

## Revisión sistemática de la literatura

# Descolonización con mupirocina en neonatos hospitalizados. Una revisión sistemática de la literatura sobre su eficacia en la disminución de la incidencia de infecciones por *Staphylococcus aureus*

*Decolonization with mupirocin in hospitalized neonates. A systematic review of the literature on its efficacy in decreasing the incidence of Staphylococcus aureus infections*

Este trabajo ha resultado ganador del primer premio en las

XI Jornadas Científicas de Investigación de Residentes del curso IMIP I del HNRG del año 2022

CAMILA GARRIDO<sup>a</sup>, CAROLINA YAEL PERCARA<sup>a</sup>, MARÍA CARLA PENIZZOTTO<sup>a</sup>, MARÍA EMILIA PADILLA<sup>b</sup>

### RESUMEN

**Introducción:** La descolonización con mupirocina tópica podría disminuir la incidencia de infecciones invasivas por *S. aureus* en neonatos hospitalizados.

**Objetivos:** Revisar la evidencia científica respecto al impacto del tratamiento con mupirocina en la descolonización e incidencia de infecciones por *S. aureus* en neonatos internados en unidades de cuidados intensivos.

**Materiales y métodos:** Búsqueda bibliográfica en MEDLINE, Cochrane y LILACs en marzo de 2022.

**Resultados:** Se incluyeron 2 ensayos clínicos controlados aleatorizados (ECCA), 1 estudio cuasi experimental y 2 estudios de cohorte retrospectivos. Los ECCA evaluaron la reducción de la colonización por *S. aureus* con el tratamiento con mupirocina y encontraron una asociación estadísticamente significativa (Artículo 1: RR 4.2, IC 95% 2.8-6.2,  $p < 0.001$ ; Artículo 2: OR: 288, IC 95% 58 - 1433,  $p < 0.001$ ). En cuanto a la incidencia de infecciones por *S. aureus*, los ECCA no encontraron una disminución con el tratamiento. El estudio cuasi experimental informó una reducción del 43% (Artículo 3:  $p=0.048$ ). Las cohortes re-

trospectivas demostraron reducción en las infecciones por *S. aureus* metilino sensible (Artículo 4:  $p= 0.024$ ) y por cocos gram positivos (Artículo 5: HR 0.36; 95% CI, 0.17-0.76,  $p= 0.001$ ), respectivamente.

**Conclusión:** La descolonización con mupirocina se asocia a una reducción en la colonización por *S. aureus*. No es posible establecer una relación causal con la reducción de las infecciones por *S. aureus*.

**Palabras clave:** Mupirocina, *Staphylococcus aureus*, descolonización.

### ABSTRACT

**Introduction:** The decolonization strategy with topical mupirocin might decrease rates of invasive infections caused by *Staphylococcus aureus* in hospitalized neonates.

**Objectives:** To examine the available scientific evidence regarding the use of topical mupirocin in patients hospitalized in neonatal intensive care units colonized by *Staphylococcus aureus* and its impact on decreasing carriage and the incidence of infections associated with this pathogen.

**Materials and methods:** a search of the literature published was conducted in MEDLINE, Cochrane and LILACs in March 2022.

**Results:** 2 randomized controlled clinical trials (RCT), 1 quasi-experimental study and 2 retrospective cohort studies were analyzed. RCTs found statistically significant association between mupirocin decolonization and a re-

a. Residente de Clínica Pediátrica, HNRG.

b. Médica pediatra. Departamento de Urgencia, HNRG.

**Correspondencia:** camigarrido1997@gmail.com

**Conflicto de interés:** ninguno que declarar.



duction in *S. aureus* carriage (Article 1: RR 4.2, 95% CI 2.8-6.2,  $p < 0.001$ ; Article 2: OR: 288, 95% CI 58 - 1433,  $p < 0.001$ ). Regarding the incidence of infections caused by *S. aureus*, RCTs found no decrease after the treatment. The quasi-experimental study demonstrated a reduction of 43% (Article 3:  $p < 0.048$ ). The retrospective cohort studies demonstrated a reduction in sensitive methicillin *S. aureus* infections (Article 4:  $p = 0.024$ ) and gram-positive cocci infections (Article 5:  $p = 0.001$ ), respectively.

**Conclusion:** decolonization with mupirocin is associated with a reduction in colonization by *S. aureus*. It is not possible to establish a causal relationship with the reduction in *S. aureus* infections.

**Key words:** Mupirocin, *Staphylococcus aureus*, decolonization.

### INTRODUCCIÓN

Las infecciones por *Staphylococcus aureus* en la población pediátrica se asocian con elevada morbilidad y altos costos hospitalarios.<sup>1</sup> Los neonatos internados en terapia intensiva son particularmente vulnerables a la colonización por *S. aureus*, siendo los sitios más comunes las narinas y la zona umbilical.<sup>2</sup>

Al igual que en los adultos, se ha demostrado asociación entre la colonización por *S. aureus* y el riesgo aumentado de infecciones relacionadas a este germen.<sup>1,3</sup> La colonización puede servir como reser-

vorio endógeno para infecciones o de diseminación a otros pacientes.<sup>1</sup>

Las estrategias para descolonización por *S. aureus* incluyen agentes nasales tópicos, como mupirocina, y baños con antisépticos, como clorhexidina. En la población adulta se ha observado la reducción de infecciones por *S. aureus* posterior a la descolonización universal con clorhexidina y mupirocina en unidades de cuidados intensivos. Sin embargo, no se ha establecido si su aplicación rutinaria en neonatos presenta los mismos beneficios.<sup>4</sup>

El objetivo de este trabajo es analizar la evidencia disponible respecto al impacto del tratamiento con mupirocina tópica en pacientes colonizados por *S. aureus* en unidades de terapia intensiva neonatal (UCIN).

