

**CARACTERIZACIÓN SOCIO DEMOGRÁFICA Y CLÍNICA DE LAS
INFECCIONES POR *STAPHYLOCOCCUS AUREUS* METICILINO
RESISTENTES SEGÚN LOS TIPOS DE SCCMEC EN ADULTOS
HOSPITALIZADOS EN EL HOSPITAL UNIVERSITARIO SANTANDER EN LOS
AÑOS 2007 Y 2008**

JAVIER ARMANDO RODRIGUEZ PRADA

**UNIVERSIDAD INDUSTRIAL DE SANTANDER
FACULTAD DE SALUD
ESCUELA DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE MEDICINA INTERNA
ESPECIALIZACION EN MEDICINA INTERNA
BUCARAMANGA**

2015

**CARACTERIZACIÓN SOCIO DEMOGRÁFICA Y CLÍNICA DE LAS
INFECCIONES POR *STAPHYLOCOCCUS AUREUS* METICILINO
RESISTENTES SEGÚN LOS TIPOS DE SCCMEC EN ADULTOS
HOSPITALIZADOS EN EL HOSPITAL UNIVERSITARIO SANTANDER EN LOS
AÑOS 2007 Y 2008**

JAVIER ARMANDO RODRIGUEZ PRADA

Cód. 2077047

**Trabajo de grado presentado para optar al título de
ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA**

Director

Dra. ELSA MARINA ROJAS GARRIDO, MD. INFECTOLOGA

Asesor metodológico:

Dra. CLAUDIA LUCIA FIGUEROA, MD. INTERNISTA – EPIDEMIOLOGA

**FACULTAD DE SALUD
ESCUELA DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE MEDICINA INTERNA
ESPECIALIZACION EN MEDICINA INTERNA
BUCARAMANGA**

2015

AGRADECIMIENTOS

A Dios por el don de la vida y la oportunidad maravillosa de ser médico.

A mi esposa por su amor y apoyo infinito e incondicional.

A mis hijos, la mayor alegría y razón para seguir viviendo y luchar a diario.

A mis padres por los valores inculcados y por ser el mayor ejemplo de entrega y abnegación.

A mis hermanos por creer siempre en mí y darme su apoyo y voz de aliento.

A mi alma mater y queridos profesores que han contribuido en mi crecimiento como persona y profesional.

Al doctor Luis Miguel Sosa y el Grupo GIEM por la orientación, aporte de información y caracterización molecular, vitales para esta investigación.

A las doctoras Elsa Rojas y Claudia Figueroa por su ejemplo, apoyo y comprensión en la adversidad.

A la doctora Ruth Martínez por su amistad y valiosos aportes.

CONTENIDO

	Pág.
INTRODUCCIÓN	14
1. MARCO TEORICO	16
2. JUSTIFICACION	21
3. OBJETIVOS	23
3.1 OBJETIVO GENERAL	23
3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	23
4. MATERIALES Y MÉTODOS	24
4.1. TIPO DE ESTUDIO	24
4.2 POBLACIÓN	24
4.3 CLASIFICACIÓN DE LA INFECCIÓN POR SAMR	25
4.4 RECOLECCIÓN DE DATOS	28
4.5 IDENTIFICACIÓN INICIAL Y MANTENIMIENTO DE LOS AISLAMIENTOS DE SAMR	28
4.6 EXTRACCIÓN DE ADN BACTERIANO	28
4.7. IDENTIFICACIÓN DE LAS CEPAS DE SA, ANTIBIOGRAMA Y CLASIFICACIÓN MOLECULAR	29
4.7.1. IDENTIFICACIÓN MOLECULAR DE SAMR	29
4.7.2. CARACTERIZACIÓN MOLECULAR	30
4.8 ALMACENAMIENTO DE LOS DATOS Y ANÁLISIS ESTADÍSTICO	30
5. ASPECTOS ÉTICOS	31
6. RESULTADOS	32

6.1 DESCRIPCIÓN DE LA MUESTRA	32
6.2 DESCRIPCIÓN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS Y FACTORES DE RIESGO DE LOS PACIENTES INCLUIDOS	32
6.3 DESCRIPCIÓN DE LAS CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LOS PACIENTES INCLUIDOS	34
6.4 COMPARACIÓN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS Y CLÍNICAS Y DEL TRATAMIENTO DE LOS PACIENTES CON SAMR TIPO I Y CON SAMR NO TIPIFICADO	37
6.5 CORRELACIÓN ENTRE EL ANTIBIOGRAMA DEL GRUPO DE INVESTIGACIÓN Y DEL HUS	41
6.6 TRATAMIENTO ANTIBIÓTICO DE LOS PACIENTES CON INFECCIÓN POR SAMR TIPO I Y SAMR NO TIPIFICADO	45
7. DISCUSION	48
8. CONCLUSIONES	59
9. RECOMENDACIONES	61
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	62
BIBLIOGRAFÍA	73
ANEXOS	84

LISTA DE TABLAS

	Pág.
Tabla 1. Complejos clonales mayores de SAMR	17
Tabla 2. Características de las infecciones causadas por SAMR	18
Tabla 3. Descripción de las características demográficas y factores de riesgo de los pacientes incluidos en el estudio.	33
Tabla 4. Comparación de las características clínicas entre los pacientes con infección por SAMR y NO SAMR.	36
Tabla 5. Comparación de las características demográficas y clínicas entre SAMR tipo I y SAMR no tipificado.	38
Tabla 6. Resultados de laboratorio clínico de los pacientes con SAMR tipo I (n=27).	40
Tabla 7. Resultados de laboratorio clínico de los pacientes con SAMR no tipificado (n=6).	41
Tabla 8. Sensibilidad de las cepas aisladas a 7 antibióticos.	44
Tabla 9. Tratamiento antibiótico empírico y específico de los pacientes con SAMR Tipo I y no tipificado.	45

LISTA DE FIGURAS

	Pág.
Figura 1. Proceso de selección de las historias clínicas para el estudio.....	27
Figura 2. Resistencia a antibióticos en los aislamientos de SAMR SCCmec I (n=27).	42
Figura 3. Resistencia a antibióticos en los aislamientos de SAMR no tipificado (n=6).	43
Figura 4. Resistencia a antibióticos en los aislamientos NO SAMR (n=7).	43
Figura 5. Familias de antibióticos utilizados en los pacientes con SAMR tipo I. ..	47
Figura 6. Familias de antibióticos utilizados en los pacientes con SAMR no tipificado.....	47

LISTA DE ANEXOS

	Pág.
Anexo A- Variables	84
Anexo B - Formulario de recolección de información	89
Anexo C. Caracterización de la colonización/infección por SAMR en adultos hospitalizados en hospitales de Estados Unidos y Latinoamérica.....	98

LISTA DE ABREVIATURAS

SA: *Staphylococcus aureus*

SAMR: *Staphylococcus aureus* meticilino resistente

SCCmec: Staphylococcal Cassette Chromosómico mec

HUS: Hospital Universitario de Santander

GIEM: Grupo de Inmunología y Epidemiología Molecular

PBP2-a: Penicillin-binding Proteins-2^a

PVL: Leucocidina de Pantón Valentine

CDC: Centro de Control y Prevención de Enfermedades

SAMR-AC: *Staphylococcus aureus* meticilino resistentes adquirido en la comunidad

MSCRAMMs: microbial surface components recognizing adhesive matrix molecules

RESUMEN

TITULO: CARACTERIZACIÓN SOCIO DEMOGRÁFICA Y CLÍNICA DE LAS INFECCIONES POR STAPHYLOCOCCUS AUREUS METICILINO RESISTENTES SEGÚN LOS TIPOS DE SCCMEC EN ADULTOS HOSPITALIZADOS EN EL HOSPITAL UNIVERSITARIO SANTANDER EN LOS AÑOS 2007 Y 2008*

AUTOR: Javier Armando Rodríguez Prada**

PALABRAS CLAVES: Staphylococcus aureus meticilino resistente (SAMR), SCCmec, infecciones asociada a la comunidad, infección asociada al hospital.

Descripción

Las infecciones por Staphylococcus aureus meticilino resistente (SAMR) generan morbimortalidad. Aunque se han categorizado como infecciones asociadas a la comunidad o al hospital, con cassetes cromosómicos y perfiles clínicos y de resistencias particulares, se ha reportado variabilidad de prevalencias y clones circulantes. Localmente se desconocen el fenotipo y genotipo de estas infecciones en población adulta, información que es valiosa para tomar decisiones clínicas y de vigilancia epidemiológica.

Se realizó un estudio descriptivo retrospectivo en adultos con infecciones por SAMR hospitalizados en el Hospital Universitario de Santander (2007-2008). Se seleccionaron 41 aislamientos y determinaron las características sociodemográficas, clínicas, resistencia y tipo de SCCmec. 80% de las cepas caracterizadas genotípicamente correspondieron a SAMR (sobre-estimación diagnóstica fenotípica del 20%), de éstas, el 82% fueron SCCmec I. La mayoría provenían de secreción de tejido blandos, sangre y líquido peritoneal y pleural. 31.7% fueron infecciones adquiridas en la comunidad, la mayoría en hombres y la edad promedio fue 35 años. Los principales factores de riesgo fueron hospitalización, cirugía mayor o exposición a antibióticos en los 3 meses previos al aislamiento. Diabetes mellitus fue la comorbilidad más prevalente. Se encontró resistencia cercana al 70% para Clindamicina, Ciprofloxacina y Eritromicina, y sensibilidad del 96.3%, 77.8% y 70% a Trimetoprim Sulfa, Rifampicina y Clindamicina, respectivamente. La terapia empírica más frecuente fue Ceftriaxona y Clindamicina; y la específica fue Vancomicina y Trimetoprim Sulfa. Durante la hospitalización el 57.6% desarrollaron sepsis y la mortalidad fue del 22.2% (todos SCCmec I).

En conclusión, el conocimiento de la fenotipificación y genotipificación de las infecciones por SAMR son cruciales a la hora de generar lineamientos en la política de control de infecciones, el uso empírico de antibióticos y pueden orientar en la toma de decisiones clínicas. Las pruebas moleculares rápidas se perfilan como herramientas valiosas para orientar una terapéutica más oportuna y dirigida.

*Trabajo de Grado

**Universidad Industrial de Santander. Facultad de Salud. Departamento de Medicina Interna. Director. Elsa Marina Rojas Garrido. Md. Internista Infectóloga.

ABSTRACT

TITLE: SOCIODEMOGRAFIC AND CLINICAL CHARACTERIZATION OF THE STAPHYLOCOCCUS AUREUS METHICILLIN RESISTANT INFECTIONS ACCORDING AT THE SCCMEC TYPES IN HOSPITALIZED ADULTS AT THE UNIVERSITY HOSPITAL OF SANTANDER (2007-2008)*

AUTHOR: Javier Armando Rodríguez Prada**

KEY WORDS: Staphylococcus aureus methicillin resistant (MRSA), SCCmec, community acquired infections, hospital acquired infections.

Description

Infections due to Staphylococcus aureus methicillin resistant (MRSA) are associated to a high morbidity and mortality. Although they have been described in different scenarios like community or hospital acquired infections, exhibiting some clinical trends according to chromosomal cassettes and resistance profiles, it has been reported a variable prevalence of the circulating clones. Locally, the phenotype and genotype of these infections in adults are unknown. This information is valuable for guiding clinical decisions and performing epidemiological surveillance.

A retrospective study was performed in hospitalized adults with MRSA infections at the University Hospital of Santander (2007-2008). 41 isolates were selected and sociodemographic and clinical characteristics, resistance and type of SCCmec were determined. 80% of strains genotyped corresponded to MRSA (overestimation of phenotype identification was 20%), 82% carried out the SCCmec I. Most isolates came from soft tissues, blood and peritoneal and pleural fluid samples. 31.7% were infections acquired in the community, most were male and the average age was 35 years. The main risk factors were hospitalization, major surgery or exposure to antibiotics in the 3 months prior to isolation. Diabetes mellitus was the most prevalent comorbidity. 70% of the strains were resistant to clindamycin, ciprofloxacin and erythromycin, and the sensitivity to trimethoprim sulfa, rifampicin and clindamycin were 96.3%, 77.8% and 70% respectively. The most frequent empirical therapy was ceftriaxone and clindamycin and the specific was vancomycin and trimethoprim sulfa. During hospitalization, 57.6% developed sepsis and mortality was 22.2% (all SCCmec I).

In conclusion, knowledge of the phenotype and genotype of MRSA infections is crucial to generate policy guidelines on infection control and use of antibiotics as well as it is useful information to guide clinical decisions. Rapid molecular tests are emerging as valuable tools to guide a more timely and targeted antibiotic prescriptions.

*Graduation Project

**Industrial University of Santander. Faculty of Health. Department of Internal Medicine
Director. Elsa Marina Rojas Garrido. MD. Infectologist Internist.

INTRODUCCIÓN

Staphylococcus aureus (SA) es un agente frecuente de infección que afecta gran parte de la población mundial (1,2). Las infecciones por este patógeno presentan un amplio espectro clínico, con afecciones que implican desde infecciones en piel y tejidos blandos a infecciones más complejas como osteomielitis y bacteriemia (3,4). Según recientes estimaciones más de 400.000 hospitalizaciones por infecciones con SA ocurren por año en Estados Unidos (5), de las cuales 19.000 son mortales (6). La habilidad de SA para desarrollar resistencia a toda clase de antibióticos complica la prevención y el tratamiento de esta infección, principalmente en pacientes hospitalizados. Desde el surgimiento de cepas de SA resistentes a meticilina (SAMR) en 1960, la diseminación de estas cepas a nivel mundial, en hospitales y posteriormente en la comunidad, ha incrementado el riesgo de infección por este patógeno. La infección por SAMR a nivel hospitalario es preocupante, con prevalencias de infección cercanas al 1% en Suecia y Noruega y a más del 50% en países como Japón y Estados Unidos (5). SAMR es un problema de salud pública en la mayoría de los países de Europa y Oceanía y en varios países de África y Sur América. En Colombia, la prevalencia de SAMR en hospitales es cercana al 52%, sin embargo, en diferentes localidades se reportan prevalencias de infección variables desde el 42% en Montería a mayores del 60% en el departamento del Valle (7). En un estudio realizado por el Grupo de Inmunología y Epidemiología Molecular (GIEM) en el Hospital Universitario de Santander (HUS), se reportó que durante el periodo de tiempo comprendido entre los años 2007 a 2009, el 50% de los aislamientos de SA eran SAMR (8).

El manejo terapéutico de las infecciones por SAMR depende del perfil de susceptibilidad de cada aislamiento clínico. El tratamiento adecuado lleva a la resolución de la infección con una baja tasa de mortalidad en la población. En la actualidad la vancomicina es el antibiótico de elección para el tratamiento de estas

infecciones, sin embargo, el aislamiento de cepas hetero-resistentes y resistentes a la vancomicina (9), genera una gran preocupación ya que sumado a la presencia de cepas resistentes a otros antibióticos (por ejemplo; clindamicina, eritromicina, trimetropin sulfametoxazol) se reduce el número de antibióticos disponibles para el tratamiento de la infección por SAMR.

Adicional a la amplia resistencia a antibióticos, el SAMR presenta una alta tasa de recombinación genética, característica que le permite transferir material genético y estabilizarlo fácilmente en su genoma, en su mayoría son islas de patogenicidad que portan una variedad de genes de factores de virulencia que aportan a la capacidad lesiva del SAMR (10).

Dadas las diferencias en el espectro de las infecciones y los patrones de susceptibilidad antibiótica que pueden presentar los aislamientos de SAMR, sería importante determinar el perfil genotípico y clínico/epidemiológico de las infecciones por SAMR en el Hospital Universitario de Santander en aras de sentar las bases para futuros estudios y lineamientos desde la óptica de la vigilancia epidemiológica, diagnóstico oportuno y terapéutica dirigida. En atención a lo anterior, el objetivo de este trabajo es determinar las características clínicas y genotípicas (SCC mec circulantes) de las cepas de SAMR obtenidas de pacientes adultos del Hospital Universitario de Santander en los años 2007 y 2008.

1. MARCO TEORICO

SA es una bacteria Gram positiva que afecta humanos y mamíferos (1). Su importancia clínica radica en la amplia diseminación a nivel mundial causando infecciones hospitalarias y adquiridas en la comunidad (2). Desde su descubrimiento en la década de 1880 se ha observado que las infecciones debidas a SA presentan un amplio espectro clínico, que incluye infecciones de piel, síndrome de choque tóxico, endocarditis, osteomielitis e infecciones de heridas quirúrgicas (3,4).

Antes de la introducción de la penicilina como tratamiento antimicrobiano, la mortalidad debida a la infección con SA se estimaba en un 80% (3,4) postulándose como un problema de salud pública. En 1942 la penicilina empezó a utilizarse a nivel mundial en el tratamiento de infecciones por SA y sólo dos años después de su implementación, se aisló la primera cepa hospitalaria resistente (11) con detección posterior a nivel comunitario (12). Desde 1960 los aislamientos de SA resistentes a penicilina alcanzaban el 80% (3,4). En 1961, dos años después de la introducción de la meticilina, las cepas de SA resistentes a penicilina desarrollaron también resistencia a meticilina por la adquisición del gen *mecA* y se denominaron SAMR (4). El gen *mecA* codifica para una proteína de unión a la penicilina, PBP2-a (Penicillin-binding Proteins-2a), que presenta una baja afinidad por la meticilina, afectando por lo tanto el efecto inhibitorio de la meticilina durante el proceso de división celular (13). El gen *mecA* es transportado por la isla de patogenicidad *SCCmec* que adicionalmente porta otros genes de resistencia a antibióticos (14).

El *SCCmec* está compuesto por el complejo *mec* que codifica las proteínas del sistema de resistencia a la meticilina y el complejo *ccr* responsable de la movilización e inserción del cásete al ADN bacteriano, adicionalmente se

reconocen tres regiones J entre y alrededor de los complejos que contienen varios genes que aportan resistencia adicional a antibióticos no beta-lactámicos o metales pesados (10). Ocho tipos de SCCmec (I-VIII) han sido definidos según la combinación de la clase del complejo mec, el tipo de complejo ccr y la composición génica de las regiones J (10).

Los SCCmec tipo I contienen el gen *mecA* como el único determinante de resistencia, mientras que los tipos II y III contienen múltiples determinantes de resistencia a antibióticos no beta-lactámicos y son responsables de la multiresistencia a drogas encontrada en los aislados SAMR nosocomiales. Sin embargo y probablemente debido a su mayor tamaño la transferencia horizontal de los tipos II, III y VI ocurre menos que los de tipo IV y V, los cuales evolutivamente tendrían mayor ventaja porque pueden hacer transferencia horizontal y se pueden diseminar en la población bacteriana (15).

Aunque se han descrito cinco complejos clonales con sus respectivos linajes (secuencia de tipo y SCC mec) y distribución geográfica (tabla 1), existe marcada variabilidad en cuanto al perfil genotípico y clínico de las infecciones por SAMR a nivel global, atribuible no sólo a la adaptabilidad genética y potencial de expansión bacteriana sino también a la falta de homogeneidad de los trabajos en cuanto al diseño y poblaciones estudiadas (16) .

Tabla 1. Complejos clonales mayores de SAMR

Complejo clonal	Linaje	Distribución en el mundo
CC5	ST5-HA-MRSA-II	Estados Unidos, Japón, Core del sur, Australia, Europa.
	ST5-HA-MRSA-IV	Estados Unidos, Suramérica, Europa.
	ST5-HA-MRSA-I	Europa, Suramérica
	ST228-HA-MRSA-I	Europa
	ST5 (HDE288/clon pediátrico, SCCmec tipo IV)	Europa, Portugal
	ST5-MRDSA-I/IV	África
CC8	ST8-HA-MRSA-IV	Canadá, Estados Unidos, Europa y Australia

	ST247-HA-MRSA-I	Estados Unidos, Europa
	ST239-HA-MRS-III	Asia, Australia, Sur África, Suramérica, Europa
	ST612-MRSA	Sur África, Australia
CC22	ST22-HA-MRSA-IV	Europa, Australia, Canadá
	ST22	Indonesia
CC30	ST36-HA-MRSA-IV	Estados unidos, Reino Unido, Australia, Canadá
	ST36-HA-MRSA-II	Sur África
CC45	ST45-HA-MRSA-IV	Estados Unidos, Europa

CC: complejo clonal, ST: secuencia de tipo, MRSA: *Staphylococcus aureus* metilino resistente

Los clones típicamente responsables de las infecciones intrahospitalarias y de la comunidad han sido categorizados como SAMR asociado al ambiente hospitalario (SAMR-AH, SCC mec I, II, III) y SAMR asociado a la comunidad (SAMR-AC, SCC mec IV y V), respectivamente. Estos clones pueden diferenciarse en base a características microbiológicas y genéticas específicas y, con frecuencia, tienen características epidemiológicas, clínicas y susceptibilidad antibiótica diferentes. (Tabla 2). (17). En los últimos años otro clon de SAMR (ST 398) ha emergido en el ganado (caballos, cerdos, ovejas) y humanos expuestos al ganado en países europeos y Norteamérica (información limitada en Asia y América). Este nuevo clon (SAMR asociado al ganado) como potencial fuente de infección en humanos se configura como problema creciente en salud pública. (18)

Tabla 2. Características de las infecciones causadas por SAMR

Características	SAMR-AH	SAMR-AC
Año de descubrimiento	1961	1980s
Población en riesgo	Pacientes con hospitalización previa, intervenciones quirúrgicas, residencia prolongada en centros de salud, diálisis, catéteres permanentes, unidad de cuidados intensivos	Niños, personas sin hogar, homosexuales, atletas, reclutas, presos, indios nativos estadounidenses, isleños de las islas del Pacífico, pacientes del departamento de urgencias para adultos
Principales síndromes clínicos	Bacteriemia, NAH, NAVM, infecciones por catéter o protésicas	IPTB, NAC necrosante, bacteriemia, osteomielitis
Perfil resistente a antimicrobianos	Multiresistente, incluidos b-lactámicos, macrólidos, TMP-SMX, lincosomidas,	Resistente a b-lactámicos. Susceptibilidad variable a macrólidos, TMP-SMX, tetraciclinas,

	tetraciclinas, rifampina, quinolonas. Resistencia en aumento a glucopéptidos	lincosamidas
Tipo SCCmec asociado	I, II, III	IV y V
Expresión de LPV	Poco común	Común

NAH: neumonía adquirida en el hospital; NAVM: neumonía asociada a ventilación mecánica; IPTB: infección de piel y del tejido blando; NAC: neumonía adquirida en la comunidad; TMP-SMX: cotrimoxazol; SCCmec: cromosoma en cassette estafiocócico mec; LPV: leucocidina de Panton-Valentine.

Adicional a la resistencia frente a los beta-lactámicos, se han descrito que algunas cepas bacterianas contienen plásmidos o secuencias de inserción que confieren el fenotipo de resistencia a otros antibióticos tales como tetraciclinas, trimetoprim, macrólidos, lincosamidas y estreptograminas (19), la cual puede estar dada por distintos mecanismos de resistencia entre los más comunes se encuentran la producción de bombas de expulsión y modificación del sitio blanco (20, 21, 22).

Dada la facilidad de transferencia genética del SA, se ha encontrado con frecuencia la presencia de genes de factores de virulencia como superantígenos, enterotoxinas y exotoxinas como es el caso de la leucocidina de Panton Valentine (PVL) (23). La PVL se encuentra en menos del 5% de las cepas de SA y en el 95% de las cepas de SAMR-AC (19). La PVL es una citotoxina constituida por dos proteínas no relacionadas, los componentes F y S (del inglés "*slow* y *fast*" refiriéndose a la velocidad de elución en columna de intercambio iónico) (24). Esta toxina presenta propiedades tóxicas para los leucocitos (24, 25, 26) e induce la liberación del contenido de los granulos de polimorfonucleares (PMN) y otros mediadores inflamatorios (26) y ha sido asociada a la severidad de la patología.

Otros factores de virulencia son las enterotoxinas K y Q, pertenecientes a la familia de los superantígenos pirógenos, que se encuentran codificadas por los genes *sek* y *seq* respectivamente. (27). Estas enterotoxinas (24) provocan

activación policlonal de linfocitos T con sobreproducción de IFN- γ que a su vez activa a los macrófagos favoreciendo la liberación masiva de citocinas proinflamatorias y produciendo de esta manera un estado de toxicidad sistémica (27).

El paso inicial de la infección es la colonización de los tejidos del hospedero. Esta colonización puede ser producto de la interacción entre proteínas presentes en el epitelio plano estratificado queratinizado de las fosas nasales y moléculas de adhesión del SA (28). A través de un grupo de proteínas denominadas MSCRAMMs (*microbial surface components recognizing adhesive matrix molecules*).

SA puede interactuar con células del endotelio vascular, proteínas de la matriz extracelular y células sanguíneas como plaquetas y eritrocitos, dentro de estas adhesinas se encuentra la proteína que liga colágeno (Cna), implicada en la patogénesis de las infecciones osteoarticulares; la proteína ligadora de fibrinógeno (ClfA y ClfB) que promueve experimentalmente endocarditis y artritis séptica; la proteína ligadora de elastina (EbpS) y la proteína ligadora de fibronectina A y B (FnBPA, FnBPB) que se adhieren a la elastina presente en células del músculo liso, del endotelio vascular, condrocitos y fibroblastos y la proteína A que liga a los eritrocitos en presencia de fibrinógeno (28).

2. JUSTIFICACION

En la actualidad viene cobrando cada vez más importancia la caracterización fenotípica y genotípica de *Staphylococcus aureus* meticilino resistentes (SAMR), no sólo por las implicaciones clínicas de las infecciones hospitalarias y comunitarias por este germen, sino también por la necesidad de racionalizar y optimizar la terapéutica antibacteriana y las medidas que contribuyen a la prevención y mitigación de las mismas.

Los SAMR se han podido clasificar en 8 grupos según el tipo de *Staphylococcal Cassette Chromosome mec* (SCCmec I-VIII). La mayoría de las clonas asociadas a infecciones hospitalarias poseen SCCmec I-III y son resistentes a múltiples fármacos. En contraste, en las cepas comunitarias predominan los SCCmec tipos IV y V y son susceptibles a otras familias de antibacterianos. A nivel latinoamericano son escasos los trabajos de caracterización socio demográfico, clínico y molecular del SAMR en adultos.

Los adelantos tecnológicos y moleculares han permitido avanzar en la caracterización genotípica y fenotípica de SAMR. En este sentido, la identificación y diferenciación de genes de resistencia antibióticos, genes de los factores de virulencia, genes de las moléculas de adhesión y genes accesorios representan el punto de partida para determinar los potenciales patrones de comportamiento clínico. En la actualidad, las tecnologías moleculares de punta no son exclusivas de otras latitudes, sino que también están al alcance de investigadores locales.

En consonancia con lo anterior y dado el desconocimiento del perfil clínico epidemiológico de las infecciones por SAMR en la población adulta del HUS, surge la necesidad de efectuar la caracterización socio demográfica, clínica y molecular de estas cepas con el fin de adelantar estrategias de vigilancia

epidemiológica, diagnóstico clínico temprano y terapéutica antibacteriana dirigida y racional.

El conocimiento del perfil fenotípico y genotípico de las cepas circulantes de SAMR circulantes puede ser el punto de partida para definir políticas locales (comités de infecciones) y nacionales en relación a la vigilancia epidemiológica de las infecciones por este germen y su patrón de resistencia. Asimismo, la disposición de pruebas moleculares rápidas se perfilan como herramienta clínica valiosa a la hora de tomar decisiones tempranas sobre la terapia antibacteriana dirigida.

3. OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GENERAL

Determinar las características socio demográficas y clínicas de pacientes adultos con infección por SAMR, tratados en el Hospital Universitario de Santander en los años 2007 y 2008, teniendo en cuenta el SCC mec de la cepa aislada.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Identificar las características socio demográficas de los pacientes en estudio.
- Clasificar los aislamientos de SAMR según los tipos de SCC mec.
- Establecer el perfil de susceptibilidad a antibióticos.
- Describir el comportamiento clínico-epidemiológico de los pacientes con infecciones por SAMR de acuerdo al tipo de SCCmec.

4. MATERIALES Y MÉTODOS

4.1. TIPO DE ESTUDIO

Se realizó un estudio descriptivo retrospectivo de corte transversal.

4.2 POBLACIÓN

Pacientes adultos que fueron internados en el Hospital Universitario de Santander (HUS) por presentar infecciones locales o sistémicas por SAMR documentadas en aislamientos mono-microbianos de cualquier secreción o tejido corporal, durante el periodo de tiempo comprendido entre enero de 2007 y diciembre de 2008 de los cuales se tenía la cepa de *Staphylococcus aureus* almacenada en el cepario del Grupo de Inmunología y Epidemiología Molecular – GIEM. Estas cepas de pacientes adultos fueron recolectadas paralelamente al desarrollo del proyecto titulado “Infecciones por *Staphylococcus aureus* meticilino resistente en niños en Bucaramanga Colombia”. A continuación se enuncian los criterios de inclusión y exclusión.

Criterios inclusión:

Pacientes adultos* con infección documentada por SAMR.

*Se aclara que por política del Hospital Universitario de Santander para la época de la hospitalización, todos los pacientes mayores de 12 años eran derivados a Medicina Interna por lo que se asumieron como adultos.

Criterios exclusión:

Pacientes con aislamientos polimicrobianos

Pacientes con aislamientos procedentes de muestras obtenidas por frotis de piel o mucosas.

Pacientes historia clínica no disponible, incompleta o en muy mal estado

Con el aval y colaboración del personal de estadística y el acceso al sistema de reporte de laboratorios del HUS, se realizó muestreo por conveniencia a partir de las 226 cepas almacenadas de los años 2007 y 2008. Teniendo en cuenta la posibilidad de consecución de las historias clínicas, el estado de los documentos en físico (para los años 2007 y 2008 no había disponibilidad de HC automatizada) y la presencia de datos clínicos y de laboratorio mínimos para el análisis previsto, se revisaron 65 historias clínicas e incluyeron finalmente para el estudio 41, 17 del 2007 y 24 del 2008. La gran mayoría de las historias clínicas del año 2007 reposaban en lugar distante al archivo de estadística del HUS y sus condiciones eran precarias (en descomposición por la humedad) por lo que no fueron facilitadas. (Figura 1).

Cuando se documentaron dos episodios clínicos de infección por SAMR durante el lapso de tiempo descrito, se tomó para efectos del presente estudio únicamente el primer aislamiento.

4.3 CLASIFICACIÓN DE LA INFECCIÓN POR SAMR

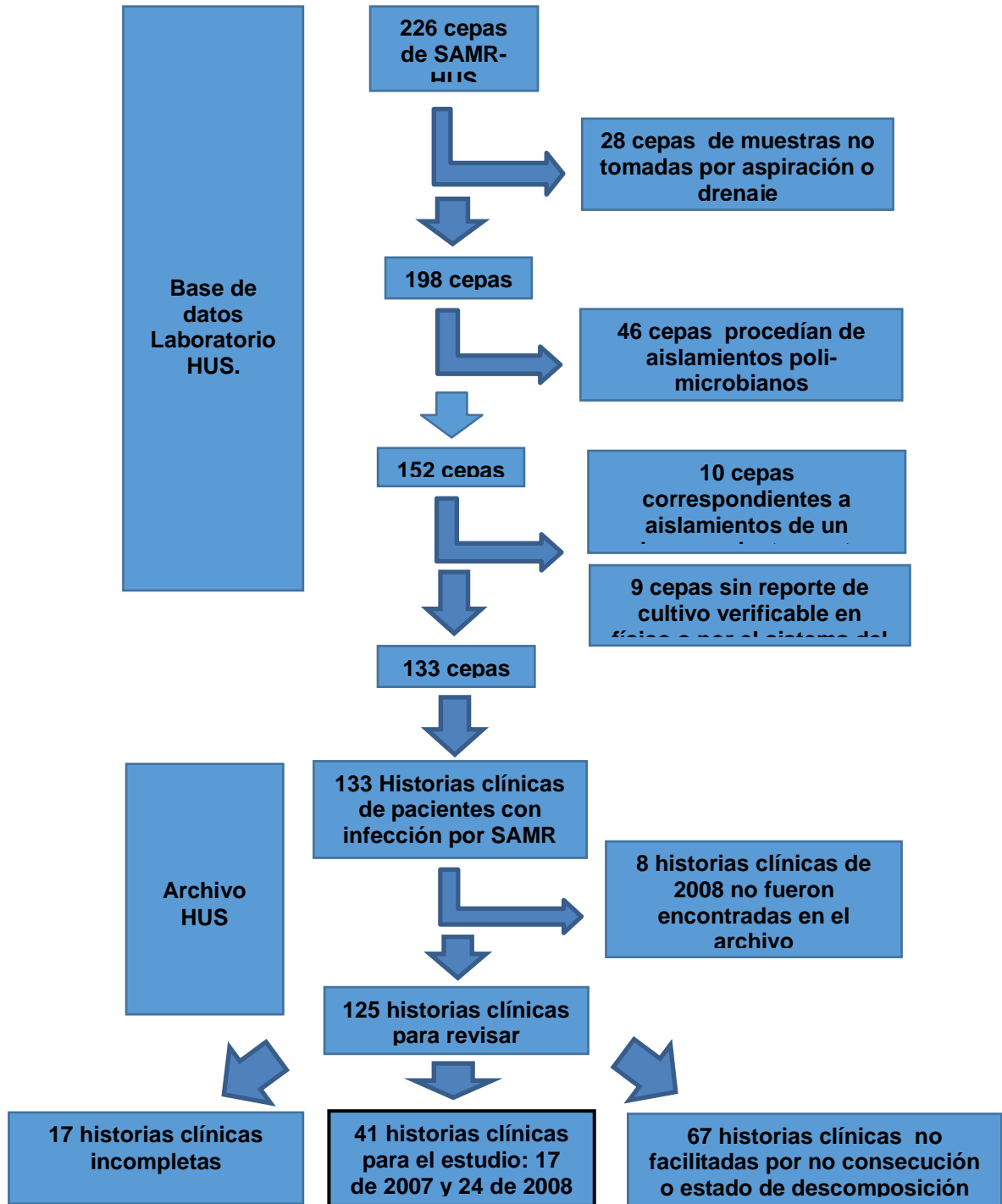
- o **Infección de adquisición nosocomial:** Enfermedad clínica no evidente al ingreso con aislamiento de MRSA después de las primeras 48 horas de hospitalización.

- o **Infección asociada al cuidado de la salud:** enfermedad clínica con aislamiento de SAMR en las primeras 48 horas de hospitalización, sin

internación previa en las últimas 48 horas y con al menos uno de los siguientes factores de riesgo (29, 30):

1. Hospitalización o realización de procedimientos quirúrgicos en los últimos 3 meses.
 2. Intubación orotraqueal por más de 48 horas en los últimos 3 meses.
 3. Administración de antibióticos en los últimos 3 meses.
 4. Enfermedad renal crónica.
 5. Diabetes mellitus.
 6. Infección por VIH/SIDA.
 7. Residencia en los últimos 12 meses en lugar de cuidado o reclusión.
 8. Presencia de fístula arterio-venosa o injerto vascular.
 9. Presencia de catéteres, sondas o dispositivos protésicos.
- **Infección adquirida en la comunidad:** enfermedad clínica con aislamiento de SAMR en las primeras 48 horas de hospitalización, sin internación previa en las últimas 48 horas y sin ninguno de los factores de riesgo mencionados en la anterior definición.

Figura 1. Proceso de selección de las historias clínicas para el estudio



4.4 RECOLECCIÓN DE DATOS

Se recogieron los datos correspondientes a variables epidemiológicas (edad, género, procedencia, servicio de hospitalización), variables clínicas (condición clínica y de laboratorio de ingreso y de evolución hospitalaria, tiempo uso de antibióticos empíricos y específicos), en un formato de recolección construido para tal fin, el cual se diligenció por el investigador principal, dos médicos generales y 2 estudiantes de Medicina, los cuales recibieron instrucción previa. (Anexo A. Definición de variables, Anexo B. Formato de recolección). Para la definición de las infecciones asociadas a SAMR se siguieron los lineamientos del Centro de Control de Enfermedades de Atlanta (CDC) de 2012.

4.5 IDENTIFICACIÓN INICIAL Y MANTENIMIENTO DE LOS AISLAMIENTOS DE SAMR

Se utilizaron los aislamientos de SAMR obtenidos de pacientes que ingresaron al HUS. La identificación de SAMR se determinó en el laboratorio clínico del HUS, utilizando el método automatizado (equipo BD PhoenixTM 100). Los aislamientos se hicieron en medio BHI (*brain-heart infusion*) y se conservaron por criopreservación a -70°C en medio BHI con 20% de glicerol (31)

4.6 EXTRACCIÓN DE ADN BACTERIANO

El ADN bacteriano se aisló de un cultivo masivo por lisis enzimática utilizando lisozima (20mg/ml) y lisostafina (2mg/ml) para el debilitamiento de la pared bacteriana, seguida de una incubación con proteinasa K (20mg/ml). La precipitación de proteínas se hizo utilizando acetato de sodio al 5M y por centrifugación a 14.000 rpm. Finalmente la recuperación del ADN se realizó por precipitación con isopropanol y centrifugación a 14.000 rpm. La concentración y pureza del ADN se determinó por espectrofotometría (260/280nm). Esta fase se

realizó en el Laboratorio Central de Investigaciones de la Facultad de Salud de la UIS.

4.7. IDENTIFICACIÓN DE LAS CEPAS DE SA, ANTIBIOGRAMA Y CLASIFICACIÓN MOLECULAR

La identificación se realizó en el Laboratorio de Microbiología del HUS y el aislamiento, preservación de las cepas y la determinación del perfil de susceptibilidad y la caracterización molecular se realizaron en el Laboratorio de Microbiología de la Escuela de Bacteriología de la Facultad de Salud de la UIS usando las normas del Clínica and Laboratory Standard Institute.

Adicionalmente, se tomó la información del antibiograma reportado en la historia clínica electrónica del HUS que se realizó en el Laboratorio del HUS.

4.7.1. Identificación molecular de SAMR

La identificación y caracterización molecular de las cepas de SAMR fue llevada a cabo por personal del Grupo de Inmunología y Epidemiología Molecular (GIEM) de la UIS.

La confirmación de los aislamientos se realizó mediante la detección por PCR del gen *nuc-A* específico de SA utilizando los iniciadores *nucA-R* 5'- AGC CAA GCC TTG ACG AAC TAA AGC -3' y *nucA-F* 5'- GCG ATTGAT GGT GAT ACG GTT -3' que amplifican un tamaño de 279 pb (32) y la detección del gen *mec-A* con los iniciadores *mA2* 5'- AAC GTT GTA ACC CCA AGA -3' y *IS2* 5'- TGA GGT TAT TCA GAT ATT TCG ATC TC -3' que amplifican un tamaño de 533 pb (33). Esta fase se realizó en el Laboratorio Central de Investigaciones de la Facultad de Salud de la UIS.

4.7.2. Caracterización molecular

Tipificación del SCCmec: El SCCmec se tipificó mediante la amplificación por PCR y detección del tipo de *ccr* y la clase de *mecA*. Los amplificadores se visualizaron mediante electroforesis en gel de agarosa al 2% teñidos con bromuro de etidio.

4.8 ALMACENAMIENTO DE LOS DATOS Y ANÁLISIS ESTADÍSTICO

La información obtenida de los formatos de recolección se incluyó en una base de datos Excell, y se analizó con el software STATA 12.0.

Se realizó la descripción de las variables sociodemográficas y clínicas de los pacientes, reportándose las medidas de tendencia central para las variables continuas; se utilizó media y desviación estándar (DE) cuando la variable presentó distribución normal y cuando no fue normal se reportaron la mediana, el rango (valor mínimo y máximo) y el intervalo intercuartílico (IIC). Las variables categóricas fueron descritas utilizando frecuencias.

Posteriormente, se realizó un análisis bivariado comparando los SAMR con los No SAMR utilizando la prueba exacta de Fisher para las variables categóricas y la prueba de Mann-Whitney para las variables continuas. Se consideró diferencia estadísticamente significativa cuando la p fue menor a 0.05. De igual forma se compararon las variables entre el grupo de SAMR tipo I y el grupo de SAMR no tipificado.

5. ASPECTOS ÉTICOS

De acuerdo con los principios establecidos en la Declaración de Helsinki y en la Resolución 008430 del 4 de Octubre de 1993 esta investigación se clasifica como de riesgo menor del mínimo, dado que es un estudio retrospectivo, donde no se tuvo contacto directo con el paciente, puesto que tomó las variables sociodemográficas y clínicas de la historia clínica en físico y las variables de laboratorio del registro electrónico del laboratorio del HUS. Las cepas utilizadas fueron recolectadas concurrentemente durante el desarrollo del estudio “Infecciones por *Staphylococcus aureus* meticilino resistente en niños en Bucaramanga Colombia” y fueron almacenadas en el cepario del proyecto “Caracterización de cepas de *Staphylococcus aureus* meticilino resistente en el Hospital Universitario de Santander” con código de Colciencias A-181-0001-00995.

El presente trabajo de tesis cumplió con los aspectos éticos:

- Se respetó el principio de no maleficencia, al asegurar la participación de personal con una formación teórica y práctica rigurosa. Adicionalmente, durante el presente estudio no se tomaron muestras, ni se realizaron intervenciones.
- Se aplicó el principio de confidencialidad al incluir los pacientes en la base de datos con una nomenclatura predeterminada de modo que no se permitió la identificación directa de ellos. Así mismo, toda la información generada por este proyecto fue utilizada únicamente por los investigadores de la Facultad de Salud de la Universidad Industrial de Santander, y los formatos de recolección de información, así como la base de datos reposará en los archivos del departamento de Medicina Interna de la UIS.

6. RESULTADOS

6.1 DESCRIPCIÓN DE LA MUESTRA

En este estudio se incluyeron 41 pacientes con infección por SAMR y con historia clínica disponible para la revisión. Según la clasificación genotípica de las cepas de estas obtenidas de estos pacientes, 8 de estos aislamientos fueron negativos para los genes NUCA1 y MEC, por consiguiente no se pueden considerar SAMR. Sin embargo, estos 8 aislamientos fueron reportados por el Laboratorio del HUS como SAMR, lo que correspondería a una sobre-estimación diagnóstica de resistencia a meticilina del 20%.

De los 33 aislamientos de SAMR confirmados por genotipo, 27 (81.8%) presentaron SCC mec tipo I, los restante no pudieron ser tipificados (SCCmec diferentes al I-V).

6.2 DESCRIPCIÓN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS Y FACTORES DE RIESGO DE LOS PACIENTES INCLUIDOS

En cuanto a las características demográficas, se observó que la mediana de edad fue de 35 años, la mayoría fueron hombres, sujetos remitidos y procedentes de fuera del área metropolitana de Bucaramanga (Tabla 2). El servicio donde se realizó la mayor frecuencia de aislamientos fue en Cirugía, seguido por Medicina Interna y Ortopedia.

Cerca de la mitad de los pacientes habían estado hospitalizados o habían tenido una cirugía mayor en los 3 meses previos al aislamiento, siendo el factor de riesgo más frecuente observado. El segundo más frecuente fue la exposición previa a catéter venoso periférico, y el tercero fue la utilización de antibióticos en los 3

meses previos. Los demás dispositivos médicos, como el catéter venoso central, los implantes protésicos, la sonda nasogástrica, entre otros, se utilizaron en menos del 15% de los pacientes (Tabla 2).

La Diabetes Mellitus fue la patología asociada más frecuente (14.6%). Sin embargo, el 12% de los pacientes presentaron como antecedente enfermedad renal crónica y un 5% infección por VIH. No se documentó institucionalización en ninguno de los pacientes (Tabla 4).

Al realizar la comparación de los pacientes en que se aisló SAMR con los 8 que en los que no se confirmó por genotipificación la resistencia a la meticilina, se observó una diferencia estadísticamente significativa en el antecedente de la utilización de catéter venoso periférico al ingreso, siendo más frecuente en el grupo de NO SAMR ($p=0.02$). Adicionalmente, se observó una tendencia con respecto al sexo, aunque ésta no fue significativa, encontrándose una mayor frecuencia de hombres en los pacientes con aislamiento sin resistencia a la meticilina (100% vs 63.6%) (Tabla 3).

Tabla 3. Descripción de las características demográficas y factores de riesgo de los pacientes incluidos en el estudio.

Característica	Total (n=41)	SAMR (n=33)	No SAMR (n=8)	p
Edad años Mediana (rango) IIC	35 (15 – 76) 26-54	34 (15-76) 27- 57	42 (15-65) 21.5 – 52.5	0.79
Sexo Hombres n (%) Mujeres	29 (70.3) 12 (29.7)	21 (63.6) 11 (39.4)	8 (100) 0	0.079
Procedencia Bucaramanga Floridablanca Piedecuesta Girón Otros	12 (29.3) 3 (7.3) 2 (4.9) 4 (9.8) 20 (48.8)	11 (33.3) 1 (3) 2 (6.1) 4 (12.1) 15 (45.5)	1 (12.5) 2 (25) 0 0 5 (62.5)	0.18
Remitido No Sin dato	12 (29.3) 27 (65.9) 2 (4.9)	11 (33.3) 20 (60.6) 2 (6.1)	1 (12.5) 7 (87.5) 0	0.61
Servicio de hospitalización Medicina Interna	8 (19.5)	7 (21.2)	1 (12.5)	0.20

Cirugía general	15 (36.6)	14 (42.4)	1 (12.5)	
Ortopedia	7 (17.1)	4 (12.1)	3 (37.5)	
Quemados	2 (4.9)	1 (3)	1 (12.5)	
Gineco-Obstetricia	2 (4.9)	2 (6.1)	0	
Otros	7 (17.1)	5 (15.1)	2 (25)	
Neurocirugía	0	0	0	
Factores de riesgo				
Hospitalización o cirugía mayor en los últimos 3 meses	21 (51.2)	17 (51.5)	4 (50)	0.29
Intubación OT en los últimos 3 m	6 (14.6)	4 (12.1)	2 (25)	0.06
Antibióticos en los últimos 3 m	17 (41.5)	12 (36.4)	5 (62.5)	0.14
Implantes protésicos ortopédicos	6 (14.6)	4 (12.1)	2 (25)	0.66
Catéter venoso periférico	20 (48.8)	13 (39.4)	7 (87.5)	0.02
Catéter venoso central	2 (4.9)	1 (3)	1 (12.5)	0.36
Catéter venoso de hemodiálisis	1 (2.4)	0	1 (12.5)	0.2
Catéter de diálisis peritoneal	1 (2.4)	1 (3)	0	1
Sonda Nasogástrica	4 (9.8)	2 (6.1)	2 (25)	0.33
Sonda vesical	3 (7.3)	2 (6.1)	1 (12.5)	0.6
Otros dispositivos	1 (2.4)	1 (3)	0	1
Enfermedad renal crónica	5 (12.2)	4 (12.1)	1 (12.5)	
No	33 (80.5)	28 (84.9)	5 (62.5)	0.13
No hay dato	3 (7.3)	1 (3)	2 (25)	
Diabetes Mellitus	6 (14.6)	5 (15.2)	1 (12.5)	
No	31 (75.6)	26 (78.8)	5 (62.5)	0.24
No hay dato	4 (9.8)	2 (6.1)	2 (25)	
VIH/SIDA	2 (4.9)	1 (3)	1 (12.5)	
No	29 (70.7)	24 (72.7)	5 (62.5)	0.46
No hay dato	10 (24.4)	8 (24.4)	2 (25)	
Institucionalización	0	0	0	
No	37 (90.2)	31 (93.9)	6 (75)	0.17
No hay dato	4 (9.8)	2 (6.1)	2 (25)	

n: tamaño de la muestra, p: significancia estadística, IIC: intervalo intercuartílico

6.3 DESCRIPCIÓN DE LAS CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LOS PACIENTES INCLUIDOS

El 46% de las infecciones de los pacientes participantes se clasificaron como intrahospitalarias, el 31.7% como infecciones adquiridas en la comunidad, y las restantes como asociadas al cuidado de la salud (Tabla 4).

En cuanto al origen de la muestra de donde se aisló el patógeno, el sitio más frecuente fue la secreción del tejido blando, seguido por el líquido peritoneal, y en el tercer lugar de frecuencia el hemocultivo periférico y el líquido pleural. No se

observó una diferencia significativa en la muestra de origen entre los SAMR y los NO SAMR (Tabla 4).

Al ingreso cerca de la mitad de los pacientes presentaban un sólo diagnóstico. El 36.6% de éstos cumplían con los criterios de sepsis, el 31.7% presentaban infección en piel y tejidos blandos y el 9.8% neumonía, entre otros (Tabla 5). De los pacientes con sepsis, 26.7% (4/15) tenían foco pulmonar, 13.3% (2/15) foco en piel o fueron secundarias a peritonitis por catéter de CAPD, y 6.7% (1/15) presentaron artritis séptica. Además el 20% de las sepsis eran severas, y sólo se había presentado un caso de choque séptico al ingreso.

Durante la hospitalización se documentaron 2 o más síndromes en la mayoría de los pacientes. Más de la mitad presentaron sepsis, y una tercera parte de estas fueron severas (Tabla 4). El foco más frecuente fue pulmonar (54.2%, 11/24 neumonía y 2/24 empiemas), seguido por piel y tejido blando (16.7%, 4/24), bacteriemia asociada a catéter (12.5%, 3/24), endocarditis, artritis séptica, meningitis y peritonitis por catéter de CAPD (un caso de cada uno). Además se presentaron 5 casos de choque, 3 de los cuales tenían sepsis, y un caso de falla orgánica múltiple que no cumplió con los criterios de sepsis.

El procedimiento más frecuentemente realizado a estos pacientes fue el debridamiento quirúrgico, seguido del curetaje con lavado. El 24.4% requirió manejo en Unidad de Cuidado Intensivo (UCI) y un porcentaje considerable falleció (17%) (Tabla 4).

Tabla 4. Comparación de las características clínicas entre los pacientes con infección por SAMR y NO SAMR.

Característica	Total (n=41)	SAMR (n=33)	No SAMR (n=8)	p
Tipo de infección				
Adquirida en la comunidad	13 (31.7)	10(30.3)	3 (37.5)	0.89
Asociada al cuidado de la salud	9 (22)	8 (24.2)	1 (12.5)	
Nosocmial	19 (46.3)	15 (45.5)	4 (50)	
Origen de la muestra				
Secreciones tracto respiratorio: Lavado broncoalveolar + Secreción traqueobronquial.	5 (12.5)	3 (9.4)	2 (25)	0.582
Hemocultivos: Hemocultivo periférico + hemocultivo central + hemocultivo sin dato	8 (20)	6 (18.8)	2 (25)	
Líquidos provenientes de cavidad: líquidos pleural + liquido peritoneal + liquido articular	10 (25)	9 (28.1)	1 (12.5)	
Secreción de tejido	17 (42.5)	14 (43.8)	3 (37.5)	
Síndromes al ingreso				
Ninguno	8 (19.5)	5 (15.2)	3 (37.5)	0.27
1	20 (48.8)	18 (54.6)	2 (25)	
2	10 (24.4)	7 (21.2)	3 (37.5)	
3	3 (7.3)	3 (9.1)	0	
Sepsis	15 (36.6)	12 (36.4)	3 (37.5)	1
Sepsis severa	3	3	0	
Choque	1 (2.4)	1 (3)	0	1
Artritis séptica	1 (2.4)	0	1 (12.5)	0.36
Bacteriemia asociada a catéter	1 (2.4)	1 (3)	0	1
Infección en piel y tejidos blandos	13 (31.7)	11 (33.3)	2 (25)	1
Neumonía	4 (9.8)	3 (9.1)	1 (12.5)	1
Peritonitis por catéter de CAPD	3 (7.3)	2 (6.6)	1 (12.5)	0.6
Otras peritonitis	1 (2.4)	1 (3)	0	0.39
No hay dato	19 (46.3)	17 (51.5)	2 (25)	
Otros síndromes	7 (17.1)	7 (21.2)	0	0.44
Síndromes durante la hospitalización				
Ninguno	1 (2.4)	1 (3)	0	0.72
1	14 (34.2)	12 (36.4)	2 (25)	
2	17 (41.5)	13 (39.4)	4 (50)	
3	5 (12.2)	3 (9.1)	2 (25)	
4	3 (7.3)	3 (9.1)	0	
5	1 (2.4)	1 (3)	0	
Sepsis	24 (58.5)	19 (57.6)	5 (62.5)	1
No hay dato	1 (2.4)	1 (3.3)	0	
Sepsis severa	7	1	6	
Choque	5 (12.2)	5 (15.2)	0	0.72
No hay dato	2 (4.9)	2 (6.1)	0	
Falla orgánica múltiple	1 (2.4)	1 (3)	0	1
No hay dato	3 (7.3)	3 (9.1)	0	
Artritis séptica	1 (2.4)	0	1 (12.5)	0.36
No hay dato	1 (2.4)	1 (3.3)	0	
Bacteriemia asociada a catéter central	4 (9.8)	3 (9.1)	1 (12.5)	1
Hemodiálisis	1 (2.4)	1 (3)	0	

Continuación Tabla 4.

Empiema	2 (4.9)	1 (3)	1 (12.5)	0.4
No hay dato	26 (63.4)	22 (66.7)	4 (50)	
Endocarditis	1 (2.4)	1 (3)	0	1
No hay dato	1 (2.4)	1 (3)	0	
Infección de tejido blando	13 (31.7)	10 (30.3)	3 (37.5)	1
No hay dato	1 (2.4)	1 (3)	0	
Infección de sitio quirúrgico	1 (2.4)	0	1 (12.5)	0.21
No hay dato	26 (63.4)	22 (66.7)	4 (50)	
Meningitis	1 (2.4)	1 (3)	0	1
No hay dato	1 (2.4)	1 (3)	0	
Neumonía	12 (29.3)	10 (30.3)	2 (25)	1
No hay dato	1 (2.4)	1 (3)	0	
Osteomielitis	1 (2.4)	1 (3)	0	1
No hay dato	1 (2.4)	1 (3)	0	
Peritonitis por catéter de CAPD	1 (2.4)	0	1 (12.5)	0.36
No hay dato	1 (2.4)	1 (3)	0	
Otros	6 (14.6)	6 (18.2)	0	0.32
Otras peritonitis	1 (2.4)	1 (3)	0	0.323
No hay dato	19 (46.3)	17 (51.5)	2 (25)	
Procedimientos invasivos				
Artrotomía y lavado	1 (2.4)	0	1 (12.5)	0.2
Curetaje y lavado	5 (12.2)	3 (9.1)	2 (25)	0.25
Debridamiento quirúrgico	9 (22)	7 (21.2)	2 (25)	1
Drenaje percutáneo de absceso	3 (7.3)	3 (9.9)	0	1
Toracostomía cerrada TAT	4 (9.8)	4 (12.1)	0	0.57
Toracostomía más decorticación	1 (2.4)	1 (3)	0	1
Otros procedimientos	13 (31.7)	11 (33.3)	2 (25)	1
Laparotomía más lavado peritoneal	4 (9.8)	3 (9.1)	1 (12.5)	1
UCI	10 (24.4)	7 (21.2)	3 (37.5)	0.51
No hay dato	1 (2.4)	1 (3)	0	
Muerte	7 (17.1)	6 (18.2)	1 (12.5)	1

n: tamaño de la muestra, p: significancia estadística

6.4 COMPARACIÓN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS Y CLÍNICAS Y DEL TRATAMIENTO DE LOS PACIENTES CON SAMR TIPO I Y CON SAMR NO TIPIFICADO

Aunque en ninguna de las variables evaluadas se observó una diferencia estadísticamente significativa entre los pacientes en los que se aisló SAMR tipo I y los pacientes en los que no se pudo tipificar el aislamiento, se observó una tendencia de frecuencia diferencial entre los grupos en cuanto al tipo de infección y al síndrome diagnosticado durante la hospitalización (Tabla 5).

En el primer caso, el 52% de los pacientes con aislamientos tipo I presentaron infección intrahospitalaria, mientras que el 50% de los pacientes con SAMR no tipificado presentaron infección asociada al cuidado de la salud; y en el segundo caso, se observó mayor frecuencia de sepsis y de neumonía en el grupo con SAMR tipo I (Tabla 5). Adicionalmente se presentaron 6 muertes, todas en el grupo del genotipo I.

Tabla 5. Comparación de las características demográficas y clínicas entre SAMR tipo I y SAMR no tipificado.

Característica	Tipo I (n=27)	No tipificado (n=6)	p
Edad Mediana (IIC)	34 (26-57)	38 (32-68)	0.44
Sexo Hombre n (%)	17 (63)	4 (66.7)	1
Procedencia Zona metropolitana	14 (51.9)	4 (66.7)	0.67
Remitido	17 (63)	3 (50)	0.76
Servicio			
Medicina Interna	6 (22.2)	1 (16.7)	0.85
Cirugía	12 (44.4)	2 (33.3)	
Otros	9 (33.3)	3 (50)	
Muestra			
Hemocultivos	6 (22.2)	0	0.52
Tejido blandos	11 (40.7)	2 (33.3)	
Otros	10 (37)	4 (66.7)	
Tipo de infección			
Adquirida en la comunidad	8 (29.6)	2 (33.3)	0.19
Asociada al cuidado de la salud	5 (18.5)	3 (50)	
Nosocomial	14 (51.9)	1 (16.7)	
Factores de riesgo			
Hospitalización o cirugía mayor últimos 3 m.	14 (51.9)	3 (50)	1
Antibióticos en los últimos 3 meses	9 (34.6)	3 (50)	0.65
Catéter venoso periférico	11 (40.7)	2 (33.3)	1
Otro dispositivo médico invasivo	9 (33.3)	2 (33.3)	1
Comorbilidad	8 (29.6)	1 (16.7)	1
Síndrome al ingreso			
Sepsis	9 (33.3)	3 (50)	0.64
Infección en piel	9 (33.3)	2 (33.3)	1
Otros síndromes	11 (40.7)	2 (33.3)	1
Síndrome hospitalario			
Sepsis	17 (63.9)	2 (33.3)	0.34
Infección en piel	8 (29.7)	2 (33.3)	1
Neumonía	10 (37)	0	0.23
UCI	7 (25.9)	0	0.42
Muerte	6 (22.2)	0	0.56

n: tamaño de la muestra, p: significancia estadística, IIC: intervalo intercuartílico

En cuanto a los exámenes paraclínicos hematológicos, pese a que el 33% fueron remitidos (Tabla 6) sólo en el 14.8% de los pacientes con SAMR tipo I se encontraron disponibles los exámenes de remisión. En estos se observó leucocitosis leve con neutrofilia y sin presencia de célula inmaduras, además de trombocitosis (Tabla 6). Al ingreso al HUS se les solicitó paraclínicos al 81.5% de los pacientes, se observó nuevamente leucocitosis leve con neutrofilia, con Velocidad de sedimentación moderadamente elevada y Proteína C reactiva elevadas. Las pruebas de coagulación así como las transaminasas y las pruebas de función renal tendieron a presentar valores normales, sin embargo algunos pacientes tuvieron valores anormales de éstas. Esta misma tendencia se observó en los laboratorios más cercanos al día de la toma de la muestra para el aislamiento del patógeno (Tabla 6).

Sólo al 55.5% de los pacientes se les tomó cuadro hemático al egreso del HUS, manteniéndose lo observado previamente. Sólo a 2 pacientes se les solicitó PCR uno de los cuales estuvo muy elevada (Tabla 6).

Los pocos datos de laboratorio disponibles de los sujetos con SAMR no tipificado se presentan en la tabla 7. Al comparar el valor máximo de leucocitos registrados desde la remisión hasta el egreso, a pesar del pequeño tamaño de muestra del grupo no tipificado, se observó una diferencia estadísticamente significativa ($p=0.0282$, prueba de Mann-Whitney) con una mayor leucocitosis en este grupo ($n=5$, mediana 24000 ICC17000 - 25900) comparado con el grupo de SAMR tipo I ($n=24$, 12266 ICC 9000 – 17600). El porcentaje de segmentados no fue diferente entre los grupos ($p=0.885$).

Tabla 6. Resultados de laboratorio clínico de los pacientes con SAMR tipo I (n=27).

Laboratorio	Remisión		Ingreso		Toma muestra		Finales	
	n	Medida	n	Medida	n	Medida	n	Medida
Leucocitos Mediana Rango IIC	4	12250 3800-18300 7400-15900	22	10815 4623*	20	9200 3800-35600 7800-13300	15	11127 (6137)*
Segmentados Mediana Rango IIC	4	85 71 – 94 75 – 92.5	22	79 10.7*	20	80 24 – 90 73.5 – 86.5	15	78 (11.7)*
Cayados Mediana Rango IIC	4	0 0-0 0-0	21	0 0-5 0-0	20	0 0 - 5 0-0	15	0 0 – 1 0 – 0
Plaquetas Mediana Rango IIC	2	745300, 924000	14	410400 286002*	6	218500 67000- 1109000 156000- 520000		
VSG mm/hora			3	40, 41, 65	2	40 y 64		
PCR Mediana Rango IIC	1	96	10	96 6-384 24-192	6	60 6 -192 24-96	2	6 y 192
TP Mediana Rango IIC			13	14.3 11.4-23.2 13.5 – 18	10	13.4 (5.5)*		
INR Mediana Rango IIC			15	1.31 1-2.93 1.12–1.59	12	1.24 1.03-1.81 1.14-1.37		
TPT Media (DE)			12	33.7 (7.2)*	10	32.1 (4.8)*		
ASAT Mediana Rango IIC			9	28.8 9.2-56.1 20.5 -34.3	7	18.8 9-218 13.4 – 45.3		
ALAT Mediana Rango IIC			9	23.5 (13.9)*	7	17.8 9 -337 15 – 45.7		
Creatinina Mediana Rango IIC			16	1.1 0.52–6.78 0.78–1.55	11	1.24 0.5 – 3.16 0.9 – 1.7		
BUN Mediana Rango IIC			13	21.5 10.9–105.3 15.3–28.6	8	23.1 12 – 45.2 15.8 – 34.9		

* Media (Desviación estándar). n: tamaño de la muestra, IIC: intervalo intercuartílico

Tabla 7. Resultados de laboratorio clínico de los pacientes con SAMR no tipificado (n=6).

Laboratorios	Remisión		Ingreso		Toma muestra		Finales	
	n	Medida	n	Medida	n	Medida	n	Medida
Leucocitos Mediana Rango IIC	1	24000	3	2900, 12800 y 26900	4	21450 12300-26900 14650-26400	2	6100 y 13500
Segmentados Mediana Rango IIC	1	87	3	65, 84 y 93	4	84.5 69 – 93 73.5 – 92	2	77 y 81
Cayados Mediana Rango IIC			3	0	4	0 0 - 5 0-2.5	2	0
Plaquetas/mm³			2	221000 y 390000	2	244000 y 776000		
VSG mm/hora			1	49	1	53		
PCR Valor			1	768	1	384	1	48
TP Seg			1	12				
INR Valor			2	1.1 y 1.6				
TPT seg			1	26				
Creatinina mg/dL			1	2.1	2	0.69 y 2.1		
BUN mg/100 mL			1	37.9	2	14.4 - 37.9		

n: tamaño de la muestra, IIC: intervalo intercuartílico

6.5 CORRELACIÓN ENTRE EL ANTIBIOGRAMA DEL GRUPO DE INVESTIGACIÓN Y DEL HUS

La sensibilidad a varios antibióticos fue evaluada para algunos aislamientos tanto en el laboratorio del HUS como en el de la Facultad de Salud de la UIS (clindamicina, rifampicina, TMS y vancomicina), y para otros aislamientos sólo en uno de los dos laboratorios, por lo que inicialmente se compararon los resultados. Para la vancomicina se encontró el 100% de concordancia, los 32 cultivos evaluados fueron reportados como sensibles por los dos laboratorios; para la clindamicina se evaluaron 29 cultivos con una concordancia de 93.1% (27), sólo dos cultivos fueron discordantes, 1 en cada lugar fue clasificado como resistente mientras que en el otro lugar fue clasificado como sensible.

En cuanto a la rifampicina sólo 1 de 14 (7.1%) cultivos fue discordante entre los laboratorios, siendo reportado por un laboratorio como sensible y por el otro como resistencia intermedia. De igual forma, para TMS sólo 1 de 32 (3.1%) cultivos fue reportado por un laboratorio como resistente y por el otro como sensible.

Teniendo en cuenta los resultados anteriores, se unificaron los resultados de los antibiogramas para reportar los resultados. Cuando hubo discordancia se tomó el resultado de mayor resistencia.

El 22.2% de los aislamientos de SAMR tipo I fueron sensibles a todos los antibióticos evaluados, pero el 59.3% presentaron algún grado de resistencia a 3 antibióticos (Figura 2); para los SAMR no tipificados se encontró una frecuencia de 33.3 y 50% respectivamente (Figura 3). Finalmente, el 14.3% de los aislamientos NO SAMR fueron sensibles a todos los antibióticos evaluados y el 42.9% fueron resistentes a un antibiótico (Figura 4). A pesar de que se observan diferencias en las frecuencias, estas no son estadísticamente significativas (Prueba exacta de Fisher, $p=0.344$).

Figura 2. Resistencia a antibióticos en los aislamientos de SAMR SCCmec I (n=27).

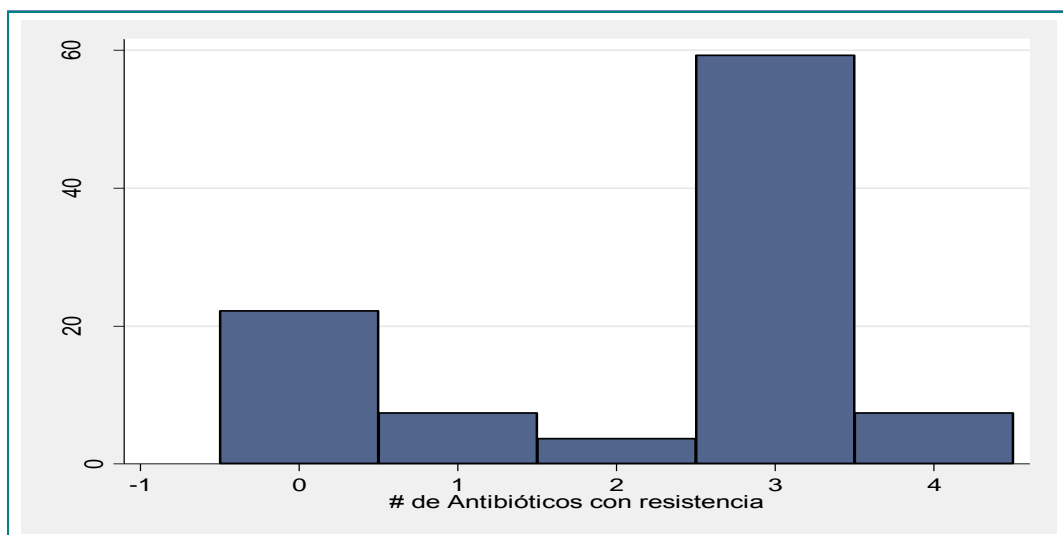


Figura 3. Resistencia a antibióticos en los aislamientos de SAMR no tipificado (n=6).

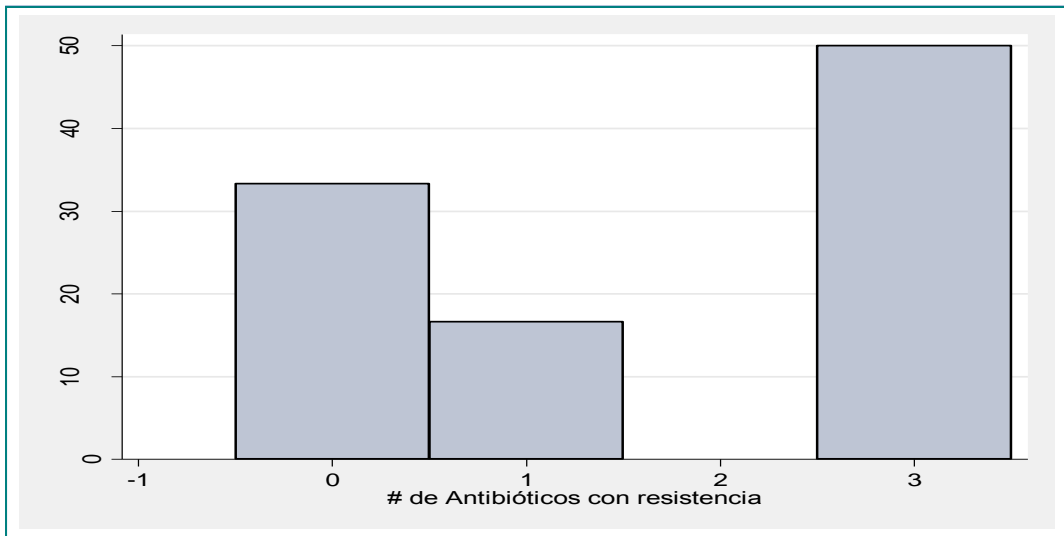
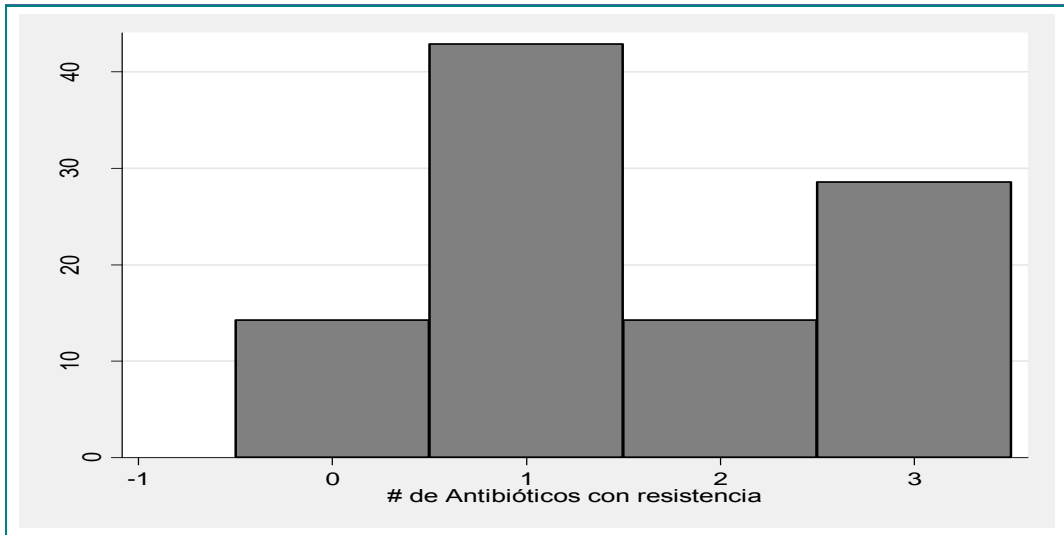


Figura 4. Resistencia a antibióticos en los aislamientos NO SAMR (n=7).



En la Tabla 8 se muestra la sensibilidad de los aislamientos a los 7 antibióticos evaluados. Todos los aislamientos evaluados para vancomicina fueron sensibles, sólo un presentó resistencia a TMS y la mayoría de los aislamientos fueron sensibles a rifampicina. La mayoría de los SAMR tipo I fueron resistentes a eritromicina, sin embargo esto no fue estadísticamente significativo. Con respecto

a la clindamicina también se observó una tendencia diferencial entre los grupos observándose un mayor número de aislamientos sensibles en el grupo de SAMR no tipificado; y más de la mitad de los aislamientos fueron resistentes a ciprofloxacino. Finalmente se observó una diferencia significativa para el patrón de sensibilidad a tetraciclina, teniendo en cuenta sólo los datos de aquellos que se pudieron evaluar, el 91.3% de los SARM tipo I fueron sensibles a tetraciclina, mientras que en el grupo de los SAMR no tipificados fue de 50% y en el grupo de NO SAMR fue de 75% (Tabla 8).

Tabla 8. Sensibilidad de las cepas aisladas a 7 antibióticos.

Antibiótico	SAMR Tipo I (n=27)	SAMR No tipificado (n=6)	NO SAMR (n=8)	<i>p</i>
Vancomicina n (%)				
Sensible	27 (100)	6 (100)	7 (87.5)	0.34
No hay dato			1 (12.5)	
TMP-SMX				
Sensible	26 (96.3)	6 (100)	7 (87.5)	0.57
Resistente	1 (3.7)	0	0	
No hay dato	0	0	1 (12.5)	
Rifampicina				
Sensible	21 (77.8)	4 (66.7)	7 (87.5)	0.41
Intermedia	0	1 (16.7)	0	
Resistencia	3 (11.1)	0	0	
No hay dato	3 (11.1)	1 (16.7)	1 (12.5)	
Eritromicina				
Sensible	5 (18.5)	1 (16.7)	2 (25)	0.21*
Resistente	18 (66.7)	1 (16.7)	2 (25)	
No hay dato	4 (14.8)	4 (66.7)	4 (50)	
Clindamicina				
Sensible	8 (29.6)	4 (66.7)	2 (25)	0.13
Resistente	19(70.4)	2 (33.3)	5 (62.5)	
No hay dato	0	0	1 (12.5)	
Ciprofloxacino				
Sensible	6 (22.2)	3 (50)	1 (12.5)	0.52*
Resistente	17 (63)	3 (50)	3 (37.5)	
No hay dato	4 (14.8)	0	4 (50)	
Tetraciclina				
Sensible	21 (77.8)	3 (50)	3 (37.5)	0.039*
Resistente	2 (7.4)	3 (50)	1 (12.5)	
No hay dato	4 (14.8)	0	4 (50)	

* Debido a la alta frecuencia de aislamientos sin dato, se presenta la *p* de la comparación entre sensible y resistente, y no la *p* global

6.6 TRATAMIENTO ANTIBIÓTICO DE LOS PACIENTES CON INFECCIÓN POR SAMR TIPO I Y SAMR NO TIPIFICADO

En los pacientes con infección por SAMR tipo I, la mayoría de los pacientes fueron tratados con 2 o más antibióticos de forma empírica, mientras para el tratamiento específico en la mayoría de los casos se utilizó un solo antibiótico ($p= 0.296$). En el tratamiento empírico el antibiótico más utilizado fue la oxacilina, seguida de la ceftriaxona y la clindamicina; y en el tratamiento específico el más utilizado fue la vancomicina, en cerca de la mitad de los pacientes, y el TMS en el 22.2% de los pacientes (Tabla 9). Considerando las familias de antibióticos, los betalactámicos (77.8%) y la vancomicina (55.6%) fueron los más utilizados de forma empírica y específica, respectivamente (Figura 5).

De otra parte, en los pacientes con infección por SAMR no tipificado se utilizó en la mayoría de los casos un solo antibiótico tanto de forma empírica como específica, y el antibiótico que se utilizó más frecuentemente fue la clindamicina (Tabla 9). Considerando las familias de los antibióticos los betalactámicos fueron los más utilizados empíricamente; y específicamente la clindamicina y los aminoglicósidos (Figura 6).

Tabla 9. Tratamiento antibiótico empírico y específico de los pacientes con SAMR Tipo I y no tipificado.

SAMR	Tipo I (n=27)		No tipificado (n=6)	
	Empírico	Específico	Empírico	Específico
Tratamiento antibiótico				
Ninguno n (%)	1 (3.7)		0	4 (66.7)
1 antibiótico	9 (33.3)	15 (55.7)	3 (50)	2 (33.3)
2 antibióticos	13 (48.2)	9 (33.3)	2 (33.3)	0
3 antibióticos	4 (14.8)	2 (7.4)	1 (16.7)	0
Amikacina n (%)	4 (14.8)	4 (14.8)	1 (16.7)	1 (16.7)
Días Mediana	8.5	8.5	18	ND
Rango	5-12	5 – 15		
IIC	6.5-10.5	6 - 12.5		
Gentamicina	4 (14.8)		0	
Días	3, 10 y 21			

Ampicilina /Sulbactam Días Mediana Rango IIC	4 (14.8) 7 2-27 4-17.5	3 (11.1) 4, 8, y 13	0	0
Oxacilina Días Mediana Rango IIC	6 (22.2) 6 3 – 8 4 - 8	2 (7.4) 4 y 4	1 (16.7) 3	0
Piperacilina/tazobactam Días Mediana Rango IIC	3 (11.1) 9 y 15	4 (14.8) 12 10 – 14 11-13	0	0
Cefradina Días	1 (3.7) 9	0	1 (16.7) 3	
Cefazolina Días	1 (3.7) 11	0	1 (16.7) 4	1 (2.4) 4
Ceftriaxona Días Mediana Rango IIC	5 (18.5) 8 3-15 3.5-13.5		1 (16.7) ND	
Ciprofloxacina Días Mediana	2 (7.4) 1 y 10	3 (11.1) 4 y 10	1 (16.7) ND	1 (16.7) ND
Claritromicina Días	1 (3.7) 1			
Clindamicina Días Mediana Rango IIC	5 (18.5) 4 1-10 3-6	1 (3.7) 10	2 (33.3) ND	2 (33.3) 20
Doxiciclina Días	1 (3.7) 7	2 (4.9) 7 y 12	0	0
Meropenem Días	2 (7.4) 11 y 14	3 (11.1) 13 y 23	1 (16.7) 6	0
Imipenem Días	1 (3.7) 1	2 (7.4) 1	0	0
TMS Días Mediana Rango IIC	1 (3.7) ND	6 (22.2) 6 3-8 4 – 7	0	1 (16.7) 15
Vancomicina Días Mediana Rango IIC	2 (7.4) 1 y 14	13 (48.2) 12 1-30 10 -14	0	1 (16.7) ND

Continuación Tabla 9.

Metronidazol Días	4 (14.8) 9, 10 y 21		1 (16.7) 18	
Rifampicina Días		0		1 (16.7) 30
Otros tratamientos Días		1 (3.7) 13		

n: tamaño de la muestra, IIC: intervalo intercuartílico

Figura 5. Familias de antibióticos utilizados en los pacientes con SAMR tipo I.

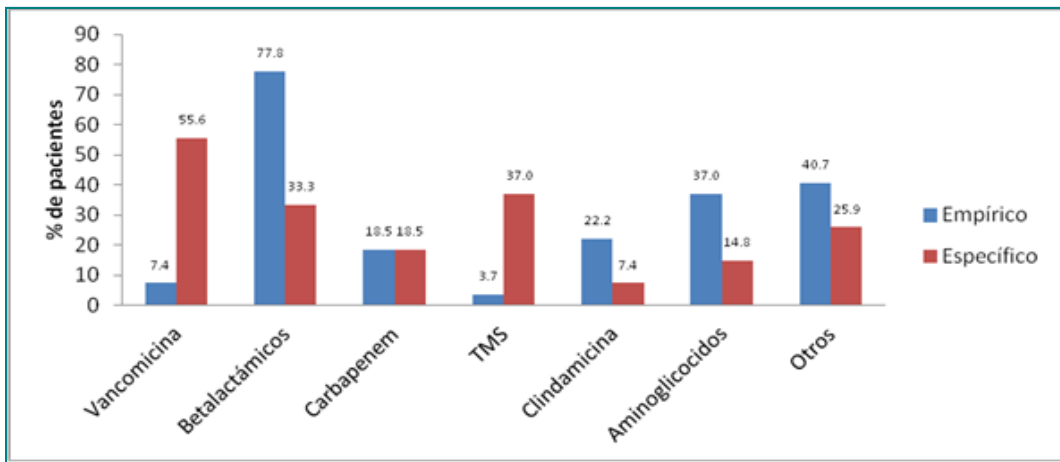
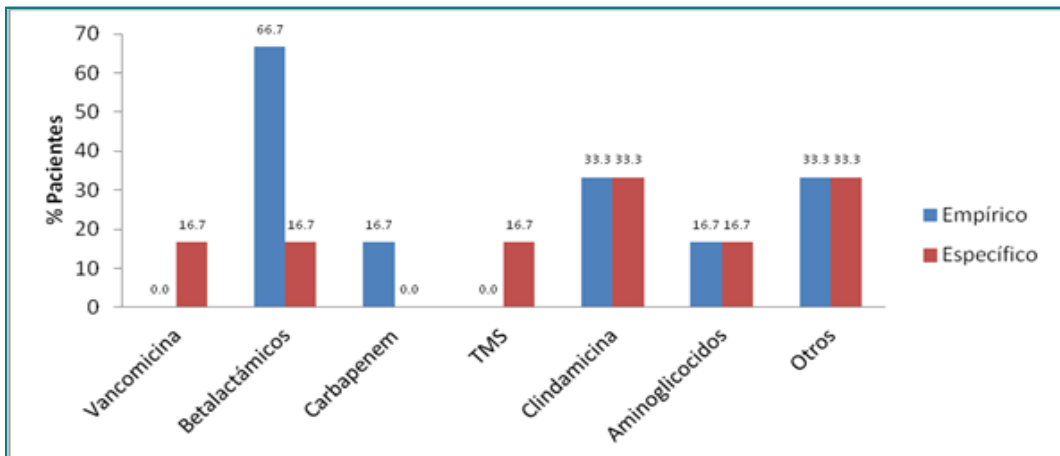


Figura 6. Familias de antibióticos utilizados en los pacientes con SAMR no tipificado.



7. DISCUSION

Las infecciones por SAMR han sido motivo de preocupación desde hace varios años tanto para investigadores como clínicos por su impacto en las tasas morbi-mortalidad y costos en salud. Por tal razón, y gracias a los avances tecnológicos, ha resurgido recientemente el interés por establecer perfiles clínicos y de genotipificación para fortalecer la vigilancia epidemiológica, definir lineamientos de salud pública y orientar una terapéutica antibacteriana dirigida.

En consonancia con lo anterior, se han descrito en la literatura en los últimos 10 años múltiples trabajos donde sobresale la variabilidad global de la prevalencia de la infecciones por SAMR e identifican 2 grandes patrones de acuerdo a la presentación clínica y el casete cromosómico: infecciones hospitalarias (asociada al cuidado hospitalario y nosocomial) y adquiridas en la comunidad.

Atendiendo a la variabilidad global, se resaltan prevalencias de infección cercanas al 1% en Suecia y Noruega y de más del 50% en países como Japón y Estados Unidos (5). En Latinoamérica, por ejemplo, en países como Brasil, se conoce que el SA es el agente responsable del 19% de las infecciones nosocomiales, de las cuales 50-60% son secundarias a SAMR (34). En Argentina se han reportado prevalencias de SAMR del 50% en algunos hospitales (35). En Colombia, la prevalencia de SAMR en hospitales es cercana al 52%, sin embargo, en diferentes localidades se reportan prevalencias de infección variables desde el 42% en Montería a mayores del 60% en el departamento del Valle (7). En Bucaramanga, el trabajo fuente de las cepas tipificadas del estudio actual, reportó que entre los años 2007 y 2009, el 50.4% de los aislamientos de SA de pacientes mayores de 12 años del HUS eran SAMR (8), prevalencia más consistente con las cifras de Latinoamérica que las de otras latitudes.

En cuanto al perfil clínico/genotípico, las infecciones por SAMR se clasifican en hospitalaria (SCCmec I-III) y adquirida en la comunidad (SCCmec IV-V) (17). En este contexto, llama la atención que en el estudio índice a pesar de categorizarse el 46% de las infecciones hospitalarias, el 31.7% infecciones adquiridas en la comunidad, y las restantes como asociadas al cuidado de la salud, el casete cromosómico identificado en todas en las cepas tipificables (27 de 33, I-V) fue SCCmec I, hallazgo consistente con la literatura local y global en el contexto hospitalario (17). Sin embargo, la ausencia de cepas comunitarias (IV y V) y presencia de SCCmec I en infecciones clasificadas como adquiridas en la comunidad deja entrever la reciente línea tenue que separa los casos hospitalarios y adquiridos en la comunidad pues los individuos pueden colonizarse con SAMR en un escenario y manifestar la infección en otro diferente. En un estudio realizado en Boston, de 209 pacientes egresados de la atención hospitalaria que fueron seguidos 18 meses después del alta, se documentó que el 49% de las nuevas infecciones por SAMR comenzó fuera del hospital (36). En otra serie, de 102 pacientes con infecciones por SAMR comunitario, el 29% tenía tipificación molecular consistente con SAMR hospitalario (37).

Adicionalmente, también existe evidencia de infección por SAMR comunitario en el ambiente hospitalario; la suficiente, como para plantear que en algunos países, SAMR comunitario está reemplazando las cepas hospitalarias en centros médicos de alto nivel de complejidad. Por ejemplo, en un estudio poblacional de incidencia y epidemiología molecular de SAMR realizado en San Francisco entre 2004-2005, se evidenció que las cepas comunitarias (USA 300) superaron las cepas hospitalarias en 9 centros médicos (38). Asimismo, en Colombia, en un estudio poblacional prospectivo de epidemiología molecular de SAMR efectuado en 5 hospitales de III nivel de Bogotá, entre 2006 y 2007, Álvarez y colaboradores confirmaron por primera vez la presencia de infección nosocomial por SAMR comunitario (SCCmec IV) (39). En Bucaramanga, en un estudio de identificación clonal de cepas de SAMR en una población pediátrica del HUS de 2007 a 2008

se encontró que el SCC mec más frecuente fue SCCmec IV con 79% (42 aislamientos), seguido por SCCmec tipo I 15% (8 aislamientos) y 3 aislamientos no tipificables. (40). Otro trabajo en la población pediátrica en el HUS entre 2011 y 2013, mostró que en 24 cepas de SAMR, dos casos clasificados como comunitarios tenían SCCmec I y un caso asociado al cuidado de la salud y siete categorizados como nosocomiales tenían SCCmec IV (41) .

Aunque hay evidencia que soporta la no exclusividad de cepas en sus ambientes hospitalario y comunitario como se ha venido reportando en la literatura (SAMR comunitario en el hospitalario y viceversa) y tan solo el 32% de los casos fueron adquiridos en la comunidad, la detección de SCCmec I en todas las cepas estudiadas puede ser atribuible en parte a un sesgo de selección (muestreo por conveniencia) y al tamaño reducido de la muestra.

Por otra parte, hay que resaltar dos hallazgos adicionales, relevantes desde el punto de vista epidemiológico y clínico. Primero, el 20% de las cepas reportadas por el laboratorio del hospital como SAMR no eran *Staphylococcus aureus* dada la ausencia del gen *nucA* característico del germen (especificidad del 100%) (42). Esta cifra representaría la probabilidad de sobre-diagnosticar y tratar como SAMR otros gérmenes gram (+) susceptibles a otro tratamiento antibacteriano diferente a vancomicina, situación que favorecería la presión selectiva y el potencial riesgo de generación de cepas resistentes. Este mismo hallazgo también fue evidenciado para los años 2011 a 2013. En un estudio que comparaba infecciones de *Staphylococcus aureus* metilino sensible (SAMS) y SAMR en niños en el HUS, se encontró que de 49 casos con cultivos positivos para *Staphylococcus aureus*, durante la tipificación molecular del gen *nuc*, sólo 39 cepas (79,59%) de *S. aureus* fueron confirmadas (41).

Una explicación para este sobre-estimación fenotípica del laboratorio del HUS, previamente planteada por Cuadros et al (41), pudiera corresponder a la

presencia de estafilococos que comparten un perfil bioquímico con el *S. aureus* que si bien han sido descritas predominantemente en la medicina veterinaria también fueron responsables de casos aislados de infecciones en humanos. *S. intermedius*, *S. pseudointermedius* y *S. delphini* son fuente de infección en perros, gatos, caballos y aves (43, 44). *S. schleiferi* subespecie *coagulans* se ha aislado en perros (45), *S. lutrae* en nutrias, *S. agnetis* en la leche de bovinos con mastitis (46) y *S. hyicus* en porcino (47).

No sobra añadir en este contexto, la documentación en la literatura de un novedoso gen *mecA* homólogo, el *mecA* LGA 251, perteneciente al *scmec* Tipo XI (*scmec* C), detectado en aislamientos en ganado y humanos en Escocia, Reino Unido y Dinamarca que se comporta fenotípicamente como SAMR y que puede no ser identificado con precisión por los métodos moleculares convencionales (48). Aunque existe evidencia circunstancial de la posibilidad de causar enfermedad clínica, no es claro si la enfermedad causada por SA *mecA* LGA125 es idéntica a la producida por SAMR. Se requieren estudios epidemiológicos y de virulencia formales para esclarecer su perfil clínico y epidemiológico

A pesar de que los sistemas de cultivos automatizados tienen aceptables índices de confiabilidad, poseen limitaciones en su capacidad de tipificación y estabilidad, que de lejos, pueden ser superadas por técnicas de tipificación molecular (49). Desde el punto de vista de la vigilancia epidemiológica y en aras de una terapéutica dirigida se hace necesaria, como en muchas otras latitudes, la implementación de métodos de identificación microbiológica con mayor confiabilidad.

Segundo. De las treinta y tres cepas de SAMR estudiadas, solo veintisiete fueron tipificables (todas SCCmec I), las seis restantes no fueron compatibles con los SCCmec II, III, IV o V, situación que llama la atención pues en la literatura

mundial y local (adultos y niños) sobresalen los SCCmec tipo I y III en el ambiente hospitalario y IV y VI en la comunidad (17). Una explicación para tal hallazgo es la gran adaptabilidad genética y expansión clonal de SAMR soportada por la presencia a la fecha, de once tipos de casete cromosómico diferentes y subtipos en identificación. (50). Igualmente, ante este hallazgo, no se puede desestimar la existencia de sesgo de selección (muestreo por conveniencia) y el tamaño reducido de la muestra como limitación importante en el estudio.

A la fecha, la piedra angular del diagnóstico microbiológico de las infecciones por SAMR es el crecimiento del germen en especímenes clínicos, sin embargo existe notables limitaciones con la estandarización de los métodos fenotípicos, específicamente, en lo relacionado con el tiempo que toman los cultivos convencionales y las pruebas de sensibilidad antimicrobiana. (51). El advenimiento de las pruebas moleculares basadas en la detección de antígenos específicos del SAMR con o sin a identificación el mecA, mejoró notablemente el tiempo y rendimiento diagnóstico so pena de la complejidad metodológica y costos en salud que limitan su disponibilidad generalizada. Se orientan actualmente dos fines específicos: detección rápida del gen mec A en hemocultivos positivos para SA y prevención y control de la infección por SAMR. (52).

En el escenario clínico existe suficiente evidencia de que una terapia empírica inapropiada o retrasada en pacientes con bacteriemia por SAMR se traduce en desenlaces clínicos adversos. (53).

En un estudio se encontró que en la bacteriemia de inicio en el ambiente hospitalario, el retraso en la terapia apropiada fue un marcador independiente de mortalidad asociado a bacteriemia por SA (OR: 3.8 IC 1.3-11), siendo, la infección por SAMR, el principal determinante de la terapia apropiada retrasada. (OR 8.3;

95% CI 2.6–16.8). (54). En España, en un estudio de cohorte multicéntrico, se evidenció, que en pacientes con Sepsis debida a infección asociada al cuidado de la salud por SAMR, la terapia empírica inapropiada fue un predictor independiente de mortalidad (OR:3, IC 1.01-9.0, p: 0.04) (55). Un metanálisis de 2010 de 510 casos de bacteriemia por SAMR, encontró, que la mortalidad a 30 días fue mayor en los pacientes que recibieron terapia inapropiada vs terapia apropiada (49.1% vs 33,3% p < 0.0001) (56)

A pesar de lo anterior, los trabajos reportados en la literatura referentes al uso de pruebas moleculares rápidas para detección de SAMR y orientación oportuna de la terapéutica arrojan resultados contradictorios. Un estudio en un hospital de tercer nivel en Canadá mostró que la detección directa del gen *mecA* a través de PCR en hemocultivos positivos para cocos Gram (+) logro optimizar la terapia antibiótica. Comparado con las pruebas fenotípicas, el rendimiento global de la PCR para detección del gen *mecA* fue del 99% en cuanto a sensibilidad, especificidad, valor predictivo negativo y valor predictivo negativo respectivamente (57). Similares tasas de rendimiento diagnóstico han sido reportadas en un estudio reciente con RT-PCR (Reacción de cadena de la polimerasa en tiempo real) Multiplex para detección de SAMR (sensibilidad 99.2%, especificidad 100%). (58). En contraposición, en otro trabajo que empleó RT-PCR (Reacción de cadena de la polimerasa en tiempo real) para la detección del cassette cromosómico de SAMR en hemocultivos positivos para cocos Gram (+), a pesar de lograr una identificación más temprana del germen, no demostró una reducción significativa en el tiempo de inicio de la terapia antibiótica óptima. (59).

Aunque el impacto clínico y costo efectividad del uso de PCR para la detección del gen *mecA* en hemocultivos positivos para cocos gram (+) no han sido plenamente dilucidados, llama la atención la intención de extrapolar su utilidad diagnóstica en secreciones diferentes a sangre. En un estudio de cohorte prospectivo, de muestreo por conveniencia, en un servicio de urgencias, se realizó Reacción en

cadena de la polimerasa para SAMR (Xpert SAMR/SA) en secreciones purulentas obtenidas por drenaje en tejidos blandos. La especificidad de la PCR para SAMR fue del 93.8% (95 IC 79.2-99.2), hallazgo que hace plausible su uso en este contexto y que facilitaría la terapia antibiótica dirigida (60). En un estudio prospectivo, Huang et al emplearon Reacción en cadena de la polimerasa basada en fluorescencia/multilocus para identificar los genes *nuc* y *mec* en 361 muestras de esputo de pacientes con neumonía asociada al hospital. Los resultados mostraron que con un límite de detección de SAMR de 4×10^3 CFU/mL comparado con el cultivo semi-cuantitativo, se obtienen sensibilidad, especificidad, VPP y VPN de 100%, 89.6%, 75.0%, y 100%, respectivamente. Esta novedosa técnica probó ser rápida, sensible y específica para la detección temprana y directa de SAMR en muestras de secreciones del tracto respiratorio inferior. (61)

En cuanto a las características sociodemográficas, se tomaron como referencia para nuestro estudio los trabajos publicados en la literatura procedente de Estados Unidos, latinoamericana y local (Anexo C) pues existe amplia variabilidad genotípica y de características sociodemográficas en la literatura mundial.

Los hallazgos atribuidos a género, edad, servicio de mayor frecuencia de aislamientos, son consistentes con los descritos por Egea et al. en Argentina (62) (edad promedio 31.3 años, 41.6% mujeres), Bartoloni et al. en Bolivia (63) (edad promedio 31 años,) y Martins et al. en Brasil (64) (M. Interna 34%, Cirugía general 22%), sin embargo, es de aclarar que a diferencia de los aislamientos de los pacientes de nuestro estudio (*scc mec I*), el *scc mec* de los aislamientos de los pacientes comparados eran predominantemente tipo III y IV, dejando entrever la variabilidad genotípica también a nivel regional. En contraposición, Álvarez et al, reportaron en 5 hospitales colombianos, que de 26 pacientes con SAMR-AC, tan solo el 23% eran menores de 40 años y el 50% de los pacientes superaban los 60

años. En su mayoría eran pacientes quirúrgicos (73%), padecían enfermedades crónicas (73%, DM Tipo 2: 12%- ERC 15%) y eran portadores de catéteres (venoso periférico 50%, venoso central 20%, hemodiálisis 15%, urinario 38%). Igualmente, se resalta que a pesar de que este grupo de pacientes difiere respecto del grupo etario y SCC mec (IV), comparten características en lo relacionado a los comorbilidades y factores de riesgo hospitalario para infección por SAMR, al igual que lo reportado por Egea et al. en Argentina (61) y David et al. en Estados Unidos (65).

El antecedente de cirugía mayor en los últimos 3 meses, la exposición a antibióticos en los últimos 3 meses y la presencia de catéter venoso periférico fueron los factores de riesgo más predominantes para infección por SAMR en el trabajo actual. De la misma forma, Álvarez et al (39) identificaron como factores de riesgo más frecuentes para infección hospitalaria, la realización previa de cirugía (73% de los pacientes) y la presencia de catéter venoso periférico (50% de los pacientes). Asimismo, David et al., en estudio de 2004-5, encontraron como factores de riesgo para infección hospitalaria, la hospitalización previa en el último año (41.3% de los pacientes) y cirugía previa en los últimos 6 meses (38.4% de los pacientes). (65)

Al igual que en la literatura nacional y regional, el compromiso de tejidos blandos y la bacteriemia fueron escenarios predominantes para infección por SAMR como lo reportan los trabajos de Portillo et al. (66) (53%/34%), Álvarez et al. (39) (50%/35%), Olarte et al. (67) (55%/11.1%), Acuña et al. (68) (57%/23%), Medina et al. (69) (50%/16%) y David et al. (65) (76.3%/11.1%). Los aislamientos en tracto respiratorio superior y líquidos provenientes de cavidad también mostraron resultados comparables según los hallazgos de Sánchez et al. (70), Medina et al. (69) y Acuña et al. (68)

Los resultados en lo referente a presentación de Sepsis/Sepsis severa, requerimiento de UCI y mortalidad asociada difieren de los descritos a nivel local y regional pues las cifras son significativamente inferiores. El trabajo de Álvarez et al. (39), aunque enfatiza en infección nosocomial por SAMR-AC, muestra que el 23% de los pacientes finalizaron en UCI y la mortalidad asociada a la infección fue del 27%. Asimismo, Egea et al. (61), reporta que el 21.9% de los pacientes con infección por SAMR cumplieron criterios de sepsis severa o choque séptico y, la mortalidad por todas las causas a 30 días fue del 27.9%.

Existe marcada variabilidad en los patrones de susceptibilidad bacteriana en lo que respecta a los aislamientos con scc mec Tipo I en estudios locales/regionales y el estudio de referencia. En el estudio colombiano de Portillo et al. (66), el 31.5% de los aislamientos con scc mec tipo I presentaron co-resistencia a cuatro antimicrobianos, cifra que contrasta con el 75% y 100% de co-resistencia a cuatro antimicrobianos mostrados por García et al. (71) y Olarte et al. (67) respectivamente. Aunque las cifras de co-resistencia a cuatro antimicrobianos divergen y son evidentemente superiores a las halladas existe consistencia con este último trabajo en lo que respecta a la predominancia de resistencia a ciprofloxacina, eritromicina y clindamicina. Sanchez et al. (70) revelan que en cepas de los pacientes hospitalizados (41% scc mec I), había sensibilidad para gentamicina, eritromicina, ciprofloxacina y trimetoprim en todos los casos. Para este último antimicrobiano la correlación de sensibilidad es evidente pues en el estudio actual se reportó un 96% de sensibilidad. Al igual que en nuestro estudio, en ninguno de los trabajos revisados se documentó resistencia a Vancomicina.

Finalmente, en lo que respecta al tratamiento antibacteriano, no hay descripción en los trabajos revisados de los agentes antimicrobianos empleados. No obstante, al comparar con las guías de tratamiento vigentes para SAMR (72) existe consistencia en relación a la preferencia de vancomicina como agente de elección en el tratamiento específico. Sobresale el empleo de trimetoprim sulfa, también

avalado por la literatura, como opción terapéutica local válida pues se reporta una baja tasa de resistencia bacteriana. (3.7%).

En esta misma línea, llama la atención, que el tratamiento empírico más utilizado después de la oxacilina y ceftriaxona fue la clindamicina, agente para el cual se reportó una tasa de resistencia del 70%. En este contexto se trae a colación una vez más, el posible rol de las pruebas moleculares rápidas en lo que respecta al diagnóstico temprano de infección por SAMR y terapéutica dirigida oportuna. Se hacen necesarios más estudios para evaluar el impacto de su uso en la morbi-mortalidad y costos en salud en nuestro medio, pues los resultados mostrados, en la literatura en este escenario aún no son concluyentes.

Finalmente es mandatorio señalar las fortalezas y debilidades del trabajo de investigación.

En cuanto a las fortalezas, cabe resaltar que es el primer estudio a nivel local que muestra el perfil fenotípico y genotípico de las infecciones por SAMR en adultos. Además de identificar los clones de SAMR circulantes, se han confrontado y correlacionado pruebas diagnósticas fenotípicas y genotípicas descubriendo una sobrestimación diagnóstica de infección SAMR de un 20%, consistente con los hallazgos en el escenario pediátrico en la misma institución y para la misma época.

Se recalca también que a pesar de arrojar datos retrospectivos (2007-2008), la mayor parte de los trabajos de referencia nivel local (Infecciones por SAMR en niños en el HUS) e internacional (Estados Unidos y Latinoamérica), aunque heterogéneos en su diseño, fueron efectuados con datos de la misma época, situación que confiere mayor comparabilidad de los datos.

Desde el punto de salud pública el estudio proporciona información valiosa para sentar lineamientos de vigilancia epidemiológica frente a SAMR. Asimismo desde la óptima clínica, se marca la pauta para futuros estudios en cuanto el uso y costo/beneficio de pruebas moleculares rápidas que permitan tomar decisiones terapéuticas más oportunas y acertadas.

Aunque no se había planteado como objetivo del estudio, la comparación de los perfiles de susceptibilidad entre los laboratorios del grupo de investigación y del HUS ha podido develar la adecuada correlación y concordancia en los resultados, hallazgo que soporta la validez de los datos.

Respecto de las limitaciones del trabajo se resaltan la naturaleza retrospectiva/observacional, el muestreo por conveniencia y el número reducido de casos, estos dos últimos, como potenciales facilitadores de sesgo de selección. Sin embargo, a la hora de comparar con trabajos similares en latitudes cercanas, se puede verificar que la calidad observacional y el escaso número de pacientes es un problema compartido.

El marcado deterioro de los documentos, la pobre calidad y falta de datos y la dificultad para la consecución y facilitación de las historias clínicas fueron sin duda factores limitantes para el desarrollo del trabajo.

Se recomienda para futuros trabajos efectuar un seguimiento prospectivo con mayor número de casos y además de caracterizar las infecciones desde el escenario clínico y molecular (incluir identificación de determinantes de virulencia y resistencia bacteriana), confrontar las pruebas fenotípicas y genotípicas (pruebas moleculares rápidas) no solo desde el rendimiento diagnóstico sino también desde la balanza del costo/beneficio y operatividad.

8. CONCLUSIONES

- SAMR goza del potencial para adaptarse genéticamente y expandirse desde el punto de vista clonal (en la actualidad se reconocen 11 SCCmec con sus diferentes subtipos), situación que puede traducirse en escenarios clínico/moleculares heterogéneos. Este trabajo sirve como una evidencia y línea de base que confirma que este fenómeno estaba presente hace 5 años en los aislamientos provenientes de adultos, pues el 18% de las cepas de SAMR tipificadas no portaban SCCmec II, III, IV o V.
- La co-resistencia a otros antibióticos para Gram positivos se da en más de la mitad de los casos de MRSA. Este hallazgo alerta sobre la alta posibilidad de elección de terapia empírica inapropiada con los consecuentes efectos colaterales.
- Las pruebas fenotípicas de identificación de *S. aureus* pueden fallar en uno de cada 5 casos. Este hallazgo aunque ya conocido puede tener implicaciones para identificar fuente de brotes y potenciales factores de riesgo.
- Llama la atención en el contexto local (años 2007 y 2008) tanto en el escenario de adultos como pediátrico, la tasa de sobrestimación diagnóstica de infección por SAMR (20%) por el método fenotípico convencional. No se descartan limitaciones técnicas o circulación de clones de estafilococos descritos predominantemente en la medicina veterinaria.
- A pesar de ser una opción terapéutica reconocida para infecciones por SAMR, hay una alta tasa de resistencia a clindamicina registrada en el HUS para los años 2007-2008. Trimetoprim sulfametoxazol se presenta como un agente alternativo a la Vancomicina en estos aislamientos pero obliga a hacer una vigilancia prospectiva.

- Los datos de este trabajo son un precedente para evaluar la introducción de pruebas moleculares rápidas no sólo en sangre sino en otras secreciones (secreción de tejidos blandos, bronquial) como futuras herramientas para tomar decisiones más oportunas y acertadas desde el punto de vista clínico/terapéutico y de vigilancia epidemiológica. Se requieren más trabajos en este sentido para evaluar su costo/beneficio y operatividad.
- El tamaño de la muestra y la naturaleza retrospectiva limita la capacidad del trabajo para concluir sobre diferencias en los patrones clínicos, sin embargo es una primera aproximación para conocer la situación del problema en la población adulta del HUS.

9. RECOMENDACIONES

- Desde la óptica de la vigilancia epidemiológica es conveniente efectuar estudios prospectivos periódicos en torno al perfil genotípico y comportamiento clínico de las infecciones por SAMR.
- Es deseable que el comité de infecciones pueda implementar una vigilancia estrecha e integral de este germen por ser uno de los mayores causantes de uso de antibióticos en la institución.
- La caracterización genotípica de las cepas de SAMR circulantes contribuiría a la determinación de los perfiles de resistencia, facilitando la elaboración de directrices de abordaje terapéutico empírico local.
- Se requiere efectuar trabajos en nuestro medio entorno al uso de pruebas moleculares rápidas para el diagnóstico SAMR y el potencial efecto en desenlaces como mortalidad, uso de antibióticos y tendencias de sensibilidad-resistencia.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Lowy FD. *Staphylococcus aureus* infections. N Engl J Med 1998; 339:520-32
2. Fridkin SK, Hageman JC, Morrison M, et al. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* disease in three communities. N Engl J Med 2005; 352:753-9
3. Alexander EH, Hudson MC. Factors influencing the internalization of *Staphylococcus aureus* and impacts on the course of infections in humans. Appl Microbiol Biotechnol. 2001;56 (3-4):361-6.
4. Deurenberg RH, Stobberingh EE. The evolution of *Staphylococcus aureus*. Infect Genet Evol. 2008;8(6):747-63.
5. Nübel U, Roumagnac P, Feldkamp M, Song JH, Ko KS, Huang YC, Coombs G, Ip M, Westh H; Frequent emergence and limited geographic dispersal of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. Proc Natl Acad Sci USA. 2008; 105(37): 14130-5.
6. Boucher HW and Corey RG. Epidemiology of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*. CID. 2008; 46:S344-9
7. Londoño JF, Ortiz GM, Gaviria AM. Prevalencia de *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina en personal de la unidad de terapia intensiva de la Clínica Universitaria Bolivariana, Medellín 2004. Infectio 2006; 10(3): 160-166
8. Toscano SM, Corso MA, Machuca MA, Sosa LM, González CI. Prevalence of Methicillin Resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) isolates in a University

Hospital in Bucaramanga, Colombia. 6th World Congress of the World Society for Pediatric Infectious Diseases

9. Rodríguez CA, Vesga O. *Staphylococcus aureus* resistente a vancomicina. *Biomédica* 2005; 25:575-87
10. Novick R, Christie G and Penadés J. The phage-related chromosomal islands of Gram-positive bacteria. *Nature Reviews Microbiology* 2010, 8:541-551.
11. H.Rammelkamp M. Resistances of *Staphylococcus aureus* to the action of penicillin. *Proc Roy Soc Exper Biol Med* 1942; 51:386-9
12. Chambers HF. The changing epidemiology of *Staphylococcus aureus*? *Emerg Infect Dis* 2001; 7:178-82
13. Memmi G, Filipe SR, Pinho MG, Fu Z, Cheung A. *Staphylococcus aureus* PBP4 is essential for beta-lactam resistance in community-acquired methicillin-resistant strains. *Antimicrob Agents Chemother.* 2008;52(11):3955-66
14. Ito T, Okuma K, Ma X, Yuzawa H, Hiramatsu K. Insights on antibiotic resistance of *Staphylococcus aureus* from its whole genome: genomic island SCC. *Drug Resist Updat.* 2003 Feb;6(1):41-52.
15. Zetola N, Francis JS, Nuermberger EL, Bishai WR. Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: an emerging threat. *Lancet* 2005;5:275-286.
16. Stefani, S., Chung, D. R., Lindsay, J. a., Friedrich, A. W., Kearns, A. M., Westh, H., & MacKenzie, F. M. (2012). Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA): Global epidemiology and harmonisation of typing methods.

International Journal of Antimicrobial Agents, 39(4), 273–282.

17. Gotuzzo, E. (2010). La epidemiología de los clones de *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina en América Latina: Implicaciones clínicas. *Rev Chil Infect*, 27(Supl 2), 47–50.
18. Cuny, C., Friedrich, A., Kozytska, S., Layer, F., Nübel, U., Ohlsen, K., Witte, W. (2010). Emergence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) in different animal species. *International Journal of Medical Microbiology*, 300(2-3), 109–117.
19. Deresinski S. Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*: An Evolutionary, Epidemiologic, and Therapeutic Odyssey. *Clinical Infectious Diseases* 2005; 40:562-73
20. Leclercq R. Mechanisms of resistance to macrolides and lincosamides: Nature of the resistance elements and their clinical implications. *Clin Infect Dis*. 2002;34:482-92.
21. Merino-Díaz L, Cantos A, Torres-Sánchez MJ, Aznar-Martín J, Detección de resistencia inducible a clindamicina en aislados cutáneos de *Staphylococcus* spp. por métodos fenotípicos y genotípicos. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2007;25(2):77-81
22. Roberts MC, Sutcliffe J, Courvalin P, Jensen LB, Rood J, Seppala H. Nomenclature for macrolide-lincosamide-streptogramin B resistance determinants. *Antimicrob Agents Chemother*. 1999;43:2823-30.
23. Baba T, Takeuchi F, Kuroda M, Yuzawz H, Aoki K, Oguchi A, Nagai Y, Iwama N, Asano K, Naimi T, Kuroda H, Cui L, Yamamoto K, Hiramatsu H. Genome

and virulence determinants of high virulence community-acquired MRSA. Lancet 2002;359:1819-1827.

24. Dinges MM, Orwin PM, Schlievert PM. Exotoxins of *Staphylococcus aureus*. Clin Microbiol Rev. 2000; 13(1): 16-34.
25. Lina G, Piemont Y, Godail-Gamot F, et al. Involvement of Panton-Valentine leukocidin-producing *Staphylococcus aureus* in primary skin infections and pneumonia. Clin Infect Dis 1999; 29(5): 1128-32.
26. Tseng CW, Kyme P, Low J, Rocha MA, Alsabeh R, Miller LG, et al. *Staphylococcus aureus* Panton-Valentine leukocidin contributes to inflammation and muscle tissue injury. PLoS One. 2009 27;4(7):e6387.
27. Diep B et al. Complete genome sequence of USA300, an epidemic clone of community-acquired methicillin - resistant *Staphylococcus aureus*. The lancet. 2006;367:731-740
28. Peacock S, Moore S₃ Justice A, Kantzanou M₅ Story L, Mackie K, et al. Virulent combinations of adhesin and toxin genes in natural population of *Staphylococcus aureus*. Infect Immun 2002;70:4987-96
29. Morin, C. a, & Hadler, J. L. (2001). Population-based incidence and characteristics of community-onset *Staphylococcus aureus* infections with bacteremia in 4 metropolitan Connecticut areas, 1998. *The Journal of Infectious Diseases*, 184(8), 1029–1034.
30. Klevens R, Morrison MA, Nadle J, et al. (2007) Invasive Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Infections in the United States. JAMA. 2007;298(15):1763-1771. doi:10.1001/jama.298.15.1763

31. Peacock S, Moore S3 Justice A, Kantzanou M5 Story L, Mackie K, et al. Virulent combinations of adhesin and toxin genes in natural population of *Staphylococcus aureus*. *Infect immun* 2002;70:4987-96
32. Brakstad O G, Aasbakk K y Maeland J A. Detection de *Staphylococcus aureus* by Polymerase Chain Reaction Amplification of the nuc gen. *Journal of Clinical Microbiology* 1992; 1654-60.
33. Okuma K, Iwakawa K, Turnidge JD et al. Dissemination of new methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* clones in the community. *J Clin Microbiol.* 2002 Nov;40(11):4289-94.
34. Casellas, J. (2006). Resultados de la 7a Encuesta del Comité de Resistencia a Antibacterianos de API. *Revista Panamericana de Infectología*, 8, 48–51.
35. Sola, C., Cortes, P., Saka, H. A., Vindel, A., & Bocco, J. L. (2006). Evolution and molecular characterization of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* epidemic and sporadic clones in Cordoba, Argentina. *Journal of Clinical Microbiology*.
36. Huang, S. S., & Platt, R. (2003). Risk of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection after previous infection or colonization. *Clinical Infectious Diseases*, 36, 281–5.
37. Davis, S. L., Perri, M. B., Donabedian, S. M., Manierski, C., Singh, A., Vager, D., Zervos, M. J. (2007). Epidemiology and outcomes of community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection. *Journal of Clinical Microbiology*, 45(6), 1705–1711.

38. Liu, C., Graber, C. J., Karr, M., Diep, B. A., Basuino, L., Schwartz, B. S., Chambers, H. F. (2008). A population-based study of the incidence and molecular epidemiology of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* disease in San Francisco, 2004-2005. *Clinical Infectious Diseases: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America*, 46, 1637–46.
39. Alvarez, C. A., Yomayusa, N., Leal, A. L., Moreno, J., Mendez-Alvarez, S., Ibañez, M., & Vanegas, N. (2010). Nosocomial infections caused by community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in Colombia. *American Journal of Infection Control*, 38, 315–8.
40. Machuca MA. Identificación molecular de clones de *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina en aislamientos obtenidos de pacientes pediátricos del Hospital Universitario de Santander. Trabajo de grado-Magister en Ciencias Básicas Biomédicas. Bucaramanga: Universidad Industrial de Santander. Facultad de Medicina. Departamento de Ciencias Básicas, 2012. 113 p.
41. Cuadros CA. Estudio comparativo de infecciones por *Staphylococcus aureus* meticilino-sensible y meticilino-resistente en pacientes pediátricos del Hospital Universitario de Santander. Trabajo de grado-Especialización en Pediatría. Bucaramanga: Universidad Industrial de Santander. Facultad de Medicina. Departamento de Pediatría, 2014. 75 p.
42. Brakstad OG, Aasbakk K, Maeland JA. Detección de *Staphylococcus aureus* por amplificación del gen *nuc* a través de reacción en cadena de la polimerasa. *J Clin Microbiol*. 1992;30:1654-60
43. Devriese, L. A., Vancanneyt, M., Baele, M., Vanechoutte, M., De Graef, E., Snauwaert, C., Haesebrouck, F. (2005). *Staphylococcus pseudintermedius* sp. nov., a coagulase-positive species from animals. *International Journal of*

Systematic and Evolutionary Microbiology, 55, 1569–1573.

44. Sasaki, T., Tsubakishita, S., Tanaka, Y., Sakusabe, A., Ohtsuka, M., Hirotaki, S., Hiramatsu, K. (2010). Multiplex-PCR method for species identification of coagulase-positive staphylococci. *Journal of Clinical Microbiology*, 765–769.
45. Igimi, S., Takahashi, E., & Mitsuoka, T. (1990). *Staphylococcus schleiferi* subsp. *coagulans* subsp. nov., isolated from the external auditory meatus of dogs with external ear otitis. *International Journal of Systematic Bacteriology*, 40(4), 409–411.
46. Taponen, S., Supré, K., Piessens, V., van Coillie, E., de Vlieghe, S., & Koort, J. M. K. (2012). *Staphylococcus agnetis* sp. nov., a coagulasevariable species from bovine subclinical and mild clinical mastitis. *International Journal of Systematic and Evolutionary Microbiology*, 62, 61–65.
47. Fudaba, Y., Nishifuji, K., Andresen, L. O., Yamaguchi, T., Komatsuzawa, H., Amagai, M., & Sugai, M. (2005). *Staphylococcus hyicus* exfoliative toxins selectively digest porcine desmoglein 1. *Microbial Pathogenesis*, 171–176.
48. García-Álvarez, L., Holden, M. T. G., Lindsay, H., Webb, C. R., Brown, D. F. J., Curran, M. D., Holmes, M. A. (2011). Meticillin-resistant *Staphylococcus aureus* with a novel *mecA* homologue in human and bovine populations in the UK and Denmark: A descriptive study. *The Lancet Infectious Diseases*, 11, 595–603.
49. Williamson, D. A., Heffernan, H., & Nimmo, G. (2015). Contemporary genomic approaches in the diagnosis and typing of *Staphylococcus aureus*. *Pathology*, 47(3), 270–275.

50. Stefani, S., Chung, D. R., Lindsay, J. a., Friedrich, A. W., Kearns, A. M., Westh, H., & MacKenzie, F. M. (2012). Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA): Global epidemiology and harmonisation of typing methods. *International Journal of Antimicrobial Agents*, 39(4), 273–282.
51. Alipour, F., Ahmadi, M., & Javadi, S. (2014). Evaluation of different methods to detect methicillin resistance in *Staphylococcus aureus* (MRSA). *Journal of Infection and Public Health*, 7, 186–191.
52. Williamson, D. A., Heffernan, H., & Nimmo, G. (2015). Contemporary genomic approaches in the diagnosis and typing of *Staphylococcus aureus*. *Pathology*, 47(3), 270–275.
53. Van Hal, S. J., Jensen, S. O., Vaska, V. L., Espedido, B. A., Paterson, D. L., & Gosbell, I. B. (2012). Predictors of mortality in *staphylococcus aureus* bacteremia. *Clinical Microbiology Reviews*, 5(2), 362–386.
54. Lodise, T. P., McKinnon, P. S., Swiderski, L., & Rybak, M. J. (2003). Outcomes analysis of delayed antibiotic treatment for hospital-acquired *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Clinical Infectious Diseases*, 36, 1418–23.
55. Rodríguez-Baño, J., Millán, A. B., Domínguez, M. A., Borraz, C., González, M. P., Almirante, B., Pujol, M. (2009). Impact of inappropriate empirical therapy for sepsis due to health care-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Journal of Infection*, 58, 131–137.
56. Paul, M., Kariv, G., Goldberg, E., Raskin, M., Shaked, H., Hazzan, R., ... Leibovici, L. (2010). Importance of appropriate empirical antibiotic therapy for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteraemia. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 65, 2658–2665.

57. Wang, B., Jessamine, P., Desjardins, M., Toye, B., & Ramotar, K. (2013). Direct *mecA* polymerase chain reaction testing of blood culture bottles growing Gram-positive cocci and the clinical potential in optimizing antibiotic therapy for staphylococcal bacteremia. *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease*, 37–41.
58. Wang, H.-Y., Kim, S., Kim, J., Park, S.-D., Uh, Y., & Lee, H. (2014). Multiplex real-time PCR assay for rapid detection of methicillin-resistant staphylococci directly from positive blood cultures. *Journal of Clinical Microbiology*, 52(6), 1911–1920.
59. Frye, A. M., Baker, C. A., Rustvold, D. L., Heath, K. A., Hunt, J., Leggett, J. E., & Oethinger, M. (2012). Clinical impact of a real-time PCR assay for rapid identification of staphylococcal bacteremia. *Journal of Clinical Microbiology*, 127–133.
60. Chamberlain, J. M., Okada, P., Holsti, M., Mahajan, P., Baren, J. M., Brown, K. M., Clemons, T. E. (2014). 2014 Society for Academic Emergency Medicine Abstracts. *Academic eEmergency Medicine* (Vol. 21).
61. Huang, Z.-G., Zheng, X.-Z., Guan, J., Xiao, S.-N., & Zhuo, C. (2015). Direct Detection of Methicillin-Resistant *Staphylococcus Aureus* in Sputum Specimens from Patients with Hospital-Associated Pneumonia Using a Novel Multilocus Pcr Assay. *Pathogens*, 4, 199–209.
62. Egea, A. L., Gagetti, P., Lamberghini, R., Faccione, D., Lucero, C., Vindel, A., Sola, C. (2014). New patterns of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) clones, community-associated MRSA genotypes behave like healthcare-associated MRSA genotypes within hospitals, Argentina.

International Journal of Medical Microbiology, 304, 1086–1099.

63. Bartoloni, A., Riccobono, E., Magnelli, D., Villagran, A. L., Di Maggio, T., Mantella, A., Rossolini, G. M. (2015). Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in hospitalized patients from the Bolivian Chaco. *International Journal of Infectious Diseases*, 30, 156–160.
64. Martins, A., Flávio, D., Riboli, M., Pereira, V. C., De Lourdes, M., & De Souza Da Cunha, R. (2014). Molecular characterization of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolated from a Brazilian university hospital. *Brazi J Infect Dis.*, 1(83), 331–335.
65. David, M. Z., Cadilla, A., Boyle-Vavra, S., & Daum, R. S. (2014). Replacement of HA-MRSA by CA-MRSA infections at an academic medical center in the midwestern United States, 2004-5 to 2008. *PLoS ONE*, 9(4), 1–8.
66. Portillo, B. C., Moreno, J. E., Yomayusa, N., Álvarez, C. A., Cardozo, B. E. C., Pérez, J. A. E., ... Gómez, N. V. (2013). Molecular epidemiology and characterization of virulence genes of community-acquired and hospital-acquired methicillin-resistant *staphylococcus aureus* isolates in Colombia. *International Journal of Infectious Diseases*, 17, e744–e749.
67. Olarte, N. M., Valderrama, I. A., Reyes, K. R., Garzón, M. I., Escobar, J. A., Castro, B. E., & Vanegas, N. (2010). Colonización por *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina en una unidad de cuidados intensivos de adultos de un hospital colombiano: caracterización fenotípica y molecular con detección de un clon de circulación en la comunidad. *Biomédica*, 30, 353–61.
68. Acuña, Saraí del Valle; Sánchez Elia; Abadia, L. (2014). Tipificación de la meticilino resistencia en cepas de *Staphylococcus* spp. *Hospital Universitario*

“Antonio Patricio de Alcalá”, Cumaná, estado Sucre, Venezuela. *Revista de La Sociedad Venezolana de Micorbiología*, 34, 4–9.

69. Medina, G., Egea, A. L., Otth, C., Otth, L., Fernández, H., Bocco, J. L., ... Sola, C. (2013). Molecular epidemiology of hospital-onset methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in Southern Chile. *Eur J Clin Microbiol Dis*, 32, 1533–1540.
70. Sanchez, M., Hernández, O., Velasquez, L. A., Rivas, D., Marín, A., González, L. A., & Duque, C. (2013). Caracterización del gen *mecA* de *Staphylococcus aureus* resistentes a meticilina aislados de tres grupos poblacionales de la ciudad de Medellín. *Infectio*, 17(2), 66–72.
71. García, C., Rijnders, M. I. A., Bruggeman, C., Samalvides, F., Stobberingh, E. E., & Jacobs, J. (2012). Antimicrobial resistance and molecular typing of *Staphylococcus aureus* bloodstream isolates from hospitals in Peru. *Journal of Infection*, 65, 406–411.
72. Liu, C., Bayer, A., Cosgrove, S. E., Daum, R. S., Fridkin, S. K., Gorwitz, R. J., Chambers, H. F. (2011). Clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America for the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in adults and children. *Clinical Infectious Diseases*, 1–38. <http://doi.org/10.1093/cid/ciq146>

BIBLIOGRAFÍA

Acuña, Saraí del Valle; Sánchez Elia; Abadia, L. (2014). Tipificación de la metilino resistencia en cepas de *Staphylococcus* spp. Hospital Universitario “Antonio Patricio de Alcalá”, Cumaná, estado Sucre, Venezuela. *Revista de La Sociedad Venezolana de Micorbiología*, 34, 4–9.

Aiexander EH, Hudson MC. Factors influencing the internalization of *Staphylococcus aureus* and impacts on the course of infections in humans. *Appl Microbiol Biotechnol*. 2001;56 (3-4):361-6.

Alipour, F., Ahmadi, M., & Javadi, S. (2014). Evaluation of different methods to detect methicillin resistance in *Staphylococcus aureus* (MRSA). *Journal of Infection and Public Health*, 7, 186–191.

Alvarez, C. A., Yomayusa, N., Leal, A. L., Moreno, J., Mendez-Alvarez, S., Ibañez, M., & Vanegas, N. (2010). Nosocomial infections caused by community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in Colombia. *American Journal of Infection Control*, 38, 315–8.

Baba T, Takeuchi F, Kuroda M, Yuzawz H, Aoki K, Oguchi A, Nagai Y, Iwama N, Asano K, Naimi T, Kuroda H, Cui L, Yamamoto K, Hiramatsu H. Genome and virulence determinants of high virulence community-acquired MRSA. *Lancet* 2002;359:1819-1827.

Bartoloni, A., Riccobono, E., Magnelli, D., Villagran, A. L., Di Maggio, T., Mantella, A., Rossolini, G. M. (2015). Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in hospitalized patients from the Bolivian Chaco. *International Journal of Infectious Diseases*, 30, 156–160.

Boucher HW and Corey RG. Epidemiology of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*. CID. 2008; 46:S344-9

Brakstad O G, Aasbakk K y Maeland J A. Detection de *Staphylococcus aureus* by Polymerase Chain Reaction Amplification of the nuc gen. Journal of Clinical Microbiology 1992; 1654-60.

Brakstad OG, Aasbakk K, Maeland JA. Detección de *Staphylococcus aureus* por amplificación del gen nuc a través de reacción en cadena de la polimerasa. J Clin Microbiol. 1992;30:1654-60

Casellas, J. (2006). Resultados de la 7a Encuesta del Comité de Resistencia a Antibacterianos de API. *Revista Panamericana de Infectología*, 8, 48–51.

Chamberlain, J. M., Okada, P., Holsti, M., Mahajan, P., Baren, J. M., Brown, K. M., Clemons, T. E. (2014). 2014 Society for Academic Emergency Medicine Abstracts. Academic eEmergency Medicine (Vol. 21).

Chambers HF. The changing epidemiology of *Staphylococcus aureus*? Emerg Infec Dis 2001; 7:178-82

Cuadros CA. Estudio comparativo de infecciones por *Staphylococcus aureus* meticilino-sensible y meticilino-resistente en pacientes pediátricos del Hospital Universitario de Santander. Trabajo de grado-Especialización en Pediatría. Bucaramanga: Universidad Industrial de Santander. Facultad de Medicina. Departamento de Pediatría, 2014. 75 p.

Cuny, C., Friedrich, A., Kozytska, S., Layer, F., Nübel, U., Ohlsen, K., Witte, W. (2010). Emergence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) in

different animal species. *International Journal of Medical Microbiology*, 300(2-3), 109–117.

David, M. Z., Cadilla, A., Boyle-Vavra, S., & Daum, R. S. (2014). Replacement of HA-MRSA by CA-MRSA infections at an academic medical center in the midwestern United States, 2004-5 to 2008. *PLoS ONE*, 9(4), 1–8.

Davis, S. L., Perri, M. B., Donabedian, S. M., Manierski, C., Singh, A., Vager, D., Zervos, M. J. (2007). Epidemiology and outcomes of community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection. *Journal of Clinical Microbiology*, 45(6), 1705–1711.

Deresinski S. Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*: An Evolutionary, Epidemiologic, and Therapeutic Odyssey. *Clinical Infectious Diseases* 2005; 40:562-73

Deurenberg RH, Stobberingh EE. The evolution of *Staphylococcus aureus*. *Infect Genet Evol.* 2008;8(6):747-63.

Devriese, L. A., Vancanneyt, M., Baele, M., Vaneechoutte, M., De Graef, E., Snauwaert, C., Haesebrouck, F. (2005). *Staphylococcus pseudintermedius* sp. nov., a coagulase-positive species from animals. *International Journal of Systematic and Evolutionary Microbiology*, 55, 1569–1573.

Diep B et al. Complete genome sequence of USA300, an epidemic clone of community-acquired methicillin - resistant *Staphylococcus aureus*. *The lancet.* 2006;367:731-740

Dinges MM, Orwin PM, Schlievert PM. Exotoxins of *Staphylococcus aureus*. *Clin Microbiol Rev.* 2000; 13(1): 16-34.

Egea, A. L., Gagetti, P., Lamberghini, R., Faccone, D., Lucero, C., Vindel, A., Sola, C. (2014). New patterns of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) clones, community-associated MRSA genotypes behave like healthcare-associated MRSA genotypes within hospitals, Argentina. *International Journal of Medical Microbiology*, 304, 1086–1099.

Fridkin SK, Hageman JC, Morrison M, et al. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* disease in three communities. *N Engl J Med* 2005; 352:753-9

Frye, A. M., Baker, C. A., Rustvold, D. L., Heath, K. A., Hunt, J., Leggett, J. E., & Oethinger, M. (2012). Clinical impact of a real-time PCR assay for rapid identification of staphylococcal bacteremia. *Journal of Clinical Microbiology*, 127–133.

Fudaba, Y., Nishifuji, K., Andresen, L. O., Yamaguchi, T., Komatsuzawa, H., Amagai, M., & Sugai, M. (2005). *Staphylococcus hyicus* exfoliative toxins selectively digest porcine desmoglein 1. *Microbial Pathogenesis*, 171–176.

García, C., Rijnders, M. I. A., Bruggeman, C., Samalvides, F., Stobberingh, E. E., & Jacobs, J. (2012). Antimicrobial resistance and molecular typing of *Staphylococcus aureus* bloodstream isolates from hospitals in Peru. *Journal of Infection*, 65, 406–411.

García-Álvarez, L., Holden, M. T. G., Lindsay, H., Webb, C. R., Brown, D. F. J., Curran, M. D., Holmes, M. A. (2011). Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* with a novel *mecA* homologue in human and bovine populations in the UK and Denmark: A descriptive study. *The Lancet Infectious Diseases*, 11, 595–603.

Gotuzzo, E. (2010). La epidemiología de los clones de *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina en América Latina: Implicaciones clínicas. *Rev Chil Infect*, 27(Supl 2), 47–50.

H.Rammelkamp M. Resistances of *Staphylococcus aureus* to the action of penicillin. *Proc Roy Soc Exper Biol Med* 1942; 51:386-9

Huang, S. S., & Platt, R. (2003). Risk of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection after previous infection or colonization. *Clinical Infectious Diseases*, 36, 281–5.

Huang, Z.-G., Zheng, X.-Z., Guan, J., Xiao, S.-N., & Zhuo, C. (2015). Direct Detection of Methicillin-Resistant *Staphylococcus Aureus* in Sputum Specimens from Patients with Hospital-Associated Pneumonia Using a Novel Multilocus Pcr Assay. *Pathogens*, 4, 199–209.

Igimi, S., Takahashi, E., & Mitsuoka, T. (1990). *Staphylococcus schleiferi* subsp. *coagulans* subsp. nov., isolated from the external auditory meatus of dogs with external ear otitis. *International Journal of Systematic Bacteriology*, 40(4), 409–411.

Ito T, Okuma K, Ma X, Yuzawa H, Hiramatsu K. Insights on antibiotic resistance of *Staphylococcus aureus* from its whole genome: genomic island SCC. *Drug Resist Updat*. 2003 Feb;6(1):41-52.

Klevens R, Morrison MA, Nadle J, et al. (2007) Invasive Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Infections in the United States. *JAMA*. 2007;298(15):1763-1771. doi:10.1001/jama.298.15.1763

Leclercq R. Mechanisms of resistance to macrolides and lincosamides: Nature of the resistance elements and their clinical implications. *Clin Infec Dis*. 2002;34:482-92.

Lina G, Piemont Y, Godail-Gamot F, et al. Involvement of Panton-Valentine leukocidin-producing *Staphylococcus aureus* in primary skin infections and pneumonía. *Clin Infect Dis* 1999; 29(5): 1128-32.

Liu, C., Bayer, A., Cosgrove, S. E., Daum, R. S., Fridkin, S. K., Gorwitz, R. J., Chambers, H. F. (2011). Clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America for the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in adults and children. *Clinical Infectious Diseases*, 1–38. <http://doi.org/10.1093/cid/ciq146>

Liu, C., Graber, C. J., Karr, M., Diep, B. A., Basuino, L., Schwartz, B. S., Chambers, H. F. (2008). A population-based study of the incidence and molecular epidemiology of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* disease in San Francisco, 2004-2005. *Clinical Infectious Diseases: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America*, 46, 1637–46.

Lodise, T. P., McKinnon, P. S., Swiderski, L., & Rybak, M. J. (2003). Outcomes analysis of delayed antibiotic treatment for hospital-acquired *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Clinical Infectious Diseases*, 36, 1418–23.

Londoño JF, Ortiz GM, Gaviria AM. Prevalencia de *Staphylococcus aureus* resistente a metilina en personal de la unidad de terapia intensiva de la Clínica Universitaria Bolivariana, Medellín 2004. *Infectio* 2006; 10(3): 160-166

Lowy FD. *Staphylococcus aureus* infections. *N Engl J Med* 1998; 339:520-32

Machuca MA. Identificación molecular de clones de *Staphylococcus aureus* resistente a metilina en aislamientos obtenidos de pacientes pediátricos del Hospital Universitario de Santander. Trabajo de grado-Magister en Ciencias

Básicas Biomédicas. Bucaramanga: Universidad Industrial de Santander. Facultad de Medicina. Departamento de Ciencias Básicas, 2012. 113 p.

Martins, A., Flávio, D., Riboli, M., Pereira, V. C., De Lourdes, M., & De Souza Da Cunha, R. (2014). Molecular characterization of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolated from a Brazilian university hospital. *Brazi J Infect Dis.*, 1(83), 331–335.

Medina, G., Egea, A. L., Otth, C., Otth, L., Fernández, H., Bocco, J. L., ... Sola, C. (2013). Molecular epidemiology of hospital-onset methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in Southern Chile. *Eur J Clin Microbiol Dis*, 32, 1533–1540.

Memmi G, Filipe SR, Pinho MG, Fu Z, Cheung A. *Staphylococcus aureus* PBP4 is essential for beta-lactam resistance in community-acquired methicillin-resistant strains. *Antimicrob Agents Chemother.* 2008;52(11):3955-66

Merino-Díaz L, Cantos A, Torres-Sánchez MJ, Aznar-Martín J, Detección de resistencia inducible a clindamicina en aislados cutáneos de *Staphylococcus* spp. por métodos fenotípicos y genotípicos. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2007;25(2):77-81

Morin, C. a, & Hadler, J. L. (2001). Population-based incidence and characteristics of community-onset *Staphylococcus aureus* infections with bacteremia in 4 metropolitan Connecticut areas, 1998. *The Journal of Infectious Diseases*, 184(8), 1029–1034.

Novick R, Christie G and Penadés J. The phage-related chromosomal islands of Gram-positive bacteria. *Nature Reviews Microbiology* 2010, 8:541-551.

Nübel U, Roumagnac P, Feldkamp M, Song JH, Ko KS, Huang YC, Coombs G, Ip M, Westh H; Frequent emergence and limited geographic dispersal of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2008; 105(37): 14130-5.

Okuma K, Iwakawa K, Turnidge JD et al. Dissemination of new methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* clones in the community. *J Clin Microbiol*. 2002 Nov;40(11):4289-94.

Olarte, N. M., Valderrama, I. A., Reyes, K. R., Garzón, M. I., Escobar, J. A., Castro, B. E., & Vanegas, N. (2010). Colonización por *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina en una unidad de cuidados intensivos de adultos de un hospital colombiano: caracterización fenotípica y molecular con detección de un clon de circulación en la comunidad. *Biomédica*, 30, 353–61.

Paul, M., Kariv, G., Goldberg, E., Raskin, M., Shaked, H., Hazzan, R., ... Leibovici, L. (2010). Importance of appropriate empirical antibiotic therapy for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteraemia. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 65, 2658–2665.

Peacock S, Moore S₃ Justice A, Kantzanou M₅ Story L, Mackie K, et al. Virulent combinations of adhesin and toxin genes in natural population of *Staphylococcus aureus*. *Infect Immun* 2002;70:4987-96

Peacock S, Moore S₃ Justice A, Kantzanou M₅ Story L, Mackie K, et al. Virulent combinations of adhesin and toxin genes in natural population of *Staphylococcus aureus*. *Infect Immun* 2002;70:4987-96

Portillo, B. C., Moreno, J. E., Yomayusa, N., Álvarez, C. A., Cardozo, B. E. C., Pérez, J. A. E., ... Gómez, N. V. (2013). Molecular epidemiology and characterization of virulence genes of community-acquired and hospital-acquired methicillin-resistant *staphylococcus aureus* isolates in Colombia. *International*

Journal of Infectious Diseases, 17, e744–e749.

Roberts MC, Sutcliffe J, Courvalin P, Jensen LB, Rood J, Seppala H. Nomenclature for macrolide-lincosamide-streptogramin B resistance determinants. *Antimicrob Agents Chemother.* 1999;43:2823-30.

Rodríguez CA, Vesga O. Staphylococcus aureus resistente a vancomicina. *Biomédica* 2005; 25:575-87

Rodríguez-Baño, J., Millán, A. B., Domínguez, M. A., Borraz, C., González, M. P., Almirante, B., Pujol, M. (2009). Impact of inappropriate empirical therapy for sepsis due to health care-associated methicillin-resistant Staphylococcus aureus. *Journal of Infection*, 58, 131–137.

Sanchez, M., Hernández, O., Velasquez, L. A., Rivas, D., Marín, A., González, L. A., & Duque, C. (2013). Caracterización del gen mecA de Staphylococcus aureus resistentes a meticilina aislados de tres grupos poblacionales de la ciudad de Medellín. *Infectio*, 17(2), 66–72.

Sasaki, T., Tsubakishita, S., Tanaka, Y., Sakusabe, A., Ohtsuka, M., Hirota, S., Hiramatsu, K. (2010). Multiplex-PCR method for species identification of coagulase-positive staphylococci. *Journal of Clinical Microbiology*, 765–769.

Sola, C., Cortes, P., Saka, H. A., Vindel, A., & Bocco, J. L. (2006). Evolution and molecular characterization of methicillin-resistant Staphylococcus aureus epidemic and sporadic clones in Cordoba, Argentina. *Journal of Clinical Microbiology*.

Stefani, S., Chung, D. R., Lindsay, J. a., Friedrich, A. W., Kearns, A. M., Westh, H., & MacKenzie, F. M. (2012). Methicillin-resistant Staphylococcus aureus (MRSA): Global epidemiology and harmonisation of typing methods. *International Journal of*

Antimicrobial Agents, 39(4), 273–282.

Stefani, S., Chung, D. R., Lindsay, J. a., Friedrich, A. W., Kearns, A. M., Westh, H., & MacKenzie, F. M. (2012). Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA): Global epidemiology and harmonisation of typing methods. *International Journal of Antimicrobial Agents*, 39(4), 273–282.

Taponen, S., Supré, K., Piessens, V., van Coillie, E., de Vlieghe, S., & Koort, J. M. K. (2012). *Staphylococcus agnetis* sp. nov., a coagulasevariable species from bovine subclinical and mild clinical mastitis. *International Journal of Systematic and Evolutionary Microbiology*, 62, 61–65.

Toscano SM, Corso MA, Machuca MA, Sosa LM, González CI. Prevalence of Methicillin Resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) isolates in a University Hospital in Bucaramanga, Colombia. 6th World Congress of the World Society for Pediatric Infectious Diseases

Tseng CW, Kyme P, Low J, Rocha MA, Alsabeh R, Miller LG, *et al.* *Staphylococcus aureus* Panton-Valentine leukocidin contributes to inflammation and muscle tissue injury. *PLoS One*. 2009 27;4(7):e6387.

Van Hal, S. J., Jensen, S. O., Vaska, V. L., Espedido, B. A., Paterson, D. L., & Gosbell, I. B. (2012). Predictors of mortality in staphylococcus aureus bacteremia. *Clinical Microbiology Reviews*, 5(2), 362–386.

Wang, B., Jessamine, P., Desjardins, M., Toye, B., & Ramotar, K. (2013). Direct mecA polymerase chain reaction testing of blood culture bottles growing Gram-positive cocci and the clinical potential in optimizing antibiotic therapy for staphylococcal bacteremia. *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease*, 37–41.

Wang, H.-Y., Kim, S., Kim, J., Park, S.-D., Uh, Y., & Lee, H. (2014). Multiplex real-time PCR assay for rapid detection of methicillin-resistant staphylococci directly from positive blood cultures. *Journal of Clinical Microbiology*, 52(6), 1911–1920.

Williamson, D. A., Heffernan, H., & Nimmo, G. (2015). Contemporary genomic approaches in the diagnosis and typing of *Staphylococcus aureus*. *Pathology*, 47(3), 270–275.

Williamson, D. A., Heffernan, H., & Nimmo, G. (2015). Contemporary genomic approaches in the diagnosis and typing of *Staphylococcus aureus*. *Pathology*, 47(3), 270–275.

Zetola N, Francis JS, Nuermberger EL, Bishai WR. Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: an emerging threat. *Lancet* 2005;5:275-286.

ANEXOS

Anexo A- Variables

Definiciones de variables

VARIABLES	DEFINICIÓN	TIPO	ESCALA DE MEDICION	POSIBILIDADES
Edad	Años de vida cumplidos	Cuantitativa	Continua	Número de años de edad
Género	Identificación sobre la sexualidad de los pacientes	Cualitativa	Nominal Dicotómica	Masculino / Femenino
Geográficas	Lugar de procedencia de los pacientes	Cualitativa	Nominal no dicotómica	Diferentes municipios de donde habiten los pacientes
Servicio de Hospitalización	Servicio en el cual permaneció hospitalizado el paciente.	Cualitativa	Nominal no dicotómica	Diferentes servicios de hospitalización del HUS.
Muestra de origen del aislamiento.	Secreciones (obtenidas por drenaje o aspiración), tejidos corporales o dispositivos o prótesis susceptibles de crecimiento bacteriano.	Cualitativa	Nominal no dicotómica.	Sangre Líquido pleural, articular, peritoneal, cefalorraquídeo. Lavado bronco-alveolar. Secreciones traqueo-bronquiales. Biopsia de tejidos Otras secreciones (colecciones) o tejidos. Punta de catéteres o fragmentos de dispositivos protésicos.
Perfil de susceptibilidad microbiana	Antimicrobianos a los que es sensible o resistente la cepa de SAMR aislada.	Cualitativa	Nominal no dicotómica	Sensible/Intermedia/Resistente
Clasificación de la infección por SAMR	Categorización del tipo de infección por SAMR de acuerdo al lugar de	Cualitativa	Nominal no dicotómica	Caso de Infección adquirida en la comunidad Caso de infección asociada al cuidado de la salud.

	adquisición.			Caso de infección de adquisición nosocomial.
Factores de riesgo para infección por SAMR	Condiciones asociadas a infección por SAMR	Cualitativa	Nominal no dicotómica	Presencia de las siguientes condiciones: *Hospitalización o realización de procedimientos quirúrgicos en los últimos 3 meses. *Intubación orotraqueal por más de 48 horas en los últimos 3 meses. *Administración de antibióticos en los últimos 3 meses. *Enfermedad renal crónica *Diabetes mellitus *Infección por VIH/SIDA *Residencia en los últimos 3 meses en lugar de cuidado o reclusión. *Presencia de fístula arterio-venosa o injerto vascular. *Presencia catéteres, sondas o dispositivos protésicos.
Síndromes presentes al ingreso.	Diagnóstico de enfermedad actual consignado en la Historia clínica.	Cualitativa	Nominal no dicotómica	Diferentes Diagnósticos o impresiones registradas en historia clínica de ingreso.
Sepsis, Sepsis severa, Choque séptico, Falla orgánica múltiple.	Presencia de variables hematológicas, bioquímicas e inmunológicas asociada a la infección por SAMR al momento del ingreso o durante la hospitalización.	Cualitativa	Nominal dicotómica	Cumplimiento o no de los criterios de Sepsis, Sepsis severa, Choque séptico, Falla orgánica múltiple.
Terapia antimicrobiana empírica iniciada	Antibióticos utilizados antes de conocer el perfil de susceptibilidad	Cualitativa	Nominal no dicotómica	Penicilinas Penicilina anti-estafilococo Amino – penicilinas Penicilina Antipseudomonas

				Carbapenes Fluroquinolonas Cefalosporina 1ra generación Cefalosporina 2 generación Cefalosporina 3 generación. Cefalosporina 4 generación Aminoglicósidos Macrólidos Tetraciclinas Glycinas – ciclinas Glicopeptidