
MEMORIA DEL PROYECTO

COLONIZACION POR STAPHYLOCOCCUS AUREUS RESISTENTE A METICILINA EN NIÑOS SANOS DE LA COMUNIDAD (ESTUDIO COSACO). ESTUDIO MULTICENTRICO DE AMBITO NACIONAL

Resumen

- I. Introducción /Justificación
- II. Hipótesis y objetivos
- III. Metodología
- IV. Planificación
- V. Limitaciones principales
- VI. Consideraciones éticas
- VII. Autoría
- VIII. Anexo I: Cuestionario
- IX. Anexo II: Hoja informativa
- X Anexo III: Modelos de consentimientos informados
- XI Anexo IV: Aprobación Comité de Ética e Investigación
- XII Bibliografía

RESUMEN:

La prevalencia de colonización por *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (SARM) podría estar aumentando en la población pediátrica en España. Se plantea un estudio cuyo objetivo es determinar la prevalencia de colonización por SARM en la comunidad, en la población pediátrica española y conocer los factores de riesgo asociados lo que podría ayudar a establecer recomendaciones sobre el tratamiento empírico de estas infecciones adquiridas en la comunidad. Se realizará un estudio observacional, prospectivo, multicéntrico a nivel nacional. Se incluirán 2190 pacientes menores de 14 años que acudan las visitas del programa de salud infantil o a consultas no relacionadas con procesos infecciosos en centros de atención primaria de toda España. Se recogerá frotis nasal para estudio microbiológico de la colonización de los participantes, así como variables clínicas y epidemiológicas. Las cepas de *S. aureus* aisladas serán analizadas en el Centro Nacional de Microbiología para caracterización genotípica y detección de factores de virulencia.

INTRODUCCIÓN/JUSTIFICACIÓN:

Staphylococcus aureus es la principal bacteria causante de infecciones de piel y tejidos blandos en niños¹. Es el microorganismo más prevalente en infecciones osteoarticulares y una de las principales causas de bacteriemia en la era post-antibiotica². Tanto las infecciones comunitarias por *S. aureus* como las adquiridas hospitalariamente se han incrementado en los últimos 2 años, causando significativa morbi-mortalidad.

S. aureus resistente a meticilina (SARM) fue inicialmente aislado en pacientes hospitalizados y crónicamente enfermos, pero en los últimos años el número de infecciones comunitarias por este microorganismo han aumentado. La infección por SARM adquirida en la comunidad (CA-SARM) se ha definido como aquella que aparece en ausencia de factores de riesgo asociados a la hospitalización (HA-SARM)³. La prevalencia de CA-SARM difiere entre países, siendo tan alta como el 65% de las infecciones estafilocócicas⁴ en Sudamérica y Estados Unidos pero mucho más baja en Europa⁵.

Existen muy pocos datos de las infecciones causadas por SARM en niños españoles. El primer caso de infección por CA-SARM en España se describió en 2006⁶. En un estudio realizado en un hospital de Barcelona entre 2006 y 2009 encontraron 15 infecciones por CA-SARM en 12 niños. Más del 90% fueron infecciones de piel y tejidos blandos, y solo dos pacientes desarrollaron bacteriemia secundaria⁷. La prevalencia de infecciones por CA-SARM en niños fue estudiada en 2009 y 2007 por dos grupos independientes de dos regiones diferentes en España. El primero encontró una prevalencia de un 8,8% entre 525 niños con infección por *S. aureus*⁸ y el segundo un 13,2% entre 53 infecciones de partes blandas. Casi la mitad de los niños con CA-SARM en el segundo estudio habían nacido de padres extranjeros⁹. Por otro lado, este mismo grupo no detectó aislamientos de SARM entre 57 niños con bacteriemia por *S. aureus* hospitalizados en el mismo periodo¹⁰. En el periodo neonatal, un estudio prospectivo publicado en 2012 incluyó 30 casos de infección por *S. aureus* en esta población entre 2007 y 2009 y solo un paciente (3,3%) tenía un SARM que fue asociado con una infección por catéter¹¹.

En relación con la colonización, en 2013 un estudio multicéntrico europeo realizado en 9 países, incluyendo el nuestro, reclutó 32206 pacientes a los que se les recogieron muestras nasofaríngeas para conocer el estado de portador. De los 4001 individuos españoles, 12% se encontraban entre los 4 y 19 años y tuvieron una prevalencia de colonización nasal por *S. aureus* del 31,5%. La prevalencia global de SARM en España fue de un 1,3%; pero el estudio no especifica la prevalencia de SARM en la población pediátrica¹². Otros estudios realizados en España en población adulta muestran resultados dispares, con prevalencias de portadores de *S. aureus* entre el 13,7% y el 22% y de SARM entre un 0% y un 42,9%. Parece uniforme la tendencia que indica que los casos de infecciones comunitarias asociadas a SARM están sufriendo un incremento¹³⁻¹⁷.

Todo lo expuesto nos lleva a la conclusión de que la investigación en este campo se limita a unos pocos estudios con tamaños muestrales limitados que muestran resultados diferentes. En la población pediátrica los datos son aún más escasos. Puesto que el porcentaje de infecciones por SARM, así como la prevalencia de portadores condicionan las recomendaciones de tratamiento empírico de este tipo de infecciones, la ausencia de datos en nuestro país, es de especial importancia. Dado que los SARM son resistentes a todos los betalactámicos, y que estos antibióticos son el tratamiento de elección actual de las infecciones osteoarticulares y de partes blandas, la eventual existencia de altas tasas de colonización por SARM, podría suponer un cambio en dicho tratamiento empírico.

Algunos de los factores de riesgo de infección por CA-SARM se han identificado en estudios previos. Frick *et al.*, en su estudio previamente mencionado encuentra que solo el 50% de los pacientes eran autóctonos y documentan un caso de transmisión intrafamiliar⁷. Otros estudios han encontrado asociación entre infección por SARM y contacto con ciertos grupos de animales¹⁸⁻²¹.

La patogenicidad de *S. aureus* depende de varios componentes de la superficie de la bacteria así como de proteínas extracelulares. La leucocidina Pantón-Valentine (PVL) es una perforina que representa un importante factor de virulencia tanto en cepas de SARM como de *S. aureus* meticilín sensibles. En nuestro país, su prevalencia en pacientes con infecciones de piel y partes blandas adquiridas en la comunidad es de un 15,8-27% en infecciones causadas

por cepas sensibles y un 65-68% en SARM^{1,8}. Sin embargo, existen muy pocos datos disponibles de su prevalencia entre aislados de *S. aureus* obtenidos de portadores sanos comparados con los aislados obtenidos de pacientes con infecciones.

Adicionalmente, la caracterización genotípica de las cepas de SARM parece crucial para conocer el origen y la dinámica de la diseminación de SARM en el mundo. De hecho, algunos grupos sugieren que la genómica de las cepas aisladas permite identificar una cepa como procedente de la comunidad o asociada al ámbito sanitario²².

Como se ha mencionado, cuando la prevalencia de CA-SARM es elevada en una comunidad, el tratamiento empírico de las infecciones de piel y partes blandas o infecciones osteoarticulares debe cubrir esta potencial amenaza²³. En España, los datos existentes de aumento de las infecciones por CA-SARM pueden indicar un incremento en su prevalencia y en el porcentaje de individuos colonizados²⁴. Con el objetivo de guiar adecuadamente el tratamiento empírico antimicrobiano sería crucial establecer la prevalencia y factores de riesgo de portadores nasales de SARM en la comunidad pediátrica.

Este proyecto contempla ambos objetivos desde un estudio multicéntrico, nacional, de carácter prospectivo.

HIPOTESIS Y OBJETIVOS:

El estado de portador asintomático de cepas de SARM se ha incrementado en los últimos años, en relación con el aumento de infecciones por esta bacteria. Su prevalencia en niños sanos españoles es el objeto de este estudio.

OBJETIVOS:

Principal

Determinar la prevalencia de colonización por SARM en la comunidad en la población pediátrica española, a la vez que caracterizar genotípicamente a estas cepas.

Secundarios

- Determinar la prevalencia de colonización por SARM en la comunidad en la población pediátrica española por Comunidades Autónomas y en relación con el ámbito rural y urbano.
- Establecer los factores de riesgo de colonización por SARM en la población pediátrica.
- Analizar las resistencias del SARM con el objetivo de establecer recomendaciones para el tratamiento empírico de estas infecciones adquiridas en la comunidad.
- Establecer recomendaciones sobre el abordaje comunitario de la infección detectando los posibles reservorios.

METODOLOGÍA

Tipo de estudio

Estudio observacional, prospectivo, multicéntrico, coordinado por La Sociedad Española de Infectología Pediátrica (SEIP), el Hospital Universitario La Paz de Madrid y la Red de Investigación de Pediatría de Atención Primaria (PAPenRED) perteneciente a la Asociación Española de Pediatría de Atención primaria (AEPap). La selección de 73 cupos de pediatría de toda España pretende ser representativa de la población global española y permitirá desglosar datos por Comunidades Autónomas y por ámbito rural o urbano.

Materiales y/o técnicas utilizadas

Se recogerá a cada paciente un frotis nasal para establecer la colonización por *S.aureus* siguiendo un protocolo previamente establecido y difundido entre los pediatras. Las muestras serán enviadas a cada laboratorio de Microbiología de referencia (27 en total), donde se realizarán los cultivos y se testarán las cepas para conocer la resistencia a metilina y otros antibióticos. Tanto los dispositivos para la toma de muestras, como el medio de transporte, las placas de cultivo, y los discos para realización del antibiograma, serán de la dotación habitual de los centros de salud y laboratorios de Microbiología.

Se considerará colonización por CA-SARM, los niños que portan de manera asintomática SARM en su exudado nasal, siempre que no tengan factores de riesgo conocidos para tener cepas resistentes asociadas a la asistencia sanitaria.

Genotipado de cepas: las cepas aisladas de *S.aureus* (tanto sensibles a metilina como SARM) serán enviadas al Laboratorio de Infecciones Intrahospitalarias del Centro Nacional de Microbiología para posterior análisis. Se realizará una caracterización genotípica usando marcadores moleculares (pulsed-field gel electrophoresis-PFGE, the Multilocus Sequence Typing-MLST, typing chromosomal cassette SCCmec, y secuenciación de proteína A sequencing- spa typing), así como detección de factores de virulencia: toxina del síndrome de shock tóxico 1-TSST, toxinas exfoliativas (agentes responsables del síndrome de piel escaldada estafilocócica-SSSS), y leucocidina Pantón Valentine-PVL mediante técnicas de reacción en cadena de polimerasa (PCR).

Para la recogida de todos los datos se utiliza un cuestionario on-line diseñado para el estudio, que cada investigador cumplimenta una vez obtiene los resultados del frotis nasal. El formulario, con datos debidamente anonimizados relativos al niño y al profesional, se ha desarrollado a través de la plataforma GoogleDrive, que permite, además, recopilar los datos en hoja de cálculo exportable a cualquier formato para la posterior explotación de datos.

Pacientes

El tamaño de la muestra ha sido calculado considerando un intervalo de confianza de un 95% y una precisión de $\pm 3\%$, asumiendo una prevalencia de colonización nasal por *S.aureus* de un 20% y una prevalencia de SARM de un 3% y considerando un 15% de posibles pérdidas, se necesitarían 2000 muestras. Se planifica incluir en el estudio a 2190 niños menores de 14 años que captarán 73 pediatras integrantes de una red de investigación pediátrica de atención primaria de ámbito nacional.

La muestra será seleccionada por los pediatras distribuidos en las diferentes Comunidades Autónomas, según la población pediátrica de referencia. Cada pediatra recogerá datos clínicos en un cuestionario diseñado al efecto (Anexo I) y una muestra de frotis nasal de 10 niños de cada uno de los siguientes grupos: 0 a 4 años, 5 a 9 años, y 10 a 14 años (30 niños cada pediatra).

Los niños serán incluidos durante un periodo de 4 meses, cuando acudan a las visitas del programa de salud o a consultas no relacionadas con procesos infecciosos (traumatismos o problemas emocionales). Se solicitará consentimiento informado a los padres o tutores previo a la participación, así como a los niños de 12 o más años. Se reclutarán los primeros dos niños que cumplan los criterios de selección los martes y jueves, hasta completar los 10 niños por grupo de edad.

Criterios de exclusión: los niños con enfermedades infecciosas en el momento de la consulta serán excluidos para evitar una posible interferencia con el estado de portador de *S. aureus*. Igualmente, serán excluidos aquellos que no consientan participar.

Variables

Variable principales serán el porcentaje de colonización nasal por *S.aureus* y el porcentaje de colonización por SARM.

Serán variables secundarias los datos clínicos y epidemiológicos de los pacientes que se recogerán en los cuestionarios clínicos diseñados al efecto (Anexo 1):

- Edad
- Sexo
- Número de hermanos que conviven en el hogar y número de orden en la fratria.
- Procedencia (país) del niño/a y de los padres. En aquéllos de procedencia extranjera, tiempo de residencia en España
- Localidad de residencia
- Rural / Urbano
- Presencia de ganado en la localidad
- Escolarización (definida como asistencia a guardería o centro escolar de mínimo 2 horas al día al menos tres días a la semana)
- Animales en domicilio. En caso afirmativo, cuáles
- Número de personas residentes en el hogar (excluido el niño y además de los hermanos),
- Toma de antibióticos en el último mes. En caso afirmativo, cuál/cuáles y motivo
- Historia previa de *S. aureus*: colonización / infección (en su caso tipo de infección), fecha, SARM o SARM o ambos
- Antecedente de infección de piel y partes blandas en la familia (especificar)
- Historia de cirugía, hospitalización, diálisis o estancia prolongada en alguna institución durante los últimos 12 meses (excluyendo ingresos en unidades de cuidados intensivos en los últimos 6 meses).
- Enfermedades crónicas
- Dispositivo invasivo

Serán variables microbiológicas además de los porcentajes de colonización: las diferentes sensibilidades antibióticas (sensible, intermedia, resistente) a los siguientes antibióticos: Meticilina (=cloxa / oxacilina), Penicilina, Clindamicina, Eritromicina, Gentamicina, Tobramicina, Rifampicina, Cotrimoxazol (TMP / SMX), Ciprofloxacino, Fosfomicina, Nitrofurantoína, Vancomicina, Ácido Fusídico, Mupirocina, Tetraciclina, Linezolid, Daptomicina

Manejo estadístico de los datos

Los resultados se ofrecerán en forma de porcentajes de colonización de *S.aureus* y SARM por grupos de edad (con sus intervalos de confianza al 95%). Para valorar la implicación de determinados factores de riesgo en la probabilidad de portación, se calcularán mediante análisis multivariante las Odds Ratio (con sus intervalos de confianza al 95%) tanto para la característica de portar *S.aureus* como de portar SARM.

PLANIFICACIÓN

Cronograma:

ACTIVIDAD	2017		2018											
	6-10	11-12	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Diseño proyecto	X													
Selección centros	X	X												
Comité ética		X												
Formación. Distribución protocolos			X	X										
Reclutamiento					X	X	X	X						
Estudios microbiológicos					X	X	X	X	X					
Análisis resultados										X	X	X		
Difusión													X	X

Etapas de Desarrollo:

Las actividades planificadas son las siguientes:

- 1) Distribución a todos los Centros de Salud y Pediatras implicados del protocolo del estudio. Formación sobre la recogida y envío de muestras mediante el envío de protocolo gráfico de la técnica. Enero-febrero 2018.
- 2) Distribución a todos los Servicios de Microbiología del protocolo de envío de muestras al Centro Nacional de Microbiología. Alta en el sistema de envío a los centros que no dispongan ya del sistema. Enero-febrero 2018.
- 3) Reclutamiento de pacientes y recogida de muestras. Marzo-mayo de 2018 (extensible a Junio 2018).
- 4) Resultados preliminares: porcentaje de aislamientos positivos. Junio-julio 2018.
- 5) Resultados finales, elaboración de informes, comunicaciones, publicaciones y recomendaciones. Septiembre-diciembre 2018.

Distribución de tareas:

Coordinación:

Cuatro responsables principales del estudio, dos de atención primaria y dos de atención hospitalaria.

Recogida de datos clínicos, epidemiológicos y frotis nasal:

Setenta y tres pediatras de los Centros de Salud adscritos al proyecto

Aislamiento de las cepas:

Servicios de Microbiología de referencia de los Centros de Salud adscritos al proyecto

Caracterización molecular y genómica de las cepas de *S. aureus*:

Centro Nacional de Microbiología.

Equipamiento disponible:

El estudio se desarrolla en el marco de la práctica clínica habitual de los centros participantes y no precisa de equipamiento especial.

Análisis de resultados:

Llevado a cabo por los cuatro coordinadores del estudio con el apoyo del Servicio de Estadística del Hospital Universitario La Paz.

Elaboración de escrito con conclusiones definitivas y presentación de resultados:

Equipo coordinador

LIMITACIONES PRINCIPALES

La continuidad de este proyecto se basa en su sencillez y en la existencia de una red establecida de investigación en atención primaria.

El estudio es, en sí mismo, sencillo de realizar, siendo la piedra angular la coordinación entre sectores que se da en este proyecto y que abarca como se ha comentado la asistencia en atención primaria, la asistencia en atención especializada y la colaboración de los servicios de Microbiología de las diversas Comunidades Autónomas, con la participación al más alto nivel del Centro Nacional de Microbiología.

Limitaciones del estudio serán, principalmente, las derivadas de un estudio en el que la obligada participación de un elevado número de investigadores hace difícil de controlar el sesgo de información (un importante número de profesionales realizan el cuestionario), así como las posibilidades de diferente rendimiento de la prueba (recogida de frotis nasal). Para paliarlos, cada pediatra colaborador recibirá instrucciones precisas y unificadas de cómo realizar la toma y custodiar y enviar las muestras al laboratorio de referencia, además de cómo realizar y cumplimentar los cuestionarios.

Por otra parte, la encuesta representa un método altamente útil para la planificación sanitaria. La calidad de la encuesta viene determinada por el adecuado planteamiento metodológico, la selección óptima de la muestra y por la utilización de buenos instrumentos, diseñados para la obtención de la información. Sin embargo, está sujeta a sesgos en relación con el error de no cobertura, error de no respuesta y sesgos debidos al entrevistador. Para ello, como ha quedado dicho, se dedicará tiempo suficiente para la formación de los investigadores de manera general, y específica. Para completar la formación y facilitar la recogida de datos se elabora una exhaustiva hoja de recomendaciones-instrucciones para los investigadores colaboradores. Además, estos son miembros de una red con experiencia previa en siete proyectos de investigación en los que han utilizado la encuesta como herramienta para la recogida de datos.

CONSIDERACIONES ÉTICAS

El proyecto ha sido aprobado por el Comité de Ética e Investigación médica del Hospital La Paz en resolución de 23 de enero de 2018, con código HULP: PI-3002. Se adjunta copia de dicha resolución en Anexo IV

El proyecto PAPenRED en su conjunto, ha obtenido la aprobación del Comité de Ética e Investigación Científica de Aragón (Dictamen Favorable, Acta Nº 19/2013; C.P.-C.I. PI13/00154). En la solicitud de aprobación, se argumentaba la no necesidad de obtención de consentimiento informado para los estudios realizados por la red siempre y cuando se

anonimicen convenientemente los datos obtenidos de cada paciente. El requisito de consentimiento informado no es exigido en otros estudios de este tipo tal y como sucede, por ejemplo, con los datos que la Red de Vigilancia de la Gripe obtiene en España. No obstante, como alguna Comunidad Autónoma requiere para cada proyecto de la Red su aprobación y la cumplimentación del consentimiento informado, en los Anexos II y III se facilitan la hoja de información del estudio para los padres o tutores legales, y el modelo de consentimiento informado para menores, respectivamente. De la hoja de consentimiento se cumplimentarán dos copias, ambas firmadas por el médico y el responsable del paciente, quedando una en posesión del facultativo (deberá ser guardada hasta un año después de la finalización del periodo de recogida) y la segunda en poder de los padres o tutores legales del niño (se entregará junto con la hoja de información del Anexo II).

En este estudio no se registrará ningún dato que permita la identificación del sujeto. Solamente el pediatra investigador custodiará el documento de consentimiento o el listado de recién nacidos participantes en el que constan los nombres tanto del bebé como del familiar que aporta la información, como prueba de que los datos corresponden a casos reales.

VII. AUTORÍA

Investigadores Principales:

Teresa del Rosal. Servicio de Pediatría, Enfermedades Infecciosas y Tropicales. Hospital Universitario La Paz. Madrid (teredelrosal@yahoo.es)

Begoña Domínguez Aurrecoechea, Oviedo Coordinadora Nacional PAPenRED (begoa.dominguez@gmail.com)

Cristina Calvo Rey. Servicio de Pediatría, Enfermedades Infecciosas y Tropicales. Hospital Universitario La Paz. Madrid (ccalvorey@gmail.com)

Cesar García Vera. Centro de Salud “José Ramón Muñoz Fernández”. Zaragoza. Coordinador de PAPenRED (cgarciavera@gmail.com)

Investigadores Colaboradores:

73 pediatras de atención primaria de todo el territorio nacional

23 Microbiólogos de 27 Hospitales públicos de todo el territorio español

ANEXO I: Cuestionarios 1 y 2
PRIMER CUESTIONARIO Datos clínicos pacientes - Estudio prevalencia
***S.aureus* (COSACO)**

Código de Identificación:

Tú Provincia: _____

Tipo de población atendida en tu CS: Rural Mixto: Urbano:

Número de orden de Inclusión del niño/a en el estudio: _____

Código de Identificación del niño (recuerda, tu código de centinela que son dos letras y dos cifras, un guion y el ordinal del número de niño según el orden de inclusión: _____ -- _____

Datos demográficos:

Fecha de nacimiento (día/mes/año): ____/____/20____

Procedencia (país) del niño/niña: _____

En caso de procedencia extranjera, tiempo de residencia en España (años): _____

Procedencia (país) de la madre: _____

En caso de procedencia extranjera (madre), años de residencia en España: _____

Procedencia (país) del padre: _____

En caso de procedencia extranjera (padre), años de residencia en España: _____

En caso de tener cuidador/a, procedencia de éste/a: _____

Viajes fuera de Europa en el último mes: Sí No

Convivencia estrecha en el último año con personas inmigrantes desde fuera de Europa (al menos 2 horas al día, al menos 3 días de contacto estrecho -domiciliario, escolar o en actividades lúdicas- a la semana): Sí No

Contacto con ganado: Sí No

Animales en domicilio: Ninguno ; Gato ; Perro ; Otros Mamíferos

Pájaros/aves ; Reptiles y/o anfibios ; Peces ; Ganado

Número de personas residentes en el hogar incluido el niño): _____

Número de hermanos (incluye al niño): _____

Número de orden en la fratría (el mayor es el primero): _____

Institucionalización: No ; Prisión ; Orfanato / centro de acogida:

Acude a guardería/colegio (definida como asistencia a guardería o centro escolar de mínimo 2 horas al día al menos tres días a la semana): Sí No

Profesión de alguno de los padres:

En el ámbito sanitario (incluyendo geriátricos, contacto con crónicos...)

En contacto habitual con niños/as Granjas Prisiones

Ninguno de los anteriores

Antecedentes médicos:

Toma de antibióticos por vía sistémica en el último mes (especifique cuál/cuales):

Motivo de toma de antibiótico sistémico en el último mes (indique la enfermedad/es):

Número de infecciones bacterianas de piel y/o partes blandas a lo largo de la vida del niño/a (ver listado siguiente, excluido acné): _____

Tipo de infecciones de piel y partes blandas: Impétigo Panadizo
Foliculitis/forúnculo/antrax Celulitis Abscesos
Otra (especificar): _____

Tratamientos recibidos para dichas infecciones: Ninguno Antibiótico tópico
Antibiótico sistémico Drenaje (cirugía menor) Desbridamiento (cirugía mayor)
Ingreso en planta Ingreso en UCI

Número de infecciones bacterianas de piel y/o partes blandas en convivientes (excluido acné), durante el último año: _____

Historia previa en el niño/a de afección por *Staphylococcus aureus* documentada microbiológicamente: No Colonización previa Infección antigua
infección actual Alguno de los padres infección o colonización Desconocido

En caso de haber presentado o presentar infección por *S.aureus* documentada, indicar cuál/es: Piel y partes blandas Bacteriemia no asociada a catéter
Bacteriemia asociada a catéter Infección osteoarticular Neumonía
Tracto urinario Sistema Nervioso central

En caso de presentar infección pasada por *S.aureus* documentada, indicar hace cuánto (meses): _____

En caso de haber presentado infección y/o colonización por *S.aureus* documentada, indicar si se trataba de: *S.aureus* sensible a meticilina (= oxacilina/cloxacilina)
S.aureus resistente a meticilina Ambos Desconocido

Antecedentes hospitalarios en los últimos 12 meses (excluida la puntual atención en urgencias sin estancia hospitalaria):

Ninguna Ingreso en planta Ingreso UCI Ingreso planta Neonatos
Ingreso en UCI neonatal Cirugía mayor Cirugía menor
Ingreso en estancias en relación con cuidados sanitarios diferentes a Hospitales

Enfermedad crónica (especifique): _____

Portador dispositivo invasivo: Ninguno Catéter venoso (CV) periférico
CV central CV de inserción periférica Catéter arterial Sonda vesical
Drenajes de abdomen a torax Otros: _____

A continuación, si quiere puede hacer alguna precisión sobre el cuestionario de su paciente:

Vuelva todos estos datos en el siguiente enlace:

<https://tinyurl.com/COSACO-INICIAL>

**SEGUNDO CUESTIONARIO Datos microbiológicos - Estudio prevalencia
S.aureus (COSACO)**

Código de Identificación niño: _____--____

Colonización por *S.aureus*: Sí No

Antimicrobiano	Sensible	Intermedio	Resistente	Desconocido
Meticilina (=cloxa / oxacilina)				
Penicilina				
Clindamicina				
Eritromicina				
Gentamicina				
Tobramicina				
Rifampicina				
Cotrimoxazol (TMP / SMX)				
Ciprofloxacino				
Fosfomicina				
Nitrofurantoína				
Vancomicina				
Ácido Fusídico				
Mupirocina				
Tetraciclina				
Linezolid				
Daptomicina				

Resistencia a algún otro antibiótico (indicarlo): _____

Resistencia inducible a clindamicina: Sí No Desconocido

Concentración mínima inhibitoria (CMI) de Vancomicina: Desconocida 0,5
1 2 4 8 16

Comentarios a la encuesta: _____

Vuelque ahora solamente los datos microbiológicos en este segundo enlace:

<https://tinyurl.com/COSACO-MICRO>

ANEXO II: HOJA DE INFORMACIÓN A REPRESENTANTES DEL MENOR

Les invitamos a que su hijo/hija participe en el estudio de investigación con título: COLONIZACIÓN POR STAPHYLOCOCCUS AUREUS RESISTENTE A METICILINA EN NIÑOS SANOS DE LA COMUNIDAD (ESTUDIO COSACO). ESTUDIO MULTICÉNTRICO DE ÁMBITO NACIONAL.

(Los Investigadores principales son: **Dra. Cristina Calvo Rey y Dr. César García Vera** Contando con la colaboración de los investigadores: **Fernando Baquero Artigao, Ana Méndez Echevarría, Begoña Domínguez, Luis Escosa García, Teresa del Rosal, Pablo Rojo Conejo, Ana Lorente García-Mauriño, Martín Agud de Dios y los pediatras de los centros de salud adscritos al estudio.**)

Introducción:

Staphylococcus aureus es la principal bacteria causante de infecciones de piel y tejidos blandos en niños, así como de otras muchas afecciones en este grupo de edad. Este germen se encuentra en la cavidad nasal de muchos niños sin producir síntomas ni problemas (colonización), pero en algunas ocasiones puede ser responsable de enfermedades (infección). El tratamiento de estas enfermedades depende de su capacidad para escapar a la acción de los antibióticos (resistencias). En el momento actual, se sospecha que en nuestro país están incrementando las resistencias a los principales antibióticos empleados para tratar esta bacteria. Por ello, es necesario realizar un estudio para conocer qué proporción de niños se encuentra colonizada por bacterias resistentes a los antibióticos más empleados. Es con este fin que le invitamos a participar en el presente estudio, que se va a realizar en centros de salud de toda España en coordinación con el Hospital Universitario La Paz en Madrid.

Objetivos:

El objetivo de nuestro estudio es conocer qué proporción de niños y niñas presenta colonización por *Staphylococcus aureus* y qué porcentaje de éstos son resistentes a los distintos antibióticos. Esto nos permitiría avanzar en el conocimiento sobre los tratamientos que debemos emplear cuando se producen enfermedades causadas por esta bacteria.

Voluntariedad:

La participación en el estudio es voluntaria, y no conlleva ningún perjuicio para su hijo. El único inconveniente derivado del mismo sería la incomodidad que supone la obtención de una muestra de la nariz de su hijo/hija, que se realizará de forma rápida y en una única ocasión. Se trata de un procedimiento rutinario y sin riesgo. Puede en cualquier momento retirarse voluntariamente del estudio contactando con el investigador principal, para lo cual le facilitamos los datos de contacto. La no participación en este estudio, no condicionará en ningún caso el trato y el tratamiento que reciba por parte del personal que lo atiende.

Posibles beneficios:

Si demostramos que los niños presentan una proporción elevada de *Staphylococcus aureus* resistentes a los principales antibióticos empleados (β -lactámicos), podremos mejorar el tratamiento de las infecciones producidas por esta bacteria al emplear tratamientos distintos que resultarían efectivos. El estudio no supondrá un beneficio de forma inmediata ni para usted ni para su hijo.

¿Qué le supondrá participar?:

Tan **solo debe contestar unas preguntas sencillas** y permitirnos **utilizar datos clínicos y administrativos** referentes a los datos clínicos y demográficos de su hijo/hija. Por otro lado, **se obtendrá una muestra con una torunda de las fosas nasales** de su hijo/hija (exudado

nasal). Se trata de una torunda que se introduce por ambos orificios nasales para impregnarla del moco de la fosa nasal. No se producirán cortes ni tomas de biopsia. El procedimiento puede resultar algo molesto. Únicamente se emplearán aquellos datos recogidos durante el cuestionario y aquellos derivados del estudio de las muestras microbiológicas obtenidas. Estos datos serán tratados con los mecanismos de seguridad de acceso y privacidad del paciente pertinentes.

¿Qué tiene que hacer?

Firmar el consentimiento informado y responder a las preguntas que le hará su pediatra, así como permitir la obtención de la muestra de exudado nasal de su hija/hijo. No tendrá que acudir a más visitas de las habituales.

Confidencialidad:

Si usted acepta que su hija/hijo participe en el estudio toda la información recogida se mantendrá en estricta confidencialidad, con arreglo a la Ley 15/99 de Protección de Datos de carácter personal. Ninguna información que identifique a su hijo será distribuida fuera del ámbito del estudio: los centros de salud y de microbiología adscritos al estudio y el Hospital Universitario La Paz. De acuerdo a lo que establece la legislación mencionada, usted puede ejercer los derechos de acceso, modificación, oposición y cancelación de datos, para lo cual deberá dirigirse a su médico del estudio. Si los resultados del estudio son publicados, la identidad de su hijo se mantendrá en secreto. Este estudio no está dotado con compensación económica. Mediante la firma de este consentimiento informado, usted autoriza a estas personas para la realización de este estudio y se compromete a cumplir con los procedimientos del estudio que se le han expuesto.

El investigador responsable podrá retirar a su hijo/hija, del estudio por las razones que él considere oportunas.

Personas de contacto:

Dra. Cristina Calvo Rey

Teléfono: Secretaría de Pediatría 917277479.

Dirección: Servicio de Pediatría Hospitalaria, E. Infecciosas y Tropicales.

C/ Paseo de la Castellana 261. 28046 Madrid.

Cesar García Vera

C.S. Centro de Salud “José Ramón Muñoz Fernández”. Zaragoza

Teléfono: 976258061. Dirección Centro de Salud “José Ramón Muñoz Fernández”. Pediatría.

Paseo de Sagasta nº 52. 50006.Zaragoza

HOJA DE INFORMACIÓN AL MENOR MADURO

Te invitamos a participar en el estudio de investigación con título: COLONIZACIÓN POR STAPHYLOCOCCUS AUREUS RESISTENTE A METICILINA EN NIÑOS SANOS DE LA COMUNIDAD (ESTUDIO COSACO). ESTUDIO MULTICÉNTRICO DE ÁMBITO NACIONAL.

(Los Investigadores principales son: **Dra. Cristina Calvo Rey y Dr. César García Vera** Contando con la colaboración de los investigadores: **Fernando Baquero Artigao, Ana Méndez Echevarría, Begoña Domínguez, Luis Escosa García, Teresa del Rosal, Pablo Rojo Conejo, Ana Lorente García-Mauriño, Martín Agud de Dios y los pediatras de los centros de salud adscritos al estudio.**)

Introducción:

Staphylococcus aureus es la principal bacteria causante de infecciones de piel y tejidos blandos en niños, así como de otras muchas afecciones en este grupo de edad. Este germen se encuentra en la cavidad nasal de muchos niños sin producir síntomas ni problemas (colonización), pero en algunas ocasiones puede ser responsable de enfermedades (infección). El tratamiento de estas enfermedades depende de su capacidad para escapar a la acción de los antibióticos (resistencias). En el momento actual, se sospecha que en nuestro país están incrementando las resistencias a los principales antibióticos empleados para tratar esta bacteria. Por ello, es necesario realizar un estudio para conocer qué proporción de niños se encuentra colonizada por bacterias resistentes a los antibióticos más empleados. Es con este fin que le invitamos a participar en el presente estudio, que se va a realizar en centros de salud de toda España en coordinación con el Hospital Universitario La Paz en Madrid.

Objetivos:

El objetivo de nuestro estudio es conocer qué proporción de niños y niñas presenta colonización por *Staphylococcus aureus* y qué porcentaje de éstos son resistentes a los distintos antibióticos. Esto nos permitiría avanzar en el conocimiento sobre los tratamientos que debemos emplear cuando se producen enfermedades causadas por esta bacteria.

Voluntariedad:

La participación en el estudio es voluntaria, y no conlleva ningún perjuicio para ti. El único inconveniente derivado del mismo sería la incomodidad que supone la obtención de una muestra de tu nariz, que se realizará de forma rápida y en una única ocasión. Se trata de un procedimiento rutinario y sin riesgo. Puedes en cualquier momento retirarte voluntariamente del estudio contactando con el investigador principal, para lo cual te facilitamos los datos de contacto. La no participación en este estudio, no condicionará en ningún caso el trato y el tratamiento que recibas por parte del personal que te atiende.

Posibles beneficios:

Si demostramos que los niños presentan una proporción elevada de *Staphylococcus aureus* resistentes a los principales antibióticos empleados (β -lactámicos), podremos mejorar el tratamiento de las infecciones producidas por esta bacteria al emplear tratamientos distintos que resultarían efectivos. El estudio no supondrá un beneficio de forma inmediata para ti.

¿Qué te supondrá participar?:

Tan solo debe contestar unas preguntas sencillas y permitirnos utilizar datos clínicos y administrativos referentes a ti. Por otro lado, se obtendrá una muestra con una torunda de tus fosas nasales (exudado nasal). Se trata de una torunda que se introduce por ambos orificios nasales para impregnarla del moco de la fosa nasal. No se producirán cortes ni tomas de biopsia. El procedimiento puede resultar algo molesto. Únicamente se emplearán aquellos datos recogidos durante el cuestionario y aquellos derivados del estudio de las muestras microbiológicas obtenidas. Estos datos serán tratados con los mecanismos de seguridad de acceso y privacidad del paciente pertinentes.

¿Qué tienes que hacer?

Firmar el consentimiento informado y responder a las preguntas que te hará tu pediatra, así como permitir la obtención de la muestra de exudado nasal. No tendrás que acudir a más visitas de las habituales.

Confidencialidad:

Si aceptas participar en el estudio, toda la información recogida se mantendrá en estricta confidencialidad, con arreglo a la Ley 15/99 de Protección de Datos de carácter personal. Ninguna información que te identifique será distribuida fuera del ámbito del estudio: los centros de salud y de microbiología adscritos al estudio y el Hospital Universitario La Paz. De acuerdo a lo que establece la legislación mencionada, puedes ejercer los derechos de acceso, modificación, oposición y cancelación de datos, para lo cual deberás dirigirte a tu médico del estudio. Si los resultados del estudio son publicados, la identidad se mantendrá en secreto. Este estudio no está dotado con compensación económica. Mediante la firma de este consentimiento informado, autorizas a estas personas para la realización de este estudio y te comprometes a cumplir con los procedimientos del estudio que se te han expuesto.

El investigador responsable podrá retirarte del estudio por las razones que él considere oportunas.

Personas de contacto:

Dra. Cristina Calvo Rey

Teléfono: Secretaría de Pediatría 917277479.

Dirección: Servicio de Pediatría Hospitalaria, E. Infecciosas y Tropicales.

C/ Paseo de la Castellana 261. 28046 Madrid.

Cesar García Vera

C.S. Centro de Salud "José Ramón Muñoz Fernández". Zaragoza

Teléfono: 976258061. Dirección Centro de Salud "José Ramón Muñoz Fernández". Pediatría.

Paseo de Sagasta nº 52. 50006.Zaragoza

ANEXO III:

Consentimiento del representante

Yo.....

DNI:.....

En calidad de (relación con el participante)

Del niño.....(nombre del participante)

He leído la hoja de información que se me ha entregado

He podido hacer preguntas sobre el estudio

He recibido la suficiente información sobre el estudio

He hablado con:

.....(nombre del investigador)

Comprendo que la participación es voluntaria

Comprendo que puedo retirarme del estudio cuando quiera, sin tener que dar explicaciones y sin que repercuta en mis cuidados médicos

Y presto mi conformidad para que

.....
(nombre del participante) participe en este estudio.

Firma del representante:

Firma del investigador:

En _____ a ____ de _____ de 2018

(Se imprimen y firman dos copias, una quedará en poder de los padres o tutores legales del niño y la segunda en poder del investigador)

DOCUMENTO DE ASENTIMIENTO DEL MENOR MADURO

Yo..... DNI:.....

- He leído la hoja de información que se me ha entregado
- He podido hacer preguntas sobre el estudio
- He recibido la suficiente información sobre el estudio
- He hablado con:

.....(nombre del investigador)

Comprendo que la participación es voluntaria. Comprendo que los resultados de la investigación serán publicados en revistas científicas (sin datos concretos míos).

Comprendo que puedo retirarme del estudio cuando quiera, sin tener que dar explicaciones y sin que repercuta en mis cuidados médicos

Y presto mi conformidad para participar en este estudio.

.....

(Firma y nombre del participante)

Firma del padre/madre/tutor:

En _____ a ____ de _____ de 2018

(Se imprimen y firman dos copias, una quedará en poder de los padres o tutores legales del niño y la segunda en poder del investigador)

ANEXO IV:



INFORME DEL COMITÉ DE ÉTICA DE LA INVESTIGACIÓN

D^a Almudena Castro Conde, Presidenta del Comité de Ética de la Investigación del Hospital Universitario La Paz

CERTIFICA

Que este Comité ha evaluado la propuesta de la investigadora Cristina Calvo Rey del Servicio de Infecciosos Infantil del Hospital Universitario "La Paz" para que se realice el estudio titulado **“COLONIZACION POR STAPHYLOCOCCUS AUREUS RESISTENTE A METICILINA EN NIÑOS SANOS DE LA COMUNIDAD (ESTUDIO COSACO). ESTUDIO MULTICENTRICO DE AMBITO NACIONAL”**, Versión 2 de 15 enero 2018, Hoja Información Padres-Tutores/Consentimiento Informado Versión 2 de 3 noviembre 2017, Hoja Información Menores Maduros/Cosentimiento Informado versión 2 de 15 enero 2018, código HULP: **PI-3002**

y considera que teniendo en cuenta la respuesta a las aclaraciones solicitadas:

- Se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio y están justificados los riesgos y molestias previsibles para el sujeto.
- La capacidad del investigador y los medios de disponibles son apropiados para llevar a cabo el estudio.
- Es adecuado el procedimiento para obtener el consentimiento informado y el alcance de las compensaciones económicas previstas no interfiere con el respeto a los postulados éticos.

Y que este Comité acepta que dicho estudio sea realizado por la investigadora Cristina Calvo Rey del Servicio de Infecciosos Infantil del Hospital Universitario "La Paz" como investigador principal.

Lo que firmo en Madrid a 23 de enero 2018



Firmado:
D^a Almudena Castro Conde

BIBLIOGRAFIA

1. Barrios López M, Gómez González C, Orellana MA, Chaves F, Rojo P. Staphylococcus aureus abscesses: methicillin-resistance or Panton-Valentine leukocidin presence? Arch Dis Child. 2013;98(8):608-10.
2. Pai S, Enoch DA, Aliyu SH. Bacteremia in children: epidemiology, clinical diagnosis and antibiotic treatment. Expert Rev Anti Infect Ther. 2015;13(9):1073-88.
3. Rojo P, Barrios M, Palacios A, Gómez C, Chaves F. Community-associated Staphylococcus aureus infections in children. Expert Rev Anti Infect Ther. 2010;8(5):541-54.
4. 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.
5. Alfaro C, Mascher-Denen M, Fergie J, Purcell K. Prevalence of methicillin-resistant Staphylococcus aureus nasal carriage in patients admitted to Driscoll Children's Hospital. Pediatr Infect Dis J. 2006;25(5):459-61.
6. Broseta A, Chaves F, Rojo P, Otero JR. Emergence of a single clone of community-associated methicillin-resistant Staphylococcus aureus in southern Madrid children. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2006;24(1):31-5.
7. Frick MA, Moraga-Llop FA, Bartolomé R, Larrosa N, Campins M, Román Y, et al. Community-acquired methicillin-resistant Staphylococcus aureus infections in children. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2010;28(10):675-9.
8. Gómez C LN, Ruiz de Gopegui E, Fernández A, Palacios A, Moraga F, et al. Infecciones por Staphylococcus aureus resistente a meticilina asociado a la comunidad en población pediátrica: estudio multicéntrico. XIV Congreso de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2010;Supl Esp Congreso:223-24.
9. Daskalaki M, Rojo P, Marín-Ferrer M, Barrios M, Otero JR, Chaves F. Panton-Valentine leukocidin-positive Staphylococcus aureus skin and soft tissue infections among children in an emergency department in Madrid, Spain. Clin Microbiol Infect. 2010;16(1):74-7.
10. Barrado L, Branás P, Rojo P, Gómez-González C, Barrios M, Orellana MA, et al. Molecular epidemiology of Staphylococcus aureus bacteremia in children, Spain: low risk of methicillin resistance. J Infect. 2014;68(2):195-8.
11. Barrios-López M, Rojo-Conejo P, Gómez-González C, Chaves-Sánchez F. [Community-onset Staphylococcus aureus infection in neonates]. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2013;31(5):316-8.
12. den Heijer CD, van Bijnen EM, Paget WJ, Pringle M, Goossens H, Bruggeman CA, et al. Prevalence and resistance of commensal Staphylococcus aureus, including methicillin-resistant S aureus, in nine European countries: a cross-sectional study. Lancet Infect Dis. 2013;13(5):409-15.
13. Lozano C, Gómez-Sanz E, Benito D, Aspíroz C, Zarazaga M, Torres C. Staphylococcus aureus nasal carriage, virulence traits, antibiotic resistance mechanisms, and genetic lineages in healthy humans in Spain, with detection of CC398 and CC97 strains. Int J Med Microbiol. 2011;301(6):500-505.

-
14. Falomir MP, Gozalbo D, Rico H. Occurrence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in the nasal cavity of healthy volunteer students of the University of Valencia (Spain). *J Microbiol Immunol Infect.* 2014;47(2):162–163.
 15. Teira R, Teira A, Campo AB, de Benito I. Prevalence of nasopharyngeal colonization by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in a population of high school students in Torrelavega (Spain). *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2013;31(5):349.
 16. Vindel A, Trincado P, Cuevas O, Ballesteros C, Bouza E, Cercenado E. Molecular epidemiology of community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in Spain: 2004-12. *J Antimicrob Chemother.* 2014;69(11):2913–9.
 17. Casado-Verrier B, Gómez-Fernández C, Paño-Pardo JR, Gómez-Gil R, Mingorance-Cruz J, Moreno-Alonso de Celada R, et al. Prevalencia de infecciones de piel y tejidos blandos producidas por *Staphylococcus aureus* resistente a Meticilina Comunitario en Madrid. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2012;30(6):300–306.
 18. Reynaga E, Torres C, García-Núñez M, Navarro M, Vilamala A, Puigoriol E, et al. Clinical impact and prevalence of MRSA CC398 and differences between MRSA-TetR and MRSA-TetS in an area of Spain with a high density of pig farming: a prospective cohort study. *Clin Microbiol Infect.* 2017;23(9):678.e1-678.e4.
 19. Benito D, Gómez P, Aspíroz C, Zarazaga M, Lozano C, Torres C. Molecular characterization of *Staphylococcus aureus* isolated from humans related to a livestock farm in Spain, with detection of MRSA-CC130 carrying *mecC* gene: A zoonotic case? *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2016;34(5):280–5.
 20. Gómez P, Lozano C, González-Barrio D, Zarazaga M, Ruiz-Fons F, Torres C. High prevalence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) carrying the *mecC* gene in a semi-extensive red deer (*Cervus elaphus hispanicus*) farm in Southern Spain. *Vet Microbiol.* 2015;177(3–4):326–31.
 21. Morelli JJ, Hogan PG, Sullivan ML, Muenks CE, Wang JW, Thompson RM, et al. Antimicrobial susceptibility profiles of *Staphylococcus aureus* isolates recovered from humans, environmental surfaces, and companion animals in households of children with community-onset methicillin-resistant *S. aureus* infections. *Antimicrob Agents Chemother.* 2015;59:6634–7
 22. Rivero-Pérez B, Alcoba-Flórez J, Méndez-Álvarez S. Genetic diversity of community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolated from Tenerife Island, Spain. *Infect Genet Evol.* 2012;12(3):586–90.
 23. Chuck EA, Frazee BW, Lambert L, McCabe R. The benefit of empiric treatment for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *J Emerg Med.* 2010;38(5):567–71.
 24. Chaves F. [Emergence of paediatric infections due to community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: should we sound the alarm?]. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2010;28(10):672–4.

Febrero, 2018