La variable de resultado principal establecida es la reducción de incidencia de infecciones asociadas a *S. aureus* y la variable de resultado secundario es la reducción de la colonización por dicho germen.

### MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó una búsqueda bibliográfica en PUBMED, Cochrane Library y LILACs durante el mes de marzo de 2022, descrita en la tabla 1.

Tabla 1. Búsqueda bibliográfica.

BUSCADOR	TÉRMINOS	BÚSQUEDA	FILTROS
PUBMED	#1"staphylococcus aureus"[MeSH Terms] OR "staphylococcus aureus" [Title/Abstract] #2"decolonization"[All Fields] OR "decolonize"[All Fields] OR "decolonized"[All Fields] OR "decolonizing"[All Fields] #3"mupirocin"[MeSH Terms] OR "mupirocin"[Title/Abstract]	#1 AND #2 AND #3	"Infant (birth - 23 months)", sin restricción de idioma, tipo de estudio ni fecha de publicación
Cochrane Library	#1 MeSH descriptor: [Staphylococcus aureus] explode all trees #2 MeSH descriptor: [Mupirocin] explode all trees #3 MeSH descriptor: [Infant, Newborn] explode all trees #4 MeSH descriptor: [Infant] explode all trees #5 decolonization	#1 AND #2 AND #3 AND #4 AND #5	No se utilizaron
LILACs	DeCS: #1"Staphylococcus aureus" #2"mupirocina" y #3"descolonización"	#1 AND #2 AND #3	"Niño"

Se establecieron los siguientes **critérios de inclusión:**

- Artículos originales que incluyeran niños internados en unidades de cuidados intensivos neonatales colonizados por *Staphylococcus aureus*.
- Tipos de estudios: revisiones sistemáticas, ensayos clínicos y estudios de cohortes.

Se establecieron los siguientes **critérios de exclusión:**

- Artículos que analizaran el impacto de la mupirocina combinada con otras intervenciones para descolonización.

Los resultados de la búsqueda se encuentran en el flujograma (Figura 1).

### ASPECTOS ESTADÍSTICOS

Las medidas de efecto se expresan como reducción de incidencias, riesgo relativo (RR), odds ratio

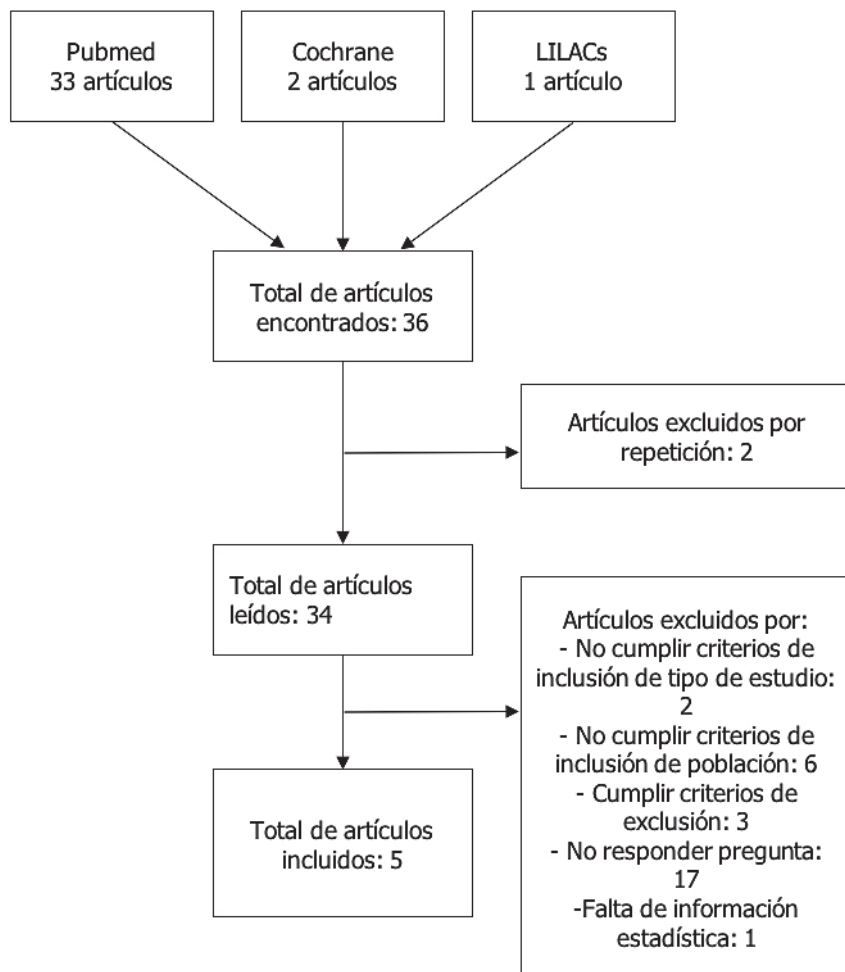
(OR) o hazard ratio (HR), según se encuentren informadas en cada uno de los estudios. Se describe el intervalo de confianza (IC) y el valor de p en cada caso para evaluar la significancia estadística de los resultados.

