 ciclos de: 94°C por 1 min, 50°C por 1 min, y 72°C por 2 min, con un ciclo de extensión final a 72°C por 10 min. Todos los productos fueron visualizados en gel de agarosa al 2% con bromuro de etidio 0.5 ug/ml, mediante un transiluminador de luz UV.

Análisis de los datos

El análisis estadístico se realizó utilizando el software SPSS versión 20 y GraphPad Prism versión 6. Se realizó un análisis de las variables usando estadística descriptiva, que incluyó distribución, tendencia central y medidas de dispersión. Se analizaron las diferencias en la distribución de las variables clínicas según fuese la presencia de genes para PVL, la presentación como bacteriemia complicada, y la mortalidad, para lo cual se utilizaron pruebas de Chi-cuadrado, t de Student o U de Mann-Whitney, según el tipo de variable y su distribución. Los valores $p < 0.05$ fueron considerados estadísticamente significativos.

RESULTADOS

Caracterización sociodemográfica y clínica de la población

Se identificó un total de 47 aislamientos de *S. aureus* en muestras de hemocultivos durante el periodo de estudio, en 4 de los aislamientos no se logró crecimiento en los medios de cultivo usados por lo cual se excluyeron del análisis genotípico. La Tabla 1 resume las características de los sujetos incluidos; se observó una mediana de edad de 3 años (0,79-11,5), el rango etario de la mayoría de los pacientes fue el de 0 a 1 años, seguido del grupo de edad entre 10 a 15 años. El 66% fue de sexo masculino, el 40% asistía a guardería o colegio, el 85,1% padecía de alguna comorbilidad, más de la mitad de los casos asociado a afecciones nutricionales, seguidas de enfermedades renales y cardíacas.

Con respecto a las características clínicas, el 89% de los casos cursaba con fiebre al momento del diagnóstico; el 30% correspondió a bacteriemia sin foco, mientras que las infecciones en piel y tejido blandos, seguido por las de origen osteoarticular y pulmonar correspondieron a los focos de infección identificados. El 6% de los pacientes desarrolló endocarditis.

Caracterización fenotípica y genotípica de los aislamientos

Según los perfiles de susceptibilidad antibiótica de los antibiogramas revisados, se determinó una prevalencia de 74% de cepas SARM causantes de bacteriemias estafilocócicas en esta población.

Todos los aislamientos expresaron gen *nuc*, cinco cepas de *S. aureus* sensible a oxacilina con prueba de cefoxitin negativa portaron el gen *mecA*, ninguna de las cepas *mecA*-negativas expresó resistencia fenotípica a la meticilina, 38% de los aislamientos portaban genes para PVL, de éstos el 66,6% correspondieron a SARM.

Evaluación de las bacteremias complicadas

El 53% de los casos incluidos en el estudio cursó con bacteriemia complicada (25/47), requiriendo ingreso a Unidad de Cuidados Intensivos en el 62,5% de todos los casos, con una mediana de estancia calculada de 10 días (RIC 6,5-29), el 87,4% de las bacteriemias complicadas fueron por cepas de SARM ($p= 0.043$) (Ver Figura 2). No se identificaron factores asociados a la presencia de bacteremia complicada, mortalidad, presencia de factores de riesgo, comorbilidades ni otras variables sociodemográficas o clínicas incluidas en el estudio (Tabla 2).

Evaluación de la mortalidad observada

La mortalidad en general fue del 13% ($n=6$), todos los casos ocurrieron por cepas de SARM y en paciente con algún tipo de comorbilidad, en su mayoría con algún factor de riesgo ($n=4$); sin embargo no se evidenciaron asociaciones estadísticamente significativas entre la mortalidad observada y las variables estudiadas. (Tabla 3)

Evaluación de las cepas PVL positivas

En el análisis de cepas PVL positivas descrito en la Tabla 4, se determinó que la presencia de este gen no se relacionó de manera directa con la mortalidad observada ni con el curso de bacteriemia complicada, así como tampoco con la presencia de comorbilidades. Los perfiles de resistencia se muestran en la Tabla 5; no se observaron diferencias en cuanto a la presencia de estos genes y la resistencia a antibióticos no betalactámicos.

DISCUSIÓN

Se han realizado esfuerzos considerables para descifrar la importancia que tienen los determinantes moleculares en la definición de virulencia del *S. aureus* y su interacción con el hospedador (4, 5). En Colombia, son pocos los estudios de epidemiología molecular que caracterizan el comportamiento de las infecciones por *S. aureus* en población pediátrica y particularmente hay una escasa evidencia de aislamientos PVL positivos en bacteriemia por este microorganismo.

Análisis fenotípico de resistencia a la meticilina y presencia del gen PVL

En nuestro estudio se encontró una prevalencia de bacteriemia por SARM del 74,4%; en el 2016 se estudió a nivel local las infecciones estafilocócicas en nuestra población, reportando en ese entonces una prevalencia inferior de infecciones por cepas meticilino resistente del 47,4%; sin embargo ellos describieron una mayor expresividad de cepas portadoras de genes PVL tanto en SA meticilino sensibles como resistentes en todos los tipo de infección con un porcentaje limitado en muestras de hemocultivos (20); en nuestro estudio , el 38% de los aislamientos eran portadores para éste gen y más de la mitad de los casos en cepas fenotípicamente resistentes a la meticilina; es limitada la evidencia que nos permite comparar la expresividad de cepas de SA PVL positivas causantes de bacteremias; dos estudios coreanos en población adulta reportaron prevalencias de *S. aureus* no mayores al 2% (21, 22) en su mayoría en MSSA. En Reino Unido un grupo de investigadores muestran una prevalencia de 1.6% (4/244), también en cepas MSSA (23). En ninguno de estos estudios se evaluó de forma particular la severidad clínica; no se encontraron referencias nacionales y en la búsqueda de más datos en población pediátrica se encontró un estudio realizado en Brasil que describe una prevalencia de PVL del 12%, si bien este estudio no discrimina por tipo de infección, el 82% de los aislamientos se obtuvieron de hemocultivos (24)

Describimos entonces que existe un alarmante aumento de SA con fenotipo resistente a la meticilina y que la distribución de los genes de virulencia en este caso la expresión de PVL puede variar de acuerdo al tipo de infección y la cepa causante,

siendo entonces en las bacteremias una expresividad menor a otro tipo de infecciones, como ya ha sido descrito por otros autores (25,26) así mismo pese a que encontramos una alta prevalencia de cepas portadoras de genes para PVL en bacteriemias por *S. aureus* no antes reportada tanto en adultos como en población pediátrica, la expresión de este gen en las bacteremias no permitió demostrar asociaciones estadísticamente significativas en cuanto a curso de bacteriemia complicada.

Análisis del comportamiento clínico de las bacteremias estafilocócicas

La asociación de cepas metilicilino- resistente como factor predictor de mortalidad está ampliamente descrita (27- 30), pese a que el 100% de las muertes que registramos fueron por cepas fenotípicamente resistentes, no se determinaron asociaciones entre la resistencia a la meticilina y las variables estudiadas.

En cuanto al comportamiento de las bacteremias en nuestra población encontramos que la distribución por edad de presentación, presentó una distribución bimodal, con la mayor prevalencia en los menores de 1 año, éste comportamiento y particularmente en recién nacidos es unas de las asociaciones más descritas (31-33), con resultados variables en cuanto a mortalidad en posible relación a un grado de inmadurez inmunológica (30, 34); sin embargo, en nuestro estudio la edad no representó un determinante de severidad y/o desenlaces. Considerando entonces la alta vulnerabilidad de este grupo sería necesario un análisis de factores de riesgo para caracterizar su adquisición y aumentar las medidas de prevención.

La mitad de los aislamientos con cepas PVL positivas tenían algún factor de riesgo relacionado, dentro de éstos el contacto hospitalario frecuente y la exposición reciente a antibióticos y/o procedimientos quirúrgicos, que si bien no representaron una asociación fuerte en nuestro trabajo, éste comportamiento pudiera ser explicado con la alta prevalencia de colonización por cepas metilicilino-resistentes, PVL-positivas ya antes en nuestra población (35); como otros factores de riesgo, encontramos que el 85% de la población estudiada tenía algún tipo de comorbilidad, más de la mitad de los casos con problemas nutricionales, en su mayoría desnutrición y delgadez; las características de la población no permitieron observar

diferencias en el análisis de mortalidad, presencia de genes para PVL o el desarrollo de bacteriemia complicada relacionada con esta variable; sin embargo, la relación nutrición - infección está ampliamente demostrada (36, 37). Son pocos los estudios que analizan de forma independiente esta condición en los desenlaces de las infecciones por *S. aureus*, se ha observado que niños con desnutrición (38) o pacientes con alteración en índices nutricionales (39) tienen un mayor riesgo de bacteriemia por SARM; así mismo se ha visto que la colonización nasal por esta bacteria se asoció de forma independiente a la presencia de desnutrición proteico-energética grado 3 o 4 (40). Recientemente se ha descrito que incluso agresiones nutricionales tempranas pueden programar respuestas inmunitarias que implican una desregulación inmunológica que conduce a Infección multirresistente por *S. aureus* con desenlaces fatales (41). Considerando entonces la alta prevalencia de desnutrición en nuestro medio (42), creemos que ésta variable pudiera tener una relación con los desenlaces observados, siendo necesario ampliar el impacto de la vigilancia de parámetros nutricionales en el riesgo de aparición y/o de desenlaces en las infecciones por *S. aureus*.

Análisis de perfiles de resistencia antibiótica

Resulta interesante la discrepancia observada entre los perfiles de resistencia fenotípica y la expresión de gen *mecA* en 5 de los aislamientos, con base a esto se encontró en la literatura que la técnica de PCR tiene una sensibilidad del 100% y una especificidad del 98% para la detección del gen *mecA* respecto a métodos estándar (43), esta discrepancia ha sido mencionada en otros estudios (44). Según Petinaki et al., la supresión en la expresión de la PBP2a en cepas portadoras del gen *mecA* pudiera deberse a mutaciones en el sistema inductor-represor *blaR1 - blaI* asociado a penicilinas, y por los genes *mecR1* y *mecI* que regulan la expresión de la resistencia a la meticilina, en donde la activación del gen represor *mecI* conduce a que cepas que albergan en su cromosoma el gen *mecA*, fenotípicamente se observen sensibles a los β -lactámicos (45).

Al haber observado la alta prevalencia de cepas de SAMR en nuestro estudio nos resultó necesario el análisis de los perfiles de susceptibilidad antibiótica a los glucopéptidos, debido a que las concentraciones inhibitorias mínimas (CIM) de

vancomicina pueden influir de manera crítica en el manejo terapéutico y en los resultados de las bacteriemias estafilococcicas, los valores de CIM en el extremo superior del rango de susceptibilidad ($\geq 1,5$ mg / L), se han asociado con tasas de morbimortalidad más altas que las causadas por cepas altamente susceptibles (MIC ≤ 1 mg / mL) (46, 47). En nuestro estudio todos los aislamientos de *S. aureus* fueron sensibles a la vancomicina (≤ 2 mg / L). Ningún aislado se clasificó como hVISA, observándose una MIC de vancomicina de 2 mg / L en el 21% de los pacientes, pero este valor no se correlacionó estadísticamente con la mortalidad ni con el curso complicado de la bacteriemia; en el estudio del 2016 se describió una asociación entre PVL y la falta de resistencia a la eritromicina en los aislados de SAMS (20); sin embargo en nuestro análisis de perfiles de resistencia a los demás antibióticos no betalactámicos, no se encontraron asociaciones relacionadas a la presencia de PVL en los aislamientos.

Limitaciones del estudio

Nuestro estudio está sujeto a varias limitaciones. Primero, se trata de un análisis retrospectivo, basado en la documentación de los registros médicos sujetos a datos faltantes. Como estudio de un solo centro de atención terciaria, la generalización puede ser limitada, ya que nuestra población de pacientes puede no ser representativa de todos los niños con bacteriemia por *S. aureus*. Finalmente, el tamaño de la muestra puede haber limitado el poder para detectar asociaciones donde existen verdaderas diferencias, particularmente en subcategorías de análisis más pequeñas. Además, no se analizó las categorías de adquisición (comunidad versus nosocomial) lo que hace difícil comparar con la metodología de otros estudios, así mismo tampoco se evaluó la gravedad de la enfermedad en términos de escalas y/o presencia de shock séptico al inicio de la bacteriemia.

CONCLUSIONES

Confirmamos que la prevalencia de cepas SARM en nuestro medio es alarmantemente alta, y que la progresión clínica hacia bacteriemia complicada está relacionada de manera independiente con este mecanismo de resistencia, lo que

nos obliga ante la sospecha clínica de este tipo de infección al uso empírico de glucopéptidos hasta el reconocimiento fenotípico de la cepa, si bien los resultados en cuanto a MIC de vancomicina no revelaron asociaciones significativas de malos resultados clínicos, sería necesario estudiar detalladamente el uso de este antimicrobiano con reportes de MIC en límite superior.

Existe una controversia significativa sobre el papel de la toxina PVL en la virulencia del *S. aureus*; si bien conocíamos la alta circulación de éstas cepas PVL positivas causantes de infecciones por este germen, ésta frecuencia no fue comparativamente alta en las bacteriemias estafilocócicas, ni tampoco su expresión fue un determinante de bacteremia complicada y/o mortalidad. Así mismo, se puede concluir que los factores de virulencia varían de acuerdo al tipo de infección, siendo su papel en las infecciones invasivas un determinante no muy claro

El enfoque clínico de las bacteriemias estafilocócicas en pediatría continua siendo un reto para la comunidad científica debido a su amplia variabilidad demográfica en cuanto a los perfiles de resistencia y virulencia de las cepas, la alta mortalidad que registra y las impredecibles interacciones de sus mecanismos biológicos intrínsecos con el hospedero, lo que lo convierte entonces en un objetivo de constante vigilancia epidemiológica.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Houri H, Samadpanah M, Tayebi Z, Norouzzadeh R, Malekabad ES, Dadashi AR. Investigating the toxin profiles and clinically relevant antibiotic resistance genes among *Staphylococcus aureus* isolates using multiplex-PCR assay in Tehran, Iran. *Gene Reports*. 2020 Jun 1;19:100660.
2. Planet PJ, Narechania A, Chen L, Mathema B, Boundy S, Archer G, et al. Architecture of a Species: Phylogenomics of *Staphylococcus aureus*. *Trends Microbiol*. 2017 02;25(2):153-66.
3. Coombs GW, Baines SL, Howden BP, Swenson KM, O'Brien FG. Diversity of bacteriophages encoding Panton-Valentine leukocidin in temporally and geographically related *Staphylococcus aureus*. *PLoS One*. 2020;15(2):e0228676.
4. Jiménez JN, Ocampo AM, Vanegas JM, Rodríguez EA, Mediavilla JR, Chen L, et al. A comparison of methicillin-resistant and methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* reveals no clinical and epidemiological but molecular differences. *Int J Med Microbiol*. 2013 Mar;303(2):76-83.
5. Machuca MA, Sosa LM, González CI. Molecular typing and virulence characteristic of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolates from pediatric patients in Bucaramanga, Colombia. *PLoS One*. 2013;8(8):e73434.
6. Melles DC, van Leeuwen WB, Boelens HA, Peeters JK, Verbrugh HA, van Belkum A. Panton-Valentine leukocidin genes in *Staphylococcus aureus*. *Emerg Infect Dis*. 2006 Jul;12(7):1174-5.
7. Saeed K, Gould I, Esposito S, Ahmad-Saeed N, Ahmed SS, Alp E, et al. Panton-Valentine leukocidin-positive *Staphylococcus aureus*: a position statement from the International Society of Chemotherapy. *Int J Antimicrob Agents*. 2018 Jan;51(1):16-25.
8. Shallcross LJ, Fragaszy E, Johnson AM, Hayward AC. The role of the Panton-Valentine leucocidin toxin in staphylococcal disease: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 2013 Jan;13(1):43-54.
9. Lewis D., Campbell R., Cookson B., Day C., Duerden B., Duckworth G., Hawkey P., Howe R., Jeffries D., Kearns A., et al. Guidance on the Diagnosis

and Management of PVL-Associated Staphylococcus Aureus Infections (PVL-SA) in England. 2nd ed. Health Protection Agency; London, UK: 2008. [(accessed on 12 May 2021)]. Available online: https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/322857/Guidance_on_the_diagnosis_and_management_of_PVL_associated_SA_infections_in_England_2_Ed.pdf.

10. Labandeira-Rey M, Couzon F, Boisset S, Brown EL, Bes M, Benito Y, et al. Staphylococcus aureus Panton-Valentine leukocidin causes necrotizing pneumonia. *Science*. 2007 Feb 23;315(5815):1130-3.
11. Diep BA, Gillet Y, Etienne J, Lina G, Vandenesch F. Panton-Valentine leucocidin and pneumonia. *Lancet Infect Dis*. 2013 Jul;13(7):566.
12. Gillet Y, Issartel B, Vanhems P, Fournet JC, Lina G, Bes M, et al. Association between Staphylococcus aureus strains carrying gene for Panton-Valentine leukocidin and highly lethal necrotising pneumonia in young immunocompetent patients. *Lancet*. 2002 Mar 2;359(9308):753-9.
13. Wattal C, Goel N. Pediatric Blood Cultures and Antibiotic Resistance: An Overview. *Indian J Pediatr*. 2020 02;87(2):125-31.
14. McMullan BJ, Bowen A, Blyth CC, Van Hal S, Korman TM, Buttery J, et al. Epidemiology and Mortality of Staphylococcus aureus Bacteremia in Australian and New Zealand Children. *JAMA Pediatr*. 2016 Oct 1;170(10):979-86.
15. Oestergaard LB, Schmiegelow MDS, Bruun NE, Skov R, Andersen PS, Larsen AR, et al. Staphylococcus aureus Bacteremia in Children Aged 5-18 Years-Risk Factors in the New Millennium. *J Pediatr*. 2018 12;203:108-115.e3.
16. Vanderkooi OG, Gregson DB, Kellner JD, Laupland KB. Staphylococcus aureus bloodstream infections in children: A population-based assessment. *Paediatr Child Health*. 2011 May;16(5):276-80.
17. Le J, Dam Q, Tran T, Nguyen A, Adler-Shohet FC, Kim S, et al. Epidemiology and hospital readmission associated with complications of Staphylococcus aureus bacteremia in pediatrics over a 25-year period. *Epidemiol Infect*. 2017 09;145(12):2631-9.

18. Hamdy RF, Hsu AJ, Stockmann C, Olson JA, Bryan M, Hersh AL, et al. Epidemiology of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Bacteremia in Children. *Pediatrics*. 2017 Jun;139(6):e20170183.
19. Jung N, Rieg S. Essentials in the management of *S. aureus* bloodstream infection. *Infection*. 2018 Aug;46(4):441-2.
20. Correa-Jiménez O, Pinzón-Redondo H, Reyes N. High frequency of Panton-Valentine leukocidin in *Staphylococcus aureus* causing pediatric infections in the city of Cartagena-Colombia. *J Infect Public Health*. 2016 Jul-Aug;9(4):415-20.
21. Jung J, Song EH, Park SY, Lee SR, Park SJ, Sung H, et al. Emergence of Panton-Valentine leucocidin-positive ST8-methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (USA300 clone) in Korea causing healthcare-associated and hospital-acquired bacteraemia. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2016 Aug;35(8):1323-9.
22. Kim JS, Park JS, Song W, Kim HS, Cho HC, Lee KM, et al. [Panton-Valentine leukocidin positive *Staphylococcus aureus* isolated from blood in Korea]. *Korean J Lab Med*. 2007 Aug;27(4):286-91.
23. Ellington MJ, Hope R, Ganner M, Ganner M, East C, Brick G, et al. Is Panton-Valentine leukocidin associated with the pathogenesis of *Staphylococcus aureus* bacteraemia in the UK. *J Antimicrob Chemother*. 2007 Aug;60(2):402-5.
24. Bádue Pereira MF, Bando SY, Sasagawa SM, da Silva CB, Mimica MJ, Berezin EN. Panton-Valentine Positive *Staphylococcus aureus* in Community-Acquired and Hospital-Acquired Pediatric Infections. *Pediatr Infect Dis J*. 2019 10;38(10):1068-70.
25. Kilic A, Li H, Stratton CW, Tang YW. Antimicrobial susceptibility patterns and staphylococcal cassette chromosome mec types of, as well as Panton-Valentine leukocidin occurrence among, methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolates from children and adults in middle Tennessee. *J Clin Microbiol*. 2006 Dec;44(12):4436-40.
26. Jiménez JN, Ocampo AM, Vanegas JM, Rodríguez EA, Garcés CG, Patiño LA, et al. Characterisation of virulence genes in methicillin susceptible and

resistant *Staphylococcus aureus* isolates from a paediatric population in a university hospital of Medellín, Colombia. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2011 Dec;106(8):980-5.

27. Park DA, Lee SM, Peck KR, Joo EJ, Oh EG. Impact of Methicillin-Resistance on Mortality in Children and Neonates with *Staphylococcus aureus* Bacteremia: A Meta-analysis. *Infect Chemother*. 2013 Jun;45(2):202-10.
28. Cosgrove SE, Sakoulas G, Perencevich EN, Schwaber MJ, Karchmer AW, Carmeli Y. Comparison of mortality associated with methicillin-resistant and methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* bacteremia: a meta-analysis. *Clin Infect Dis*. 2003 Jan 1;36(1):53-9.
29. Laupland KB, Ross T, Gregson DB. *Staphylococcus aureus* bloodstream infections: risk factors, outcomes, and the influence of methicillin resistance in Calgary, Canada, 2000-2006. *J Infect Dis*. 2008 Aug 1;198(3):336-43.
30. Bassetti M, Peghin M, Trecarichi EM, Carnelutti A, Righi E, Del Giacomo P, et al. Characteristics of *Staphylococcus aureus* Bacteraemia and Predictors of Early and Late Mortality. *PLoS One*. 2017;12(2):e0170236
31. Hamdy RF, Dona D, Jacobs MB, Gerber JS. Risk Factors for Complications in Children with *Staphylococcus aureus* Bacteremia. *J Pediatr*. 2019 05;208:214-220.e2.
32. Hakim H, Mylotte JM, Faden H. Morbidity and mortality of Staphylococcal bacteremia in children. *Am J Infect Control*. 2007 Mar;35(2):102-5.
33. Jaganath D, Jorakate P, Makprasert S, Sangwichian O, Akarachotpong T, Thamthitiwat S, et al. *Staphylococcus aureus* Bacteremia Incidence and Methicillin Resistance in Rural Thailand, 2006-2014. *Am J Trop Med Hyg*. 2018 07;99(1):155-63.
34. Simon AK, Hollander GA, McMichael A. Evolution of the immune system in humans from infancy to old age. *Proc Biol Sci*. 2015 Dec 22;282(1821):20143085.
35. Rebollo-Pérez Juan, Ordoñez-Tapia Cindy, Herazo-Herazo Carmen, Reyes-Ramos Niradiz. Nasal carriage of Pantón Valentine leukocidin-positive methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in healthy preschool children. *Rev. salud pública [Internet]*. 2011 Oct [cited 2021 June 21]; 13(5): 824-

http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0124-00642011000500011&lng=en.

36. Bøhler E, Wathne KO. [Malnutrition and infections in children--a destructive interplay with global dimensions]. *Tidsskr Nor Laegeforen*. 2000 Jun 10;120(15):1740-5.
37. Krawinkel MB. Interaction of nutrition and infections globally: an overview. *Ann Nutr Metab*. 2012;61 Suppl 1:39-45
38. Naidoo R, Nuttall J, Whitelaw A, Eley B. Epidemiology of *Staphylococcus aureus* bacteraemia at a tertiary children's hospital in Cape Town, South Africa. *PLoS One*. 2013;8(10):e78396.
39. Jayne MB, Bellknap DC, Flournoy DJ. The relationship of immunity and nutrition to the acquisition of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *J Natl Med Assoc*. 1991 Jul;83(7):593-9.
40. Dey S, Rosales-Klitz S, Shouche S, Pathak JP, Pathak A. Prevalence and risk factors for nasal carriage of *Staphylococcus aureus* in children attending anganwaris (preschools) in Ujjain, India. *BMC Res Notes*. 2013 Jul 9;6:265.
41. Bourke CD, Jones KDJ, Prendergast AJ. Current Understanding of Innate Immune Cell Dysfunction in Childhood Undernutrition. *Front Immunol*. 2019;10:1728.
42. Instituto Colombiano de Bienestar Familiar. Encuesta Nacional de la Situación nutricional en Colombia 2015. Disponible en: <https://www.icbf.gov.co/bienestar/nutricion/encuesta-nacional-situacion-nutricional#ensin3>
43. Vandenbroucke-Grauls CM, Kusters JG. Specific detection of methicillin-resistant *Staphylococcus* species by multiplex PCR. *J Clin Microbiol*. 1996 Jun;34(6):1599.
44. Salazar de Vegas E, Tiappa Á, Marval J, Gámez L, Trujillo D, Guzmán M, et al. Detección del gen *mec A* en cepas de *Staphylococcus aureus* aisladas de pacientes atendidos en el Servicio Autónomo Hospital Universitario "Antonio Patricio de Alcalá". Cumaná, estado Sucre. *Revista de la Sociedad Venezolana de Microbiología*. 2017;37(2):44–9.

45. Petinaki E, Arvaniti A, Dimitracopoulos G, Spiliopoulou I. Detection of *mecA*, *mecR1* and *mecl* genes among clinical isolates of methicillin-resistant staphylococci by combined polymerase chain reactions. *J Antimicrob Chemother.* 2001 Mar;47(3):297-304.
46. Falcón R, Mateo E, Oltra R, Giménez E, Albert E, Torres I, et al. Vancomycin MICs and risk of complicated bacteremia by glycopeptide-susceptible *Staphylococcus aureus*. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2019 May;38(5):903-12
47. Aguado JM, San-Juan R, Lalueza A, Sanz F, Rodríguez-Otero J, Gómez-Gonzalez C, et al. High Vancomycin MIC and Complicated Methicillin-Susceptible *Staphylococcus aureus* Bacteremia. *Emerg Infect Dis.* 2011 Jun;17(6):1099-102.

TABLAS Y FIGURAS

Tabla1. Características de la población estudiada

Característica	n	%
0-1 años	18	38,3%
1- 5 años	8	17%
5-10 años	8	17%
10- 15 años	13	27,7%
Masculino	31	66%
Femenino	16	34%
Asistencia a guardería o colegio	19	40,4%
Presencia de comorbilidades	40	85,1%
Problema nutricional	27	57,4%
Comorbilidad Renal	7	14,9%
Comorbilidad Cardíaca	6	12,8%
Comorbilidad Pulmonar	3	6,4%
Comorbilidad Oncológica	4	8,5%
Otro tipo de comorbilidad	7	14,9%
Ingreso hospitalario en los últimos 12 meses	28	60%
Uso de antibióticos en los últimos 2 meses	19	40%
Procedimientos quirúrgicos en los últimos 6 meses	17	36%
Contacto frecuente asistencial no hospitalario	17	36%
Presencia de Fiebre al inicio del cuadro	42	89%
Días de fiebre [Mediana (RIC)]	[3 (2-4)]	
Foco Osteoarticular	7	15%
Foco Piel y tejidos blandos	17	36%
Foco Pulmonar	5	11%
Asociada a dispositivos	4	9%
Bacteriemia sin foco	14	30%
Desarrollo de endocarditis	3	6%
Desarrollo de Bacteriemia complicada	24	51%
Mortalidad	6	13%
Ingreso a UCIP*	28	60%
Días de estancia en UCIP [Mediana (RIC [†])]	[10 (6,5-29)]	
Días de estancia hospitalaria general [Mediana (RIC)]	[17 (8-40)]	
Fenotipo SARM [‡]	35	74%
Fenotipo MSSA [§]	12	26%
Presencia de gen nuc	47	100%
Presencia de gen MecA	37	55%
Presencia de genes productores de PVL	18	78,7%
MIC [¶] Vancomicina 0,5 g/L	2	4%
MIC [¶] Vancomicina 1 g/L	35	74%
MIC [¶] Vancomicina 2 g/L	10	21%

* Unidad de Cuidados intensivos (UCI); † Rango Intercuartilico (RIC); ‡ *Staphylococcus aureus* meticilino resistente (SARM), § *Staphylococcus aureus* meticilino sensible (MSSA); || Leucocidina Pantón-Valentine (PVL); ¶ Concentración inhibitoria mínima vancomicina (MIC siglas en inglés)

Tabla 2. Análisis de las bacteriemias complicadas

Característica	Bacteremia complicada	Bacteremia no complicada	Valor p*
	Numero (%) N:24(51)	Numero (%) N:23(48,9)	
Cepa PVL[†] positiva	8(33,3)	10(43,4)	0,53
Fiebre	23 (95,8)	20(86,9)	0,276
Endocarditis	3(12,5)	0	0,26
Mortalidad	3(12,5)	3(13)	0,955
Ingreso a UCIP [‡]	15(62,5)	13(56,5)	0,676
SARM [§]	21(87,5)	14(60,8)	0,049
Presencia de comorbilidades	22(91,6)	18(78,2)	0,244
Afección nutricional	14(58,3)	13(56,5)	1
Factores de riesgo agrupados	17(70,8)	13(56,5)	0,37
MIC VAN 2mg/L [¶]	7(29,1)	3(13)	0,286

* p<0,05; + p > 0,05 (no significativa); p<0,0001; † leucocidina Pantón-Valentine (PVL); ‡ Unidad de cuidados intensivos pediátricos (UCIP); § *Staphylococcus aureus* metilino resistente (SARM); ¶ Concentración inhibitoria mínima vancomicina (MIC VAN)

Tabla 3. Análisis de Mortalidad

Característica	<i>Muerte si</i> <i>Numero (%)</i> <i>N:6(12,7)</i>	<i>Muerte no</i> <i>Numero (%)</i> <i>N:41(87,2)</i>	<i>Valor p*</i>
Cepa PVL[†] positiva	2(33,3)	16(39)	0,64
Fiebre	5(83,3)	38(92,6)	0,443
Endocarditis	1(16,6)	2(4,8)	0,536
Bacteriemia complicada	3(50)	21(51,2)	0,955
Ingreso a UCIP[‡]	5(83,3)	23(56)	0,204
SARM[§]	6(100)	29(70,7)	0,315
Presencia de comorbilidades	6(100)	34(82,9)	0,571
Afección nutricional	3(50)	24(58,5)	1
Factores de riesgo agrupados	4(66,6)	26(63,4)	1
MIC VAN 2mg/L[¶]	3(50)	7(17)	1

* p<0,05; + p > 0,05 (no significativa); p<0,0001; † leucocidina Pantón-Valentine (PVL); ‡ Unidad de cuidados intensivos pediátricos (UCIP); § *Staphylococcus aureus* metilino resistente (SARM); ¶ Concentración inhibitoria mínima vancomicina (MIC VAN)

Tabla 4. Análisis de las cepas positivas para genes codificantes de leucocidina Panton-Valentine (PVL)

Característica	PVL + Numero (%) <i>N:18(38,2)</i>	PVL – Numero (%) <i>N:25(53,1)</i>	Valor p*
Mortalidad	2(11,1)	4(16)	0,649
Fiebre	16 (88,8)	23(92)	0,765
Endocarditis	1(5,5)	2(8)	0,948
Bacteriemia complicada	8(44,4)	13(52)	0,538
Ingreso a UCIP[†]	12(66,6)	15(60)	0,307
SARM [‡]	12(66,6)	20(80)	0,48
Presencia de comorbilidades	14(77,7)	23(92)	0,217
Afección nutricional	9(50)	17(68)	0,344
Factores de riesgo agrupados	9(50)	20(80)	0,052
MIC VAN 2mg/L [§]	2(11,1)	2(8)	0,711

* p<0,05; + p > 0,05 (no significativa); p<0,0001; † Unidad de cuidados intensivos pediátricos (UCIP); ‡ *Staphylococcus aureus* meticilino resistente (SARM); § Concentración inhibitoria mínima vancomicina (MIC VAN)

Tabla 5. Perfiles de resistencia antibiótica.

	General	PVL -	PVL +
	N = 47(%)	N = 25 (%)	N = 18 (%)
<i>Eritromicina</i>	15 (32)	8 (32)	6 (33,3)
<i>Clindamicina</i>	5 (10,6)	2 (8)	3 (16,6)
<i>Trimetoprim / sulfametoxazol</i>	0	0	0
<i>Rifampicina</i>	0	0	0
<i>Vancomicina</i>	0	0	0

Figura 1. PCR para la identificación de genes *nuc*, *mecA* y *PVL* en un grupo de aislamientos de este estudio.

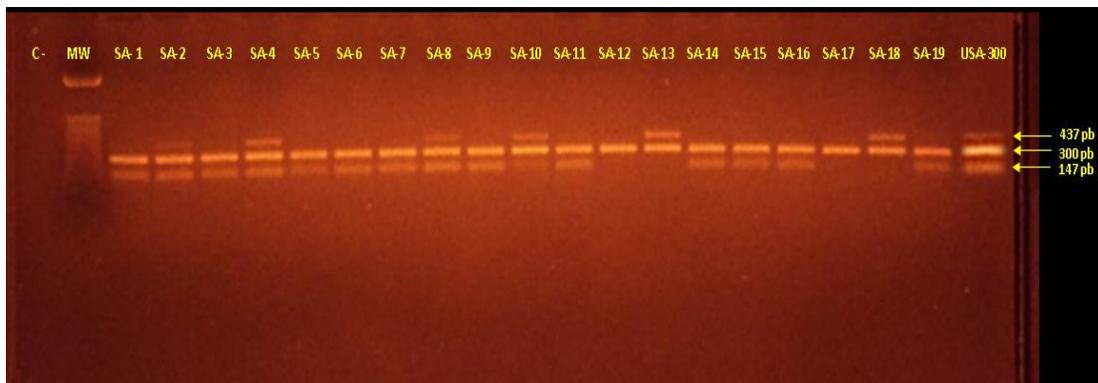


Figura 2. Comportamiento de la bacteriemia complicada en relación a mortalidad, perfil de resistencia e identificación genotípica de cepas portadoras de genes PVL

