

Shock séptico en niños con bacteriemia por *Staphylococcus aureus* de la comunidad en un hospital pediátrico de alta complejidad

Septic shock in children with community acquired *Staphylococcus aureus* bacteremia in a high complexity pediatric hospital

María Emilia Padilla¹, Eva Verónica Deschutter¹, Vanesa Reijtman², Alejandra Mastroianni²,
María Eva García², Rosa Bologna¹ y Guadalupe Pérez¹

¹Servicio de Epidemiología e Infectología, Hospital J.P. Garrahan, Buenos Aires, Argentina.

²Servicio de Microbiología, Hospital J.P. Garrahan, Buenos Aires, Argentina.

No hubo conflicto de intereses.

No existieron fuentes de financiamiento externo.

Recibido: 23 de agosto de 2022 (segunda versión: 10 de abril de 2023) / Aceptado: 12 de abril de 2023

Resumen

Introducción: La información disponible sobre los factores de riesgo para el desarrollo de shock séptico es escasa, especialmente en población pediátrica. **Objetivo:** Describir las características epidemiológicas y clínicas de los niños con bacteriemia adquirida en la comunidad por *Staphylococcus aureus* y comparar las características de los pacientes con y sin shock séptico. **Pacientes y Métodos:** Estudio de cohorte retrospectivo. Criterios de inclusión: niños entre 30 días y 16 años de edad, internados en el Hospital de Pediatría Juan P. Garrahan entre enero de 2017 y diciembre de 2019 por infecciones adquiridas en la comunidad con desarrollo de *S. aureus* en hemocultivos. Criterios de exclusión: antecedente de internación dentro de los 3 meses previos al ingreso, vivir en una comunidad cerrada, presencia de catéter de larga permanencia, dispositivos intraventriculares o intraperitoneales. Análisis estadístico: STATA 16. **Resultados:** Se incluyeron 142 niños. 21 niños (15%) presentaron shock séptico. En el análisis multivariado, se asociaron con shock séptico, la bacteriemia persistente (OR 7,15; IC95% 4,39- 23,81; p: 0,001) y el foco secundario de infección (OR 6,72; IC 95% 2,02-22,2; p 0,002). La mortalidad relacionada con la infección fue 3,5% (5 pacientes). **Conclusiones:** El shock séptico se asoció con la bacteriemia persistente y la presencia de focos secundarios de infección.

Palabras clave: bacteriemia; *Staphylococcus aureus*; shock séptico; pediatría.

Abstract

Background: Available information about risk factors for the development of septic shock is scarce, especially in the pediatric population. **Aim:** To describe the epidemiological and clinical characteristics of children with community-acquired *Staphylococcus aureus* bacteremia and to compare the characteristics of children with and without septic shock. **Methods:** Retrospective cohort study. Inclusion criteria: Children between 30 days and 16 years old, hospitalized in the Juan P. Garrahan Pediatric Hospital between January 2017 and December 2019 for community-acquired infections with *S. aureus* isolation in blood cultures. Exclusion criteria: History of hospitalization within 3 months prior to admission, living in a closed community, presence of long-term catheter, intraventricular or intraperitoneal devices. Statistical analysis: STATA 16. **Results:** 142 children were included. 21 children (15%) experienced septic shock. On multivariate analysis, persistent bacteremia (OR 7.15, 95% CI 4.39- 23.81, p: 0.001) and secondary focus of infection (OR 6.72, 95% CI 2.02-22.2, p 0.002) were associated with septic shock. The infection-related mortality rate was 3.5% (5 patients). **Conclusions:** Septic shock was associated with persistent bacteremia and the presence of secondary foci of infection.

Keywords: bacteremia; *Staphylococcus aureus*; septic shock; pediatrics.

Correspondencia a:

María Emilia Padilla
maemiliapadilla@gmail.com

Introducción

S*taphylococcus aureus* es uno de los principales agentes etiológicos asociados a bacteriemias, tanto las originadas en la comunidad como aquellas relacionadas al cuidado de la salud¹. Se asocia a una elevada morbimortalidad, incluso con tratamiento adecuado².

Las bacteriemias por *S. aureus* adquirido en la comunidad (SA-ac) predominan en niños sin enfermedad subyacente. Los focos de infección más frecuentes incluyen la osteoartritis, las infecciones de piel y tejidos blandos y la neumonía³.

El *shock* séptico es una entidad que alcanza al 10% de mortalidad en pediatría⁴. Según AJ Prout y cols., (estadística norteamericana), *Staphylococcus aureus* es el microorganismo más frecuentemente asociado: es responsable de 9,4 y 11,1% de los episodios, en pacientes previamente sanos y aquellos con una enfermedad crónica, respectivamente⁵.

Se ha observado que la presencia de *shock* séptico es un importante factor pronóstico de resultado desfavorable en pacientes con bacteriemia por *S. aureus*⁶. Sin embargo, la información disponible sobre los factores de riesgo para el desarrollo de *shock* séptico es escasa, especialmente en población pediátrica.

El objetivo del presente trabajo es describir las características epidemiológicas y clínicas de los niños con bacteriemia adquirida en la comunidad por *S. aureus* y comparar las características de los niños con y sin *shock* séptico.

Pacientes y Métodos

Se realizó un estudio de cohorte, retrospectivo, en el cual se incluyeron todos los pacientes con infecciones bacteriémicas por SA-ac. Los criterios de inclusión fueron: edad entre 30 días y 16 años, haber estado internado en el Hospital de Pediatría Juan P. Garrahan, entre enero de 2017 y diciembre de 2019, por infecciones adquiridas en la comunidad y tener al menos un hemocultivo tomado dentro de las primeras 48 h de internación con desarrollo de *S. aureus*. Se excluyeron los niños con antecedente de internación dentro de los tres meses previos al ingreso, aquellos que tuvieran catéter de larga permanencia, dispositivos intraventriculares o intraperitoneales, o que vivieran en comunidades cerradas.

El hospital donde se desarrolló el estudio es un centro de atención de tercer nivel; cuenta con más de 600 camas de internación, cinco unidades de cuidados intensivos (UCI) y una unidad de cuidados intensivos neonatales. Se internan niños desde el Área de Emergencias y Consultorios Externos, donde los pacientes consultan en forma espontánea o son derivados de otras instituciones de todo el país.

Aspectos microbiológicos

A cada paciente se le tomaron dos muestras para hemocultivo que se inocularon en una botella pediátrica aeróbica (BACT/ALERT PF Plus[®], Biomérieux Argentina) y en una botella anaeróbica (BACT/ALERT FN Plus[®], Biomérieux Argentina). Las botellas se incubaron en el sistema Bact/Alert 3D[®] (Biomérieux Argentina) por un tiempo de 5 y 7 días, respectivamente.

Para todos los hemocultivos positivos, se realizaron subcultivos a ciegas en agar chocolate y agar Columbia con 5% de sangre de carnero y se incubaron hasta 72 h en estufa a 37 °C con atmósfera microaeróbica (5% de CO₂). La identificación bacteriana se realizó por espectrometría de masas (MALDI-TOF MS) con Vitek MS[®] (Biomérieux Argentina).

Las pruebas de susceptibilidad *in vitro* se realizaron utilizando el método difusión de Bauer-Kirby⁷ y/o sistema automatizado con el equipo Vitek 2C[®] (Biomérieux Argentina). La interpretación de dichas pruebas se realizó siguiendo las recomendaciones del CLSI⁸.

A partir de los datos del Servicio de Microbiología del hospital, se seleccionaron todos los pacientes que cumplieran los criterios de inclusión. Se realizó la revisión de sus historias clínicas y registraron los siguientes datos: edad, sexo, enfermedad de base, foco clínico inicial, diagnóstico de *shock* séptico, patrón de susceptibilidad *in vitro* del microorganismo aislado, aislamiento en otros sitios estériles, bacteriemia persistente, duración de la bacteriemia, presencia de focos secundarios, tratamiento empírico y definitivo, ingreso a UCI, requerimientos de asistencia ventilatoria mecánica y de fármacos inotrópicos, días de internación y número de muertes.

Se compararon las características de los pacientes según presentaron *shock* séptico o no durante las primeras 48 h de internación.

Definiciones

- *Foco clínico inicial*: signos y síntomas de infección y/o microorganismo aislado de sitio infectado, en las primeras 72 h de internación.
- *Más de un foco clínico*: signos y síntomas de infección en más de un sitio de ubicación no contigua. En los casos de manifestaciones contiguas (ejemplo: foco osteoarticular con compromiso de piel y tejidos blandos), se consideró la infección más profunda.
- *Foco secundario de infección*: cualquier foco clínico de infección que no estuviera presente en el momento de la hospitalización del paciente y que se manifestara transcurridas 72 h desde la fecha de positividad de los hemocultivos
- *Duración de la bacteriemia*: tiempo en días transcurridos desde el inicio del tratamiento antimicrobiano adecuado y la fecha de los primeros hemocultivos negativos.

- *Bacteriemia persistente*: presencia de hemocultivos positivos luego del quinto día de tratamiento antimicrobiano adecuado.
- *Shock séptico*: episodio de sepsis con signos de hipoperfusión tisular, tales como: pulsos periféricos disminuidos o muy amplios, relleno capilar enlentecido (2-3 segundos) o muy rápido (*flash* capilar), extremidades frías, moteadas o calientes y vasodilatadas, ritmo diurético < 1 ml/kg/día, alteración del sensorio⁹.

Metodología estadística

Las variables categóricas se expresaron en porcentaje y las variables continuas, en mediana y rango intercuartilo (RIC). Se compararon las variables en los pacientes con *shock séptico* vs quienes no lo presentaron. Se realizó un análisis univariado, donde para comparar variables categóricas se utilizó test de χ^2 , y para las continuas Ranksum test. Luego se elaboró un modelo de regresión logística, incorporando en forma manual las variables que hubieran sido significativas en el análisis univariado, o que tuvieran mayor relevancia clínica. Se consideró significativo un valor $p < 0,05$. La fuerza de la asociación de las variables se estimó mediante odds ratio (OR) y su intervalo de confianza de 95%. Se utilizó el programa Stata versión 16.

Consideraciones éticas

El presente trabajo dio cumplimiento a todas las leyes y a la reglamentación vigente respecto a pautas de evaluación ética, y fue aprobado por el Comité de Ética de la institución. La recopilación de datos se realizó con identificaciones cifradas protegiendo la identidad de los pacientes.

Resultados

En el periodo de estudio se evaluaron 318 pacientes que presentaron bacteriemia por *S. aureus*. De ellos, se incluyeron en este estudio 142 pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión. La mediana de edad fue 55 meses (RIC 27-111). Eran varones el 63% (n: 89). Presentaban enfermedad de base 22 pacientes (15%); las más frecuentes fueron: dermatopatías (45%, n: 10), cardiopatías congénitas (23%, n: 5), enfermedad metabólica (9%, n: 2) y obstrucción bronquial recurrente (9%, n: 2).

Al momento de la hospitalización, presentaron foco clínico evidente de infección 139 pacientes (97%). Los principales focos de infección fueron: osteoarticular (n: 88; 61,9%), infección de piel (n: 31; 21,8%), abscesos de tejidos blandos (n: 12; 18,4%), y neumonía (n: 5; 3,5%). Siete pacientes (4,9%) presentaron más de un foco de infección al ingreso; en todos los casos fue neumonía

asociada a infecciones osteoarticulares o infecciones de piel y tejidos blandos.

Veintiocho pacientes (19,7%) presentaron focos secundarios de infección luego de las 72 h del ingreso; el más frecuente fue el pulmonar que se presentó en 17 pacientes.

Predominó *S. aureus* resistente a meticilina (SARM). Se identificó resistencia a meticilina en 88 niños (62%) y a clindamicina en 13 (9,2%).

Presentaron bacteriemia persistente 32 niños (22,5%) y *shock séptico* 21 pacientes (15%).

Requirieron cirugía 79 pacientes (55%) y admisión a UCI 29 (20%). La mediana de días de internación fue de 16 días (RIC 12-17).

La mortalidad relacionada con la infección en esta serie fue de 5 pacientes (3,5%).

Análisis univariado

Comparando las características de los pacientes con y sin *shock séptico* en las primeras 48 h de internación, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la edad, sexo ni enfermedades de base (Tabla 1).

La neumonía como foco clínico al ingreso (n: 4; 19% vs n: 1; 0,08%, $p < 0,01$), la presencia de más de un foco clínico al ingreso (n: 5; 24% vs n: 2; 1,6%, $p < 0,01$), la documentación de resistencia a meticilina (n: 17; 81% vs n: 71; 59%; $p < 0,05$), la presencia de foco secundario (n: 14; 74% vs n: 17; 14%; $p < 0,01$), y la bacteriemia persistente (n: 15; 71% vs n: 17; 14%; $p < 0,01$) se asociaron estadísticamente con el *shock séptico* en el análisis univariado. La infección de piel y tejidos blandos se asoció a un menor riesgo de *shock séptico* (n: 1; 5% vs n: 30; 24,7%, $p < 0,02$).

Los pacientes con *shock séptico* tuvieron más requerimientos de ingreso a UCI (n: 19; 90% vs n: 10; 8%; $p < 0,01$) y muerte relacionada a la infección (n: 4; 19% vs n: 1; 1%; $p < 0,01$).

Análisis multivariado

Cuando se ajustó por el resto de las variables del modelo, se asociaron con *shock séptico*, la bacteriemia persistente (OR 7,15, IC95% 4,39- 23,81, $p < 0,001$) y el foco secundario de infección (OR 6,72, IC 95% 2,02- 22,2, $p < 0,002$).

Discusión

La sepsis grave y el *shock séptico* siguen siendo las principales causas de mortalidad universalmente¹⁰. Se reporta hasta 20% de mortalidad en los niños con sepsis grave¹¹.

Staphylococcus aureus representa una de las causas más frecuentes de sepsis y *shock séptico* en la población pediátrica. Se reporta que entre 5¹² y 16%¹³ de los niños

Tabla 1. Análisis univariado: características de pacientes que presentaron y que no presentaron shock séptico

		Presentaron shock séptico n: 21 (15%)	No presentaron shock séptico n: 121 (85%)	P
Edad (meses)		42 (13-130)	59 (28-110)	0,44
Sexo masculino (%)		15 (71)	74 (61)	0,3
Enfermedad de base (%)		3 (14)	19 (16)	0,7
Tipo de EB (%)	Dermatopatía	0 (0)	10 (8)	-
	Cardiopatía	1 (4,7)	4 (3)	0,73
	Metabolopatía	1 (4,7)	1 (0,8)	0,15
	BOR	0 (0)	2 (1,65)	-
	Otras	1 (4,7)	2 (1,65)	0,36
Resistencia a meticilina (%)		17 (81)	71 (59)	0,05
CIM ≥ 1		6 (29)	52 (43)	0,21
Foco clínico inicial	Infección de piel	1 (5)	30 (24,7)	0,02
	Abscesos tejidos blandos	2 (9,5)	10 (8,3)	0,9
	Absceso órgano sólido	0 (0)	3 (2,5)	-
	Osteoarticular	7 (33)	67(55)	0,08
	Neumonía	4 (19)	1 (0,8)	< 0,01
	Endocarditis	1 (5)	2 (1,6)	0,36
	Compromiso SNC	0 (0)	3 (2,5)	-
	OA + tromboflebitis	0 (0)	1 (0,8)	-
	NMN + IPTB/OA	5 (24)	2 (1,6)	< 0,01
Sin foco clínico	1 (5)	2 (1,6)	0,15	
Foco secundario		14 (74)	14 (11,5)	< 0,01
Persistencia HMC positivos 5to día		15 (71)	17 (14)	< 0,01
Requerimiento cirugía		11 (52)	68 (56)	0,74
Días hasta la 1er cirugía (mediana)		1 (0-4,25)	1 (0-3)	0,8
Requerimiento UCI		19 (90)	10 (8)	< 0,01
Mortalidad		4 (19)	1 (1)	< 0,01

EB: enfermedad de base; BOR: bronquitis obstructiva recurrente; OA: osteoartritis; NMN: neumonía; IPTB: infección de piel y tejidos blandos; HMC: hemocultivos; UCI: unidad de cuidados intensivos.

con infecciones graves por *S. aureus* presentaron shock séptico. En los últimos 20 años, diferentes estudios a lo largo del mundo han descrito el aumento en la incidencia de SARM adquirido en la comunidad (SARM-ac) en este tipo de infecciones^{14,15}.

Staphylococcus aureus se presenta, en general, con infecciones de piel y tejidos blandos de manejo ambulatorio. Se describe como principal agente etiológico de

celulitis, abscesos, piomiositis y osteoartritis en niños sin comorbilidades. En ocasiones, se manifiesta con infecciones invasoras de mayor gravedad¹⁶.

La bacteriemia es más frecuente en los cuadros graves que requieren ingreso a UCI y tratamiento prolongado¹⁷. En esos casos, la neumonía y empiema pleural son frecuentes. En un estudio multicéntrico realizado por Gijón y cols., sobre infecciones invasoras por SA-ac, los focos clínicos de infección más frecuentes fueron el osteoarticular (55%), la neumonía (17%) y la bacteriemia secundaria a infecciones piel y tejidos blandos (9%)¹⁶. Si bien la serie de Gijón y cols., incluyó pacientes con infecciones de la comunidad e intranosocomiales, la distribución de los focos clínicos iniciales coincide con nuestro estudio.

Se ha observado que el foco clínico inicial es uno de los principales determinantes de mortalidad en bacteriemia por *S. aureus*, siendo los más habitualmente asociados el pulmonar y la endocarditis⁴. En nuestra cohorte, solo tres pacientes presentaron endocarditis como foco clínico inicial. Se trató de niños con cardiopatía de base en todos los casos, y uno de ellos presentó shock séptico.

El compromiso pulmonar por *S. aureus* ha sido descrito como una de las formas más graves de infección. Se puede presentar como supuración pleuropulmonar, neumonía necrosante y bronconeumonía. Se asocia con shock séptico¹² y mayor mortalidad¹⁸. La neumonía se reporta como un factor predictor independiente de mal pronóstico¹⁶.

En esta cohorte, la neumonía como foco clínico inicial se asoció al desarrollo de shock séptico en el análisis univariado. Sin embargo, en el análisis multivariado no se encontró dicha asociación estadística. La falta de significancia estadística podría explicarse por el bajo número de pacientes que presentaron neumonía.

Los hemocultivos positivos luego del 5° día se describen en 6 a 38% de los episodios de bacteriemia por *S. aureus*⁴. En la presente serie, la frecuencia fue de 32,5%, siendo más frecuente en los niños con shock séptico. De forma similar, en un trabajo llevado a cabo en la Universidad de Texas con pacientes que cursaron bacteriemia asociada a catéter por *S. aureus*, la presencia de hemocultivos positivos luego del cuarto día de tratamiento se asoció con mayor frecuencia de complicaciones y se relacionó con peor pronóstico¹⁹.

La resistencia a meticilina en esta cohorte de niños con bacteriemia por *S. aureus* adquirido en la comunidad fue de 62% y a clindamicina de 9,2%. Estos datos son similares a otros estudios realizados en el Hospital Garrahan y en la Argentina^{3,18}.

En el trabajo presentado, no se encontró asociación entre la resistencia a meticilina y shock séptico en un análisis multivariado. Esta asociación es discutida en la literatura médica; mientras algunos estudios multicéntricos no encuentran relación entre la resistencia a meticilina

y el peor pronóstico^{16,20}; otros trabajos reportan mayor fallo terapéutico y evolución desfavorable en los pacientes con infecciones por SARM²¹. Un meta-análisis de siete cohortes de pacientes neonatales y pediátricos encontró que la resistencia a meticilina se asociaba con mayor mortalidad, aunque en ninguno de los trabajos analizados se incluyó un análisis multivariado²².

La mortalidad en las infecciones bacteriémicas por *S. aureus* en niños varía en las distintas publicaciones entre 2 y 6%^{3,20,21}; en esta cohorte fue de 3,5%. La letalidad de esta infección es mucho menor que la descrita en adultos, en quienes la mortalidad informada es de 20%⁴.

Debe remarcar que el presente estudio se desarrolló en un centro de tercer nivel de atención, y centro de derivación, por lo que es probable que los pacientes incluidos sean más graves que los atendidos en otras instituciones. Para mejorar la validez externa de los hallazgos, se excluyeron los niños con antecedentes de internación y las infecciones asociadas a los cuidados de la salud.

Las principales fortalezas de este estudio son el gran número de pacientes con bacteriemia por SA-ac registra-

das en un periodo corto y el registro metódico de los datos clínicos y microbiológicos en la historia clínica, lo que permitió explorar asociación entre las distintas variables y el *shock séptico*.

Por el tipo de diseño, no pudo evaluarse la efectividad de los tratamientos indicados en cada caso. Sin embargo, conocer los patrones de susceptibilidad *in vitro* y los factores asociados a *shock séptico* en niños con infecciones graves por *S. aureus*, permitirá, a futuro, orientar el tratamiento empírico inicial.

Conclusiones

En este estudio de cohorte de niños con infecciones de la comunidad por *S. aureus* y bacteriemia, predominaron las infecciones por SARM. La resistencia a clindamicina fue < 10%, estable en relación a reportes previos. La presencia de *shock séptico* se asoció, en el análisis multivariado, con la bacteriemia persistente y la presencia de focos secundarios de infección.

Referencias bibliográficas

- Lisowska-Lysiak K, Lauterbach R, Międzobrodzki J, Kosecka-Strojek M. Epidemiology and pathogenesis of *Staphylococcus* bloodstream infections in humans: a review. *Pol J Microbiol* 2021; 70(1): 13-23. doi: 10.33073/pjm-2021-005.
- Gotland N, Uhre M L, Mejer N, Skov R, Petersen A, Larsen AR, et al. Staphylococcal Bacteremia Study Group. Long-term mortality and causes of death associated with *Staphylococcus aureus* bacteremia. A matched cohort study. *J Infect* 2016; 73(4):346-57. doi: 10.1016/j.jinf.2016.07.005.
- Pérez G, Martiren S, Reijtman V, Romero R, Mastroianni A, Casimir L, et al. Community-acquired *Staphylococcus aureus* bacteremia in children: a cohort study for 2010-2014. *Arch Argent Pediatr* 2016; 114(6): 508-13. doi: 10.5546/aap.2016.eng.508.
- Van Hal S J, Jensen S O, Vaska V L, Espedido B A, Paterson D L, Gosbell I B. Predictors of mortality in *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Clin Microbiol Rev* 2012 Apr; 25(2): 362-86. doi: 10.1128/CMR.05022-11.
- Prout A J, Talisa V B, Carcillo J A, Decker B K, Yende S. Bacterial and fungal etiology of sepsis in children in the United States: Reconsidering empiric therapy. *Crit Care Med* 2020; 48(3): e192-e199. doi: 10.1097/CCM.00000000000004140.
- Baker A H, Monuteaux M C, Eisenberg M A, Hudgins J D. Pediatric sepsis survival in pediatric and general emergency departments. *Am J Emerg Med* 2022; 51: 53-7. doi: 10.1016/j.ajem.2021.10.007.
- Bauer A W, Kirby W M, Sherris J C, Turck M. Antibiotic susceptibility testing by a standardized single disk method. *Am J Clin Pathol.* 1966; 45: 493-6. PMID: 5325707.
- Clinical and Laboratory Institute. 2016. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing; approved standard, 25-26th Ed. CLSI supplement M100S. Clinical and Laboratory Standards Institute, Wayne, PA.
- Kohn Loncarica G, Fustiñana A, Jabornisky R. Recomendaciones para el manejo del shock séptico en niños durante la primera hora (primera parte). *Arch Argent Pediatr* 2019;117(1):e14-e23. doi: 10.5546/aap.2019.eng.e14.
- Weiss S L, Peters M J, Alhazzani W, Agus M S D, Flori H R, Inwald D P, et al. Surviving Sepsis Campaign International Guidelines for the Management of Septic Shock and Sepsis-Associated Organ Dysfunction in Children. *Pediatr Crit Care Med* 2020; 21(2): e52-e106. doi: 10.1097/PCC.0000000000002198.
- Fleischmann-Struzek C, Goldfarb D M, Schlattmann P, Schlapbach L J, Reinhart K, Kissoon N. The global burden of paediatric and neonatal sepsis: a systematic review. *Lancet Respir Med* 2018; 6(3): 223-30. doi: 10.1016/S2213-2600(18)30063-8.
- Ensinn G, Lazarte G, Ernst A, Romagnoli A, López Papucci S, Aletti A, et al. Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* pneumonia in a children's hospital. Our ten-year experience. *Arch Argent Pediatr* 2021; 119(1): 11-17. doi: 10.5546/aap.2021.eng.11.
- Lam S W, Bauer S R, Neuner E A. Predictors of septic shock in patients with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Int J Infect Dis* 2012; 16(6): e453-6. doi: 10.1016/j.ijid.2012.02.007.
- Castaldo E T, Yang E Y. Severe sepsis attributable to community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: an emerging fatal problem. *Am Surg* 2007; 73(7): 684-7; discussion 687-8. doi: 10.1177/000313480707300709.
- Cobos-Carrascosa E, Soler-Palacín P, Nieves Larrosa M, Bartolome R, Martin-Nalda A, Frick M A, et al. *Staphylococcus aureus* bacteremia in children: changes during eighteen years. *Pediatr Infect Dis J* 2015; 34: 1329. doi: 10.1097/INF.0000000000000907.
- Gijón M, Bellusci M, Petraitiene B, Noguera-Julian A, Zilinskaite V, Sanchez Moreno P, et al. Factors associated with severity in invasive community-acquired *Staphylococcus aureus* infections in children: a prospective European multicentre study. *Clin Microbiol Infect* 2016; 22(7): 643. e1-6.14. doi: 10.1016/j.cmi.2016.04.004.
- Klieger S B, Vendetti N D, Fisher B T, Gerber J S. *Staphylococcus aureus* bacteremia in hospitalized children: incidence and outcomes. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2015; 36(5): 603-5. doi: 10.1017/ice.2014.91.
- Gentile Á, Bakir J, Ensinn G, Cancellara A, Casanueva EV, Firpo V, et al. Infecciones por *Staphylococcus aureus* meticilino-resistente

- adquirido en la comunidad: hospitalización y riesgo de letalidad en 10 centros pediátricos de Argentina. Arch Argent Pediatr 2018; 116(1): e47-e53. doi: 10.5546/aap.2018.eng.e47.
- 19.- Carrillo-Marquez M A, Hulten K G, Mason E O, Kaplan S L. Clinical and molecular epidemiology of *Staphylococcus aureus* catheter-related bacteremia in children. Pediatr Infect Dis J 2010; 29(5): 410-14. doi: 10.1097/INF.0b013e3181c767b6.
- 20.- Kumarachandran G, Johnson J K, Shirley D A, Graffunder E, Heil E L. Predictors of adverse outcomes in children with *Staphylococcus aureus* bacteremia. J Pediatr Pharmacol Ther 2017; 22(3): 218-26. doi: 10.5863/1551-6776-22.3.218.
- 21.- Hamdy R F, Dona D, Jacobs M B, Gerber J S. Risk factors for complications in children with *Staphylococcus aureus* bacteremia. J Pediatr 2019; 208: 214-20.e2. doi: 10.1016/j.jpeds.2018.12.002.
- 22.- Park D A, Lee S M, Peck K R, Joo E J, Oh E G. Impact of methicillin resistance on mortality in children and neonates with *Staphylococcus aureus* bacteremia: a meta-analysis. Infect Chemother 2013; 45(2): 202-10. doi: 10.3947/ic.2013.45.2.20 2.