### Extracción de datos

La búsqueda bibliográfica se llevó a cabo por 3 autores (CG, MCP, CYP) según las recomendaciones sugeridas en las declaraciones QUORUM y PRISMA.<sup>5,6</sup> Cada uno analizó de forma independiente los títulos y resúmenes, considerando los criterios de inclusión y exclusión previamente definidos. Ante discrepancias entre los autores, el cuarto autor (MEP) definió la inclusión o exclusión de los estudios.

Los artículos que cumplían con los criterios de inclusión fueron evaluados en su totalidad. Los datos fueron extraídos de los artículos publicados, material suplementario y protocolos de estudios. Ante

Figura 1. Flujograma.





datos faltantes que no permitían el análisis se contactó a los autores de los trabajos. Los mismos fueron excluidos ante la falta de respuesta.

**RESULTADOS**

Se hallaron 36 artículos, de los cuales 30 fueron excluidos por repetición, por no responder a la pregunta, por no cumplir criterios de inclusión, por cumplir criterios de exclusión o por falta de publicación de datos necesarios (ver flujograma en Figura 1).

En total se incluyeron 5 artículos, de los cuales 2 son ensayos clínicos aleatorizados, 1 es un estudio cuasi experimental de cohorte histórica de tipo antes-después y 2 son estudios de cohortes retrospectivas, una de ellas de tipo histórica antes-después (Tabla 2).

**Estudio 1:**

**“Randomized Placebo-Controlled Trial of Topical Mupirocin to Reduce Staphylococcus aureus Colonization in Infants in the Neonatal Intensive Care Unit”**, de Nelson y col., es un ensayo controlado aleatorizado doble ciego (n: 205) en el que se incluyeron pacientes hospitalizados en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales (UCIN) y colonizados por *S. aureus* desde octubre 2016 a diciembre 2019.<sup>7</sup> Se establecieron dos grupos: un grupo recibió tratamiento con mupirocina mientras que el otro recibió ungüento sin mupirocina. Los grupos eran similares con una excepción: en el grupo control había mayor cantidad de niños con tubo endotraqueal que en el grupo tratamiento (16% vs 6%, p <0.05). Cada semana, se evaluó la colonización por *S. aureus* y se indicó tratamiento o placebo en aquellos con resul-

**Tabla 2.** Características de los artículos incluidos.

ESTUDIO/AÑO	POBLACIÓN	GERMEN	EG (mediana en semanas)	INTERVENCIÓN / EXPOSICIÓN
<b>ECCA</b>				
<b>Nelson 2021</b>	N= 205	<i>S. aureus</i>	GT: 29 (27-31) GC: 28 (26-31)	Mupirocina tópica intranasal y periumbilical 2 veces al día durante 5 días en los colonizados
<b>Kotloff 2017</b>	N=155	<i>S. aureus</i>	* GT: - <28 sem: 26% - ≥28 sem: 74% GC: - <28 sem: 28% - ≥28 sem: 72%	Mupirocina cálcica al 2% tópica intranasal, periumbilical y perianal 3 veces al día durante 5 días en los colonizados
<b>Estudio controlado cuasi experimental (tipo antes/después)</b>				
<b>Balamohan 2020</b>	N= 2881	<i>S. aureus</i>	Sin datos	Mupirocina tópica intranasal, periumbilical y en piel erosionada 2 veces al día durante 5 días en los colonizados
<b>Cohorte retrospectiva</b>				
<b>Wisgrill 2017</b>	N= 1056 Neonatos de muy bajo peso al nacer	<i>S. aureus</i> metilino-sensible	GT: 27.9±2.9 GC: 28.2±2.78	Mupirocina nasal 3 veces al día durante 5 días en los colonizados con accesos venosos centrales y/o periféricos
<b>Pierce 2017</b>	N= 522	<i>S. aureus</i> metilino-resistente	GT: 30 GC: 32	Mupirocina tópica intranasal (duración promedio 3,5 días)

GT: grupo tratamiento; GC: grupo control; EG: edad gestacional. \*no se aporta mediana de EG.

**Tabla 3A.** Resultados: Incidencia de descolonización.

ESTUDIO/AÑO	VARIABLE	MUIPIROCINA	CONTROL	MEDIDAS DE EFECTO
Nelson 2021 <sup>7</sup>	Descolonización primaria	83 %	20%	RR: 4.2 (IC 95% 2.8 - 6.2) <i>p</i> < 0.001
	Recolonización	73%	79%	RR: 0.9 (IC 95% 0.7 - 1.2)*
	Descolonización secundaria	78%	10%	RR: 8.1 (IC 95% 2.2 - 30.7) <i>p</i> < 0.001
Kotloff 2017 <sup>8</sup>	Descolonización primaria (al día 8)	94%	5%	OR: 288 (IC 95% 58 - 1433) <i>p</i> < 0.001. Eficacia del 94%
	Descolonización persistente (al día 22)	46%	2%	OR: 37 (IC 95% 5 - 284) <i>p</i> < 0.001. Eficacia del 44%

EG: edad gestacional; GC: grupo control; GT: grupo tratamiento; IC: intervalo de confianza; OR: odds ratio; RR: riesgo relativo.  
\*p no informada en el estudio.

**Tabla 3B.** Resultados: Incidencia de infecciones clínicas.

Estudio/año	Variable de resultado	Grupo mupirocina	Grupo control	Medidas de efecto
Nelson 2021 <sup>7</sup>	Infecciones por cualquier bacteria	2/104, 1.92%	8/101, 7.92 %	<i>p</i> = 0.057
Kotloff 2017 <sup>8</sup>	Infecciones por SAMS	0.7/1000 pacientes - días (IC 0.10 - 5.00)	3.11/1000 pacientes - días (IC 1.17 - 8.29)	HR 0.23 (95% IC 0.03–2.01) <i>p</i> = 0.18
Balamohan 2020 <sup>9</sup>	Infecciones por <i>S. aureus</i>	0.655/1000 pacientes - días	0.942/1000 pacientes - días	<i>p</i> = 0.048 (disminución de un 43%)
	Infecciones por SAMS	0.208/1000 pacientes - días	0.654/1000 pacientes - días	<i>p</i> = 0.005 (disminución del 68%)
	Infecciones por SAMR	0.328/1000 pacientes - días	0.288/1000 pacientes - días	<i>p</i> = 0.762 (aumento de 12%)
Wisgrill 2017 <sup>10</sup>	Infecciones por SAMS	0.83/1000 pacientes - días (IC 0.47 - 1.35)	1.63/1000 pacientes - días (IC 1.12 - 2.31)	<i>p</i> = 0.024 (disminución del 49.1%)*
	Bacteriemia por SAMS	0.52/1000 pacientes - días (IC 0.25 - 0.95)	0.92/1000 pacientes - días (IC 0.54 - 1.45)	<i>p</i> = 0.142 (disminución del 43.5%)*
	Neumonía por SAMS	0.31/1000 pacientes - días (IC 0.11 - 0.68)	0.72/1000 pacientes - días (IC 0.39 - 1.20)	<i>p</i> = 0.080 (disminución del 57%)*
Pierce 2017 <sup>11</sup>	Infecciones por gram positivos	5%, 1.4/1000 pacientes - días	13%, 3.9/1000 pacientes - días	<i>p</i> = 0.02 (disminución del 64%)

C: intervalo de confianza; HR: hazard ratio; SAMR: Staphylococcus aureus meticilino resistente; SAMS: Staphylococcus aureus meticilino sensible. \*Dato no informado por los autores, calculado en la presente revisión.



tado positivo, según el grupo al cual perteneciera el paciente. No existió un límite al número de tratamientos de descolonización que un paciente podía recibir. Se realizó un análisis por intención de tratar, si bien se observan ciertas inconsistencias en los resultados informados por los autores.

En ambos grupos el 80% de los neonatos estaban colonizados por *Staphylococcus aureus* meticilino sensible (SAMS) y el 20% por *Staphylococcus aureus* meticilino resistente (SAMR). La probabilidad de descolonización luego de 2 semanas fue 4 veces mayor en el grupo que recibió mupirocina ( $p < 0.001$ , RR 4.2), con una eficacia atribuible a la mupirocina del 63% (Tabla 3A). Se realizó un subanálisis en los neonatos de 30 semanas de edad gestacional o menos en el que se informaron resultados similares a la cohorte general respecto a la descolonización ( $p < 0.001$ , RR 4.7).

Pese a que el 73% de los tratados y el 79% de los no tratados se re-colonizaron, el tiempo transcurrido hasta la recolonización fue significativamente mayor en los niños tratados en comparación a los no tratados. Tal como era previsible, la descolonización subsiguiente fue más exitosa en los pacientes que pertenecían al grupo con tratamiento activo (78% vs 10%). Dentro de los pacientes que presentaron recurrencia de la colonización, aquellos del grupo control presentaron un tiempo de internación más prolongado que los del grupo tratado con mupirocina (81 días vs 66 días,  $p < 0.005$ ). Las infecciones de sitios estériles por cualquier bacteria ocurrieron en 2 de los niños tratados con mupirocina y en 8 del grupo control, con un riesgo atribuible del 6% ( $p = 0.057$ ). El 50% de las infecciones del grupo control fueron por *S. aureus* y 1 de ellas resultó en la muerte. En cambio, no ocurrieron infecciones invasivas por *S. aureus* en el grupo tratado con mupirocina. Todas las infecciones por *S. aureus* ocurrieron en niños de 30 semanas de edad gestacional (EG) o menos (Tabla 3B).

#### Estudio 2:

**“Mupirocin for *Staphylococcus aureus* Decolonization of Infants in Neonatal Intensive Care Units”** de Kotloff y col. (n: 155) es un ensayo multicéntrico aleatorizado de fase 2, de etiqueta abierta, en el que se incluyeron 155 pacientes colonizados por *S. aureus* internados en UCIN de 8 centros en Estados Unidos desde abril 2014 a mayo 2016.<sup>8</sup>

La intervención consistió en aplicar mupirocina a un grupo mientras que el otro se mantuvo como grupo control, sin recibir intervención. Las variables

de eficacia utilizadas fueron la descolonización primaria (al día 8 de recibida la mupirocina), la descolonización persistente (descolonización a día 8 y 22) y la incidencia de infecciones clínicas por *S. aureus* entre los días 1 y 22 en ambos grupos.

Las probabilidades de obtener una descolonización eficaz en el grupo que recibió mupirocina fue 300 veces mayor que en el grupo control: a los 8 días de tratamiento descolonización en el 94% de los tratados y en el 5% de los no tratados, con una eficacia atribuible del 89% (OR: 288, IC 95% 58 - 1433,  $p < 0.001$ ). Por otro lado, el 46% de los tratados y el 5% de los no tratados que permanecieron en la UCIN se mantuvieron descolonizados al día 22 (OR: 37, IC 95% 5-284,  $p < 0.001$ ) (Tabla 3A). Los autores realizaron un subanálisis en los neonatos menores de 28 semanas de EG en el que observaron resultados en la descolonización similares a los de la cohorte entera, con una eficacia del 100%.

La incidencia de infecciones asociadas a *S. aureus* por cada 1 000 pacientes-día en los niños tratados fue de 0.7 episodios (IC 95% 0.10-5.00) en comparación a 3.11 episodios (IC 95% 1.17-8.29) en los no tratados. No se observaron diferencias estadísticamente significativas (HR de 0.23, IC 95% 0.03 - 2.01;  $p = 0.18$ ) (Tabla 3B). No se aportaron datos respecto a las infecciones en la subpoblación menor de 28 semanas de EG. Todas las infecciones clínicas fueron atribuidas a *S. aureus* meticilino sensible.

#### Estudio 3:

**“The effect of routine surveillance and decolonization on the rate of *Staphylococcus aureus* infections in a level IV neonatal intensive care unit”**, de Balamohan y col., es un estudio controlado cuasi experimental (cohorte histórica antes-después) realizado en una UCIN en Estados Unidos.<sup>9</sup>

Se comparó la incidencia de infecciones por *S. aureus* en el período previo (enero 2015 a marzo 2017) y en el período posterior (mayo 2017 a marzo 2019) a la implementación de un programa de vigilancia activa y tratamiento de descolonización de aquellos neonatos colonizados por *S. aureus*. Se incluyeron 2 881 y 2 069 pacientes en cada período, respectivamente. Durante el período de la intervención aquellos pacientes colonizados fueron tratados con mupirocina.

En comparación con el período pre-intervención, las tasas de infecciones clínicas por *S. aureus* y de bacteriemia por *S. aureus* se redujeron en un 43% ( $p < 0.048$ ) y un 57% ( $p < 0.025$ ), respectivamente (Tabla 3B).

Al analizar únicamente las infecciones causadas por SAMS, se observó una reducción del 68% ( $p=0.005$ ) y del 77% ( $p=0.010$ ) en la incidencia total de infecciones y en la de bacteriemias, respectivamente, en el periodo post intervención (Tabla 3B).

En cuanto a SAMR, se observó un aumento en la incidencia total de infecciones en el periodo post-exposición, pero no de forma estadísticamente significativa ( $p=0.762$ ). La incidencia de bacteriemia por SAMR se redujo un 24% en el periodo post-intervención, con una diferencia no significativa ( $p=0.599$ ) (Tabla 3B). Durante los últimos 2 meses del periodo pre-intervención y en los primeros 8 meses del periodo de intervención se observó un brote por SAMR resistente a mupirocina, que fue el germen responsable de todas las infecciones por SAMR registradas en el estudio.

#### Estudio 4:

**“Active Surveillance Cultures and Targeted Decolonization Are Associated with Reduced Methicillin-Susceptible *Staphylococcus aureus* Infections in VLBW Infants”**. Se trata de un estudio de cohorte retrospectivo de tipo histórico antes-después, llevado a cabo por Wisgrill L. y col.<sup>10</sup> El mismo analiza y compara las tasas de cultivos de vigilancia positivos para SAMS y las infecciones asociadas a SAMS antes y después de la implementación de un protocolo de detección y descolonización. El periodo pre-intervención abarcó desde 2011 a 2013 y el post-intervención de 2014 a 2016.

Se incluyeron en este estudio 1 056 neonatos con muy bajo peso al nacer en una UCIN en un hospital de Viena entre enero de 2011 y diciembre de 2016 (29 630 días-pacientes), 522 en el periodo pre-intervención y 504 en el post intervención.

La intervención consistió en vigilancia activa de todos los neonatos para conocer el estado de colonización para SAMS. Aquellos colonizados y con accesos centrales y/o periféricos (121 niños) recibieron tratamiento con mupirocina mientras que los colonizados, pero sin accesos periféricos y/o centrales no recibieron tratamiento.

Durante el periodo de intervención de 3 años, el número de lactantes colonizados por *S. aureus* disminuyó del 39.2% al 27.1% ( $p=0.056$ ) (Tabla 3A). Por falta de protocolos de vigilancia en el periodo pre-intervención, no se pudieron comparar las tasas de descolonización entre ambos periodos.

La variable de resultado principal fue la incidencia de infecciones asociadas a SAMS. En total, la tasa de incidencia de infecciones asociadas a SAMS se

redujo de manera estadísticamente significativa en el periodo post intervención ( $p=0.024$ ), pero no así al analizar bacteriemia y neumonía individualmente. Las tasas de incidencia y sus intervalos de confianza fueron calculadas y comparadas mediante el método de aproximación de Byar basado en la distribución de Poisson, considerándose significativa una  $p<0.05$  pero sin informar otras medidas de impacto (Tabla 3B).

#### Estudio 5:

**“Bacterial Infections in Neonates Following Mupirocin-Based MRSA Decolonization: A Multicenter Cohort Study”**, de Pierce y col., es un estudio de cohortes retrospectivo multicéntrico.<sup>11</sup> Los datos se obtuvieron de 3 unidades de cuidados intensivos neonatales de Estados Unidos en las cuales entre enero 2007 y diciembre 2014 se aplicó una intervención para descolonización de SAMR, que consistió en la administración de mupirocina a los neonatos con cultivos positivos. Las principales variables de resultado analizadas fueron la aparición de nuevos cocos gram positivos y la de nuevos gram negativos en cultivos estériles.

El total de neonatos colonizados por SAMR fue 522. La tasa de infecciones nuevas por cocos gram positivos fue 64% menor para los tratados con mupirocina ( $p=0.001$ ), observándose una reducción estadísticamente significativa. Respecto a las infecciones por *S. aureus* en particular, ocurrieron en el 26% del grupo tratado y en el 44% del grupo no tratado.

## DISCUSIÓN

Esta revisión incluye 5 artículos que evalúan el impacto de la aplicación de mupirocina en la descolonización por *S. aureus* y la consecuente reducción en la incidencia de infecciones invasivas por dicho germen en pacientes internados en UCIN.

Con respecto a la descolonización de los pacientes colonizados por *S. aureus*, la misma fue analizada únicamente por los dos ECCA. Tanto Kotloff como Nelson encontraron que el tratamiento tópico con mupirocina se asoció con una disminución de la colonización por *S. aureus* a la semana del tratamiento de 288 y 4.2 veces, respectivamente, lo cual equivale a una reducción del 80-90%.

Sin embargo, se debe destacar que en el estudio de Kotloff menos de la mitad de los pacientes se mantuvieron descolonizados al día 22. Esto es de particular importancia ya que los pacientes re-colonizados se encontrarían en riesgo de infecciones invasivas por *S. aureus*. La estrategia de Nelson



tuvo en cuenta el resultado anterior, por lo que los pacientes se controlaron de forma semanal y ante una nueva determinación positiva para *S. aureus*, el tratamiento se indicó nuevamente, sin disminuir su efectividad en los cursos adicionales. Es decir, si bien la descolonización con mupirocina es exitosa en la mayoría de los casos, se requeriría continuar con la vigilancia activa posterior al tratamiento para detectar los casos de recolonización.

En relación con la variable de resultado principal, en el trabajo de Nelson no se aportan datos estadísticos concretos sobre las infecciones por *S. aureus* en particular, aunque hubo una reducción de las infecciones por cualquier bacteria en el grupo tratamiento. Además, cabe destacar que en el grupo tratamiento no registraron infecciones por *S. aureus* mientras que en el grupo que recibió placebo ocurrieron 4 y una determinó el fallecimiento del paciente.

Por otro lado, el estudio de Kotloff encontró una disminución en la incidencia de infecciones asociadas a *S. aureus* por cada 1 000 pacientes-día con un HR de 0.23. Este resultado sería compatible con un efecto protector del tratamiento, pero se debe tener en cuenta que el IC95% resultó de 0.03-2.0, por lo que existe la posibilidad de que el efecto sea nulo o incluso perjudicial. Es relevante señalar que en estos dos trabajos el cálculo del *n* no se realizó en función de los eventos de infección clínica sino de la colonización de los pacientes, ya que la descolonización fue la variable de resultado principal. Por lo tanto, es posible que el poder estadístico de los mismos no permita evidenciar el real beneficio de la intervención.

Los restantes 3 artículos, con un diseño observacional, concluyeron que existe un beneficio en la descolonización con mupirocina de los neonatos colonizados por *S. aureus* que se traduce en menor cantidad de infecciones por dicho germen registradas en un 40-60%. Cabe señalar que el estudio de Pierce evaluó la incidencia de infecciones causadas no únicamente por *S. aureus* sino por cualquier coco gram positivos (CGP), que resultó un 64% menos frecuente en el grupo tratado con mupirocina. Al considerar la totalidad de las infecciones causadas por CGP, se incluyen, además de las causadas por *S. aureus*, aquellas debidas a otros *Staphylococcus* y *Streptococcus*, gérmenes que también se encuentran en el espectro terapéutico de la mupirocina.

Sin embargo, los autores detallaron que la incidencia de infecciones por *S. aureus* en particular

también se redujo (26% vs. 44%) aunque no informaron las medidas de impacto.

Wisgrill evaluó únicamente la incidencia de infecciones por SAMS, encontrando una disminución del 49%. Por su parte, Balamohan informó una disminución del 68% en la incidencia de las infecciones por SAMS asociado al uso de mupirocina tópica pero sólo del 12% en las causadas por SAMR, no presentando el último resultado significancia estadística. Sin embargo, es fundamental remarcar que este último trabajo se llevó a cabo durante un brote de SAMR resistente a la mupirocina, por lo que la intervención realizada no consiguió la descolonización de los neonatos. Por lo expuesto, se entiende que la falta de reducción de infecciones por SAMR se debió a la resistencia a la mupirocina y no estarían relacionadas con la sensibilidad a meticilina. Tanto Nelson como Kotloff no hallaron diferencias en la descolonización que estuvieran relacionadas a la sensibilidad a la meticilina. No existen motivos teóricos para considerar que pacientes colonizados por cepas de SAMR sensibles a mupirocina no se verían favorecidos por la intervención, si bien en los trabajos incluidos no se evaluó de forma específica.

En lo expuesto previamente se observa que los estudios retrospectivos evaluados sugieren una disminución de la incidencia de infecciones por *S. aureus* con la estrategia planteada. Sin embargo, estos resultados no se replican en los ECCAs, en los cuales no pudo establecerse relación causal entre la descolonización con mupirocina y la reducción de infecciones. Dado que los diseños retrospectivos no son adecuados para medir eficacia, sumados a los sesgos inherentes a este diseño, los resultados obtenidos en ellos no pueden considerarse válidos. Si bien, desde el pensamiento teórico se podría asumir que la disminución de la colonización por un germen podría reducir la incidencia de infecciones invasivas, los resultados obtenidos en los ECCA incluidos no confirman esta presunción.

Otro aspecto para considerar es la edad de los pacientes incluidos, ya que, si bien todos los trabajos incluyeron pacientes internados en UCIN, el rango de edad cronológica y gestacional de los pacientes es amplio y algunos de los autores realizaron análisis de subgrupos.

Nelson observó que los 9 de los 10 episodios de infecciones por cualquier germen y la totalidad de los episodios de infecciones por *S. aureus* ocurrieron en menores de 30 semanas de EG. Además, el tratamiento con mupirocina fue igualmente eficaz en descolonizar a este subgrupo especialmente



vulnerable. Kotloff llegó a una conclusión similar al comparar la descolonización en neonatos menores y mayores a las 28 semanas de EG, sin encontrar diferencias entre ambos grupos, si bien no analizaron los resultados en cuanto a las infecciones clínicas. Esto podría sugerir que el tratamiento con mupirocina para neonatos colonizados por *S. aureus* podría estar especialmente indicado en los pacientes pretérmino, con menos de 28-30 semanas de EG, ya que disminuiría la carga de enfermedad en un grupo de particular vulnerabilidad. Wisgrill evaluó únicamente neonatos con muy bajo peso al nacer y encontró un beneficio en la reducción de las infecciones por SAMS, pero no realizó comparaciones con otros grupos de edad o peso.

No está claro cuáles son los sitios óptimos de búsqueda del germen para establecer si el paciente se encuentra colonizado, pero se sabe que a mayor número de sitios pesquizados, mayores son las posibilidades de hallar el germen.<sup>12</sup> Para la detección de SAMR, obtener hisopados de vigilancia únicamente de las narinas en lugar de combinar narinas y región umbilical puede llevar a la no detección de un 30% de los neonatos colonizados.<sup>13</sup> De forma similar, en el trabajo de Wisgrill, al obtener cultivos de vigilancia únicamente de la región nasal y de la piel (pecho, abdomen), se observó que sólo el 12.5% (2 de 16) de las infecciones por SAMS ocurrieron en pacientes con una colonización conocida. En cambio, en la cohorte de Balamohan que realizó estudios de vigilancia en narinas, región umbilical e inguinal, el 77.8% de las infecciones por el germen ocurrieron en pacientes con colonización conocida. Esto sugiere que obtener estudios de vigilancia de las regiones umbilical e inguinal aumenta la sensibilidad de la prueba, en comparación con la vigilancia en narinas únicamente.

En cuanto a las intervenciones realizadas, en todos los estudios considerados se utilizó mupirocina en los niños colonizados, pero varían la posología y sitios de aplicación, como se puede observar en la Tabla 1. Si bien el esquema habitual consiste en dos aplicaciones diarias durante 5 días, no existen estudios que lo evalúen de forma certera. El principal sitio de aplicación de la mupirocina con el objetivo de lograr la descolonización del paciente de *S. aureus* son las narinas. Sin embargo, la aplicación de mupirocina en sitios adicionales podría aumentar la efectividad de la intervención. No se hallaron estudios que respondan a estos interrogantes.

Los 5 estudios incluidos evaluaron si la implementación de la estrategia se asoció con el sur-

gimiento de cepas resistentes a la mupirocina y concluyeron que no lo hizo. Además, el estudio de Wisgrill valoró la incidencia de infecciones por gérmenes gram negativos (que no forman parte del espectro de la mupirocina) y no observó aumento en las mismas. En ninguno de los trabajos se observaron efectos adversos severos por el fármaco, si bien el estudio de Kotloff describe una mayor incidencia de dermatitis del pañal en el grupo con tratamiento.

Los trabajos incluidos difieren en términos de tamaño muestral, características poblacionales e intervenciones realizadas y sus resultados deben ser interpretados considerando las fortalezas y debilidades de cada estudio incluido.

Las fortalezas del ensayo de Nelson radican en su diseño doble ciego y con aleatorización simple a través de un sistema informático que mantuvo en secreto la asignación de cada paciente.

Respecto al estudio de Kotloff, se trata también de un ensayo clínico, aleatorizado de forma estratificada a partir de un sistema informático. El mismo presenta etiqueta abierta, lo cual genera un sesgo de información. Los autores refieren que no se utilizó placebo debido a la preocupación respecto al posible aumento del riesgo de infecciones nosocomiales relacionadas a los ungüentos inertes. Por otro lado, presenta un sesgo de selección: los autores informan que reclutaron inicialmente 1 140 pacientes con hisopado para *S. aureus* positivo, pero luego incluyeron sólo 130 en el análisis inicial y 94 en la evaluación del día 22. En conclusión, en el trabajo de Kotloff se observan sesgos que comprometen la validez interna del estudio.

El estudio de Balamohan, cohorte histórica de tipo antes-después y cuasi experimental, tiene como principal limitación la falta de randomización en la distribución de los sujetos en los grupos, lo cual podría ocasionar un sesgo de selección. Por otro lado, tanto en este estudio como en el de Wisgrill, se desconoce el estado de colonización por *S. aureus* en el período pre-intervención; esta variable podría actuar como confundidora y modificar la incidencia de infecciones en dicho período.

Por último, los trabajos de Wisgrill y Pierce son cohortes retrospectivas por lo que son susceptibles de sesgos inherentes a los estudios observacionales: de selección, de detección, o en la recolección de datos.

Con respecto a las limitaciones de la presente revisión sistemática, se utilizaron únicamente bases de datos de acceso libre de literatura norteamericana y latinoamericana. La heterogeneidad de los traba-



jos encontrados está asociada fundamentalmente al diseño de los estudios incluidos, dificultan la generalización de los resultados y la posibilidad de establecer comparaciones.

Con respecto a la validez externa, se debe considerar que el impacto de un programa de vigilancia y tratamiento como el planteado en los estudios analizados, dependerá también de la tasa de colonización por *S. aureus* en cada UCIN correspondiente y en la sensibilidad de los microorganismos predominantes. Por lo tanto, debe combinarse la evidencia disponible en esta revisión con datos epidemiológicos del centro donde se considere realizar la intervención.

## CONCLUSIÓN

Los resultados de la revisión sistemática de la literatura realizada indican que la descolonización con mupirocina se asocia a una reducción en la colonización por *S. aureus*, que se mantiene en el subgrupo de particular vulnerabilidad de los pacientes pretérminos. No es posible establecer una relación causal con la reducción de las infecciones por *S. aureus*.

## Agradecimientos

Al Dr. Nicolás Falk por sus sugerencias y apoyo en la estrategia de búsqueda.

A la Dra Alicia Fayad por sus aportes en la interpretación y análisis de los resultados.

## BIBLIOGRAFÍA

- Zervou FN, Zacharioudakis IM, Ziakas PD, et al. MRSA colonization and risk of infection in the neonatal and pediatric ICU: a meta-analysis. *Pediatrics*. 2014; 133(4):e1015-23.
- Sharara SL, Maragakis LL, Cosgrove SE. Decolonization of *Staphylococcus aureus*. *Infect Dis Clin North Am*. 2021; 35(1):107-133.
- Huang YC, Chou YH, Su LH, et al. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* colonization and its association with infection among infants hospitalized in neonatal intensive care units. *Pediatrics*. 2006; 118(2):469-74.
- Huang SS, Septimus E, Kleinman K, et al. Targeted versus universal decolonization to prevent ICU infection. *N Engl J Med*. 2013; 368(24):2255-65.
- Moher D, Cook DJ, Eastwood S, et al. Improving the quality of reports of meta-analyses of randomised controlled trials: The QUOROM statement. *Quality of Reporting of Metaanalyses*. *Lancet* 1999; 354(9193):1896-900.
- Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, et al. Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. *PLoS Med* 2009; 6(7):e1000097.
- Nelson MU, Bizzarro MJ, Dembry LM, et al. One size does not fit all: why universal decolonization strategies to prevent methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* colonization and infection in adult intensive care units may be inappropriate for neonatal intensive care units. *J Perinatol*. 2014; 34(9):653-5.
- Kotloff KL, Shirley DT, Creech CB, et al. Mupirocin for *Staphylococcus aureus* Decolonization of Infants in Neonatal Intensive Care Units. *Pediatrics*. 2019; 143(1):e20181565.
- Balamohan A, Beachy J, Kohn N, et al. The effect of routine surveillance and decolonization on the rate of *Staphylococcus aureus* infections in a level IV neonatal intensive care unit. *J Perinatol*. 2020; 40(11):1644-1651.
- Wisgrill L, Zizka J, Unterasinger L, et al. Active Surveillance Cultures and Targeted Decolonization Are Associated with Reduced Methicillin-Susceptible *Staphylococcus aureus* Infections in VLBW Infants. *Neonatology*. 2017; 112(3):267-273.
- Pierce R, Bryant K, Elward A, et al. Bacterial Infections in Neonates Following Mupirocin-Based MRSA Decolonization: A Multicenter Cohort Study. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2017; 38(8):930-936.
- Wisgrill L, Berger A, Waldhör T, et al. Combination of nasal and expanded skin swabs enhances the detection rate of *Staphylococcus aureus* colonization in premature infants. *Pediatr Infect Dis J*. 2019; 38 (4):422-32.
- Rosenthal A, White D, Churilla S, et al. Optimal surveillance culture sites for detection of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in newborns. *J Clin Microbiol*. 2006; 44 (11): 4234-6.

**Texto recibido:** 23 de marzo de 2023.

**Aprobado:** 7 de setiembre de 2023.

**Conflicto de interés:** ninguno que declarar.

**Forma de citar:** Garrido C, Percara CY, Penizzotto MC et al. Descolonización con mupirocina en neonatos hospitalizados. Una revisión sistemática de la literatura sobre su eficacia en la disminución de la incidencia de infecciones por *Staphylococcus aureus*. *Rev. Hosp. Niños (B. Aires)* 2023;65 (290):158-167.