

BACTERIEMIAS EN NIÑOS POR *STAPHYLOCOCCUS AUREUS* ADQUIRIDAS EN LA COMUNIDAD: ANALISIS DE LOS FACTORES DE RIESGO DE MORTALIDAD

HUGO R. PAGANINI¹, FERNANDO GONZALEZ¹, LIDIA CASIMIR², MARIA T. ROSANOVA¹

¹ Servicio de Control Epidemiológico e Infectología; ² Servicio de Microbiología, Hospital de Pediatría Prof. Dr. J. P. Garrahan, Buenos Aires

Resumen *Staphylococcus aureus* produce un amplio espectro de enfermedad, siendo la bacteriemia su expresión más grave. Las bacteriemias por *S. aureus* de la comunidad afectan en general a niños mayores y producen alta morbi-mortalidad. Fueron analizados en forma prospectiva, entre el 1990 y 1994, 60 niños con bacteriemia por *S. aureus* adquiridas en la comunidad e internados en el Hospital J.P. Garrahan. La edad media de los pacientes fue de 78 (1-180) meses. El 70% de los niños fueron varones. El 55% tuvo enfermedad subyacente, siendo las leucemias las más frecuentes. En el 83% de los niños se observó foco clínico al inicio. La piel y partes blandas y el osteoarticular fueron los predominantes. Sólo dos pacientes tuvieron endocarditis. La duración media de la fiebre fue de 5,1 días. El 17% de los niños tuvo hipotensión arterial. El 97% de los *S. aureus* fueron resistentes a penicilina. Sólo dos cepas fueron meticilino-resistentes, y en ambos pacientes se pudo constatar el antecedente de internación previa. En el 40% de los niños se detectaron posteriormente otros focos de la infección. El foco osteoarticular fue el más frecuentemente encontrado. Fallecieron 12 niños (20%). Al realizar un análisis multivariado, se pudo determinar que la hipotensión arterial (RR = 24,8; 4,77-128,9), la leucopenia (RR = 10,3; 1,25-86,2) y la enfermedad de base no hemato-oncológica (RR = 10,0; 1,09-92,2) fueron factores de riesgo de mortalidad.

Palabras clave: *Staphylococcus aureus*, bacteriemia

Staphylococcus aureus (*Sa*) ha permanecido como uno de los patógenos humanos más importantes, produciendo infecciones tanto en pacientes hospitalizados, en inmunocomprometidos, como en huéspedes procedentes de la comunidad¹.

La bacteriemia es la expresión más severa de la infección. Antes del descubrimiento de los antibióticos, las bacteriemias por *Sa* (*BSa*) se asociaban a una mortalidad del 80%. Actualmente ésta oscila entre el 20 y el 30%. A pesar de disponer de agentes antiestafilococcos muy ac-

tivos, las infecciones por *Sa* siguen siendo una causa importante de morbimortalidad^{4,5}.

El espectro clínico de la sepsis por *Sa* y su evolución han cambiado en los últimos años, aumentando su frecuencia en pacientes con enfermedades subyacentes y aparición cada vez más frecuente de microorganismos resistentes a la meticilina⁶.

Las *BSa* en pacientes provenientes de la comunidad se caracterizan por afectar a niños mayores y adolescentes, sin enfermedad de base predisponente. Producen alta morbimortalidad^{7,8}.

Existen escasas publicaciones que analicen las características clínicas de las *BSa* provenientes de la comunidad en pacientes pediátricos^{7,8,9}. En base a lo anteriormente expuesto nos planteamos los siguientes objetivos: analizar las caracte-

Recibido: 21-VIII-96

Aceptado: 23-X-96

Dirección postal: Dr. Hugo R. Paganini, Combate de los Pozos 1881, 1245 Buenos Aires, Argentina

cas epidemiológicas, microbiológicas, las formas clínicas de presentación, la evolución y los factores de riesgo de mortalidad de las BSa extrahospitalarias en pacientes pediátricos, internados en el Hospital de Pediatría J.P. Garrahan, de la ciudad de Buenos Aires, Argentina.

Material y métodos

Pacientes

Se incluyeron en forma prospectiva todos los pacientes mayores de 1 mes, que presentaron dos o más hemocultivos positivos para *Sa*, o un hemocultivo positivo con clínica sugestiva de bacteriemia, extraídos antes de las 72 horas de hospitalización del paciente, en un período de 24 horas.

Estudios microbiológicos

Los hemocultivos fueron obtenidos de sitios venosos diferentes según técnicas habituales. La sangre fue colocada en frascos con caldo infusión cerebro-corazón (BHI) Britania® y procesados según normas, hasta julio de 1993^{10, 11}; y desde entonces con frascos y sistema BACT-ALERT® (Organon Teknica).

El *Sa* fue identificado por pruebas microbiológicas habituales¹². La sensibilidad a meticilina se determinó mediante pruebas de difusión con discos de oxacilina de 1 gramo, en medio agar de Müller Hinton (MHA) con incubación a 37°C durante 24 horas. La detección de halos menores a 13 mm se consideró como resistencia^{11, 12}. A partir de 1994, y de acuerdo a normas del National Committee for Clinical Laboratory Standards¹³, se realizó «screening» en placa de MHA con 4% de cloruro de sodio y 6 g/ml de oxacilina, con inóculo de 100000 unidades formadoras de colonias. Cualquier desarrollo se consideró meticilino-resistente.

Análisis estadístico

Los datos de cada paciente fueron registrados en una ficha confeccionada para tal fin. Para determinar la importancia pronóstica de los eventuales covariados significativos se utilizó un análisis multivariado de regresión de riesgos proporcionales de Cox, expresando el valor pronóstico como Riesgo Relativo (RR).

El valor de significación estadística de cada RR fue obtenido a partir del coeficiente beta del modelo de regresión, del error estándar de los coeficientes beta se obtuvieron los límites de confianza al nivel del 95%.

Se efectuó un análisis bivariado previo para determinar la significación de las variables continuas (edad y días de internación) en función de la variable dependiente mediante prueba no paramétrica U de Mann-Whitney.

Todas las contrastaciones fueron consideradas con un nivel de significación $p = < 0,05$, para dos extremos. Los datos fueron procesados mediante el software CSS/Statistica, versión 3.1 (StartSoft Corp, Tulsa, USA) y EPIINFO (CDC, Atlanta, USA) versión 5.0.

Definiciones

Se basaron en los criterios empleados por Mylotte y colaboradores³:

Foco primario: fue aquel que se encontraba presente junto a las manifestaciones clínicas de bacteriemia, en el momento de ingreso al hospital.

Endocarditis bacteriana: se diagnosticó cuando el paciente cumplía con uno o más de los siguientes criterios: 1) endocarditis bacteriana en la autopsia, 2) soplo diastólico no detectado previamente, 3) soplo más embolia, 4) vegetaciones en la ecocardiografía y 5) cirugía con evidencia de vegetaciones.

Shock séptico: fue definido como la presencia de hipotensión arterial (más de 2 desvíos estándar debajo de la media, de acuerdo a los percentiles para la edad) en múltiples determinaciones, o la evidencia clínica de sepsis con temperatura mayor a 38,3°C o menor a 35,6°C rectal, taquicardia, taquipnea y uno de los siguientes signos: estado mental alterado (irritabilidad, letargo, coma, meningismo), PO2 menor de 75 mm de Hg respirando aire ambiente, acidosis metabólica, oliguria, mala perfusión periférica (cianosis, mal lleno capilar)⁹.

Resultados

Características de los pacientes

Durante el período comprendido entre Enero 1, 1990 y Diciembre 31, 1994 se produjeron 182 bacteriemias por *Sa*, de las cuales 60 (33%) fueron de origen extrahospitalario.

Durante dicho período fueron internados 55.499 pacientes, generando una tasa de 1,08 episodios por cada 1.000 ingresos hospitalarios.

La edad media de los pacientes fue de 78 meses (rango: 1-180 meses). El 90% (55) fueron mayores de 1 año de vida. El 70% (42) fueron varones. En el 55% (33) de los niños se detectó algún tipo de enfermedad de base, siendo las más frecuentes: leucemias (16) y tumores sólidos (4). El 13% (8) habían recibido tratamiento antibiótico previo al ingreso y el 17% (10) tratamiento inmunosupresor (Tabla 1). En el 83% (50) de los pacientes se observó foco clínico primario. La piel

TABLA 1.— Bacteriemias por Staphylococcus aureus de la comunidad, Buenos Aires, Enero 1990 a Diciembre 1994
Características de los pacientes

Variable	n (%)
Edad media (meses)	78 (rango: 1-180)
Nº (%) enfermedad de base	33 (55)
Leucemias	16 (48)
Cardiopatías	4 (12)
Tumores sólidos	4 (12)
Sensibilidad a los antibióticos	
Penicilina	5 (3)
Meticilina	58 (97)
Rifampicina	56 (93)
TMP/SMX (#)	60 (100)
Gentamicina	56 (93)

(#) TMP/SMX: trimetoprima-sulfametoxazol

y partes blandas fue el más frecuentemente hallado¹⁹ (Tabla 2).

Todos los niños tuvieron fiebre > a 38°C, con una duración media de 5,1 días (rango: 1-30 días). El 17% (10) tuvo hipotensión arterial. El 25% (14) de los niños presentó leucopenia, el 28% 815) plaquetopenia y en el 22% (6) se detectó eritrosedimentación mayor a 30 mm en la primera hora. El 40% (24) tuvo foco posterior, predominando entre ellos el osteoarticular (Tabla 2). En

TABLA 2.— Bacteriemia por Staphylococcus aureus de la comunidad, Buenos Aires, Enero 1990 a Diciembre 1994
Incidencia de foco primario y posterior

Tipo de foco	Foco primario	Foco posterior
	n (%)	n (%)
	(n = 50)	(n = 24)
Piel y partes blandas	19 (38)	3 (12)
Pulmonar	10 (20)	6 (25)
Osteoarticular	10 (20)	12 (50)
Meníngeo	4 (8)	0
Endocárdico	2 (4)	0
Otros	5 (10)	3 (13)

el 11% (2) se aisló *Sa* del líquido cefalorraquídeo y en 61% (22) de materiales purulentos varios (líquido articular, hueso, etc.). El 97% (55) de las cepas aisladas fueron resistentes a penicilina y el 3,3% (2) fueron meticilino-resistentes.

Ambos niños habían tenido el antecedente de internación previa en el hospital en áreas críticas (Tabla 1).

Tratamiento

Todos los pacientes recibieron tratamiento antibiótico endovenoso al ingreso. Las cefalosporinas de primera generación fueron los más utilizados (64%), con o sin el agregado de rifampicina y/o gentamicina para el tratamiento de las BSa meticilinosensibles. La duración media del tratamiento fue de 9,1 días (rango: 1 a 23 días). Los niños con aislamiento de *Sa* meticilino resistente (SAMR) recibieron vancomicina y/o trimetoprima-sulfametoxazol (TMP/SMX), y/o rifampicina.

Evolución de los pacientes

El promedio de días de internación fue de 22 (r: 1-101). El 72% (43) de los pacientes permanecieron internados por más de 10 días.

Fallecieron 12 niños (20%). Al analizar los factores de riesgo de mortalidad, mediante un análisis univariado, pudimos observar que la hipotensión arterial ($p = < 0,001$) y la leucopenia ($p = < 0,03$) fueron variables estadísticamente significativas predictoras de mortalidad. Cuando se realizó un análisis multivariado por regresión de riesgos proporcionales de Cox se pudo determinar que la edad y los días de internación se revelaron como variables no significativas, al igual que la presencia de enfermedad de base, el foco clínico primario y el posterior y la resistencia a la meticilina.

En cambio la hipotensión arterial ($p = < 0,001$), la leucopenia ($p = < 0,05$) y la presencia de enfermedad de base no hemato-oncológica ($p = < 0,05$) fueron factores de mala evolución (Tabla 3).

Discusión

Sa es conocido en pediatría como un microorganismo causante de celulitis, osteomielitis, artritis y sepsis. Esta última forma de infección predomina en el recién nacido¹⁴ y, en nuestro me-

TABLA 3.— *Bacteriemias por Staphylococcus aureus de la comunidad, Buenos Aires, Enero 1990 a Diciembre 1994*

Variable	Total	Factores de riesgo de mortalidad			
		Letalidad n (%)	RR IC 95%	p	MV
Hipotensión					
Sí	10	7 (70)	25,08 (3,68-209,63)	< 0,001	p = < 0,001
No	47	4 (8)			
Leucopenia					
Sí	14	5 (36)	4,11 (0,80-21,90)	< 0,03	p = < 0,034
No	42	5 (12)			
Foco primario					
Sí	50	10 (20)	1 (0,15-8,05)	NS	NS
No	10	2 (20)			
Foco posterior					
Sí	17	5 (29)	2,14 (0,47-9,64)	NS	p = 0,074
No	43	7 (16)			
Enf. de base					
Sí	32	8 (25)	1,92 (0,44-8,92)	NS	NS
No	27	4 (15)			
Enf. no hematología oncológica					
Sí	16	5 (31)	2,40 (0,57-10,98)	NS	p = < 0,046
No	44	11 (25)			

RR IC 95%: riesgo relativo, intervalo de confianza del 95%, NS: no significativo, MV: análisis multivariado

dio, en niños mayores de 2 años y provenientes de la comunidad¹⁵.

En los adolescentes, esta infección ha sido asociado a enfermedad subyacente: como leucemia, drogadicción endovenosa, terapias inmunsupresoras, entre otras⁸.

Existen escasas publicaciones de BSa en pacientes pediátricos⁷⁻⁸, que analicen las características clínicas de la enfermedad.

En la era preantibiótica, las BSa mostraban manifestaciones clínicas bastante uniformes¹⁶; habitualmente eran pacientes jóvenes, sin enfermedad de base, con alta incidencia de focos metastásicos y elevada mortalidad. En la actualidad esto ha cambiado, y la mayor parte de los pacientes presentan enfermedad de base¹⁷. Es de notar que más de la mitad de los niños aquí presentados tenían algún tipo de enfermedad subyacente. El 83% de los niños de nuestro estudio tenía foco de localización de la infección al ingreso, en coincidencia con Mylotte y colaboradores³

quienes documentaron, en una población que incluía pacientes adultos y niños, que el 80% tenía algún foco de localización al ingreso.

Esta enfermedad afecta con mayor frecuencia a niños mayores y adolescentes⁷⁻⁸, al igual que esta serie de pacientes, donde la edad media fue mayor a 6 años (78 meses). Una vez introducida la penicilina, Sa se hizo rápidamente resistente a este antibiótico, hallándose en la actualidad esa resistencia en más del 80% de los casos en la mayoría de los centros del mundo¹. De las cepas obtenidas en este estudio el 97% fueron resistentes a penicilina.

Hacia el año 1960, en Europa, fueron descriptas por primera vez infecciones producidas por Sa resistentes a la meticilina, (SAMR)¹⁷. El primer brote de infección nosocomial por estas cepas se registró en 1968, en Boston, EEUU¹⁸. Posteriormente, en 1982, se describieron infecciones por SAMR de origen extrahospitalario en adictos endovenosos. En pediatría, los casos publicados

son de origen intrahospitalario¹⁹, o en pacientes que tienen antecedentes de internación previa, sobre todo en áreas de cuidados críticos, como los 2 pacientes de este estudio.

La incidencia de endocarditis bacteriana en los pacientes con BSa oscila entre un 5 y un 7%^{20, 21}. Sólo 2 (3%) niños tuvieron endocarditis bacteriana en esta serie, coincidiendo con lo relatado en la literatura internacional. La incidencia de meningitis en los pacientes con BSa fue semejante a la informada internacionalmente (5-8%)²². La mortalidad global de los niños estudiados fue del 20%, cifra concordante con las presentadas en otras series publicadas, donde osciló entre el 20 y el 32%^{3, 6, 21}.

Escasas publicaciones han incluido el estudio de los factores de riesgo de mortalidad de los niños con BSa provenientes de la comunidad. La presencia de shock al ingreso, manifestado fundamentalmente por la hipotensión arterial en los pacientes con sepsis por cocos gram positivos es un signo de mal pronóstico^{2, 23, 24}.

Jacobs y colaboradores demostraron que el shock séptico en los niños con sepsis por *Sa* produce alta mortalidad (mayor al 25%)²⁴. La presencia de hipotensión arterial como manifestación fundamental del shock séptico fue el principal elemento de mal pronóstico (RR 24,8; 4,77-128,9) en nuestros pacientes.

La leucopenia es considerada como un elemento de mala evolución en los pacientes con infecciones¹. En nuestra serie se pacientes con BSa pudimos determinar que fue un factor de mala evolución. Se pudo observar que la presencia de enfermedad de base (cardiopatía congénita, etc) no hemato-oncológica también fue un predictor de mortalidad.

Destacamos que en nuestro medio 1. Las BSa en los niños provenientes de la comunidad se producen fundamentalmente en niños mayores, y frecuentemente presentan foco primario de infección, 2. la endocarditis bacteriana como foco primario o posterior es poco habitual (3%), 3. producen alta mortalidad (20%), 4. la hipotensión arterial, la leucopenia y la presencia de enfermedad de base no hemato-oncológicas son elementos determinantes de mayor mortalidad.

Summary

Community-acquired Staphylococcus aureus bacteremia in children: clinical analysis and mortality risk factors

Sixty episodes of community-acquired *Staphylococcus aureus* bacteremia (SaCB) were prospectively analyzed between January 1990 and December 1994. The mean age of the patients was 78 (1-180) months. Thirteen (55%) of the children had underlying disease, the most frequent one being acute lymphoblastic leukemia. In 83% of the episodes a primary site of infection was observed. Skin and osteoarticular foci were the most frequently encountered. Only two patients had endocarditis. Arterial hypotension was detected in 17% of the patients. Ninety two percent of *S. aureus* isolated were penicillin-resistant. Only two strains were methicillin-resistant. In 24 (40%) episodes where metastatic foci were detected, osteoarticular infections were predominant. Mortality due to SaCB was 20%. Multivariate analysis by logistic regression revealed that arterial hypotension (RR= 24.8; 4.77 - 128.9), leucopenia (RR = 10.3; 1.25-86.2) and non hematologic diseases (RR = 10.0; 1.09-92.2) correlated with high mortality rate ($p = < 0.001$).

Bibliografía

1. Waldvogel F. *Staphylococcus aureus*. In: Principles and Practice of Infectious Diseases. 3rd edition. Ed. Mandell G, Douglas G, Bennett; 1990; 1489.
2. Smith IM, Vickers AB. Natural history of 338 treated and untreated patients with Staphylococcal septicemia (1936-1955). *Lancet* 1960; 1: 1318-22.
3. Mylotte JM, Mc Dermott C, Spooner JA. Perspective study of 114 consecutive episodes of *Staphylococcus aureus* bacteraemia. *Rev Infec Dis* 1987; 9: 891-907.
4. Mc Gowan JE Jr, Barnes MW, Finland M. Bacteremia at Boston City Hospital: occurrence and mortality during 12 selected years (1935-1972), with special reference to hospital acquired cases. *J Infect Dis* 1975; 132: 316-35.
5. Centers for Disease Control. Nosocomial infection surveillance, 1984. In: CDC surveillance summaries. MMWR 1986; 35 (Iss): 1755-2955.
6. Nolan CH, Beaty H. *Staphylococcus aureus* bacteraemia. Current clinical patterns. *Am J Med* 1976; 60: 495-500.
7. Shulman ST, Ayoub EM. Severe staphylococcal sepsis in adolescents. *Pediatrics* 1976;

- 58: 59-66.
8. Hieber JP, Nelson AJ, MacCracken GH Jr. Acute disseminated staphylococcal disease in childhood. *Am J Dis Child* 1977; 131: 181-5.
 9. Bone RC, Fischer CJ, Clemmer TP, et al. A controlled clinical trial of high dose methylprednisolone in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med* 1987; 317: 653-8.
 10. Baird-Parker AC: The basis for the present classification of Staphylococci and micrococci. *Ann NY Acad Sci* 1974; 236: 7.
 11. National Committee for Clinical Laboratory Standards: Methods for dilution antimicrobial susceptibility tests for bacteria that grow aerobically. Approved standard M7-A3. Vilanova, PA, 1993.
 12. Clinical Microbiology Procedures Handbook 1992; 1. 7.1/1.8.8
 13. National Committee for Clinical Laboratory Standards: Performance standards for antimicrobial disk susceptibility test. Approved Standard; 1994; 14: 14.
 14. Espersen E, Fridmoddt-Møller N, Thamdrup Rosdahl V et al. *Staphylococcus aureus* bacteremia in children below the age of one year. *Act Pediatr Scand* 1989; 78: 56-61.
 15. Paganini H, Rosanova M, González F, Casimir L. Bacteriemias por *Staphylococcus aureus*. Análisis de 102 episodios. *Medicina Infantil* 1994; 1: 317-21.
 16. Allen JC. The diabetic as a compromised host. In: Allen JC, (ed). *Infections. The compromised host*. 2nd ed. Baltimore: Williams and Wilkins. 1981: 229.
 17. Sheagren J. *Staphylococcus aureus*: the persistent pathogen. *N Engl J Med* 1984; 310: 1368-73.
 18. Barret FF, Mc Geber RF Jr, Finland M. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* at Boston City Hospital. *N Engl J Med* 1968; 279: 441-7.
 19. Jarvis M, Thornsberry C, Boyce J, et al. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* at children's hospitals in the United States. *Pediatr Infect Dis J* 1985; 4: 651-5.
 20. Grandson WR, Eykyn SJ, Phillips Y. *Staphylococcus aureus* bacteraemia 400 episodes in St. Thomas Hospital. *Br Med J* 1984; 288: 300-3.
 21. Libman H, Arbeit R. Complications associated with *Staphylococcus aureus* bacteraemia. *Arch Intern Med* 1984; 144: 541-5.
 22. Romero-Vivas J, Rubio M, Fernandez C et al. Mortality associated with nosocomial bacteraemia due to Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Clin Inf Dis* 1995; 21: 1417-23.
 23. Navqui SH, Koteswara RC, Friedman AD. Shock in children with gram negative bacillary sepsis and *Haemophilus influenzae* b sepsis. *Pediatr Infect Dis* 1986; 5: 512-5.
 24. Jacobs RF, Sowell MK, Moss MM, et al. Septic shock in children: bacterial etiologies and temporal relationships. *Pediatr Infect Dis* 1990; 9: 198-200.

Por lo mismo, nuestra educación conformista y represiva parece concebida para que los niños se adapten por la fuerza a un país que no fue pensado para ellos, en lugar de poner el país al alcance de ellos para que lo transformen y engrandezcan. Semejante despropósito restringe la creatividad y la intuición congénitas, y contraría la imaginación, la clarividencia precoz y la sabiduría del corazón, hasta que los niños olviden lo que sin duda saben de nacimiento: que la realidad no termina donde dicen los textos, que su concepción del mundo es más acorde con la naturaleza que la de los adultos, y que la vida sería más larga y feliz si cada quien pudiera trabajar en lo que le gusta, y sólo en eso.

Gabriel García Márquez

Por un país al alcance de los niños, Página/12 (Suplemento de cultura *Primer Plano*), 20-XI-1994, pp2-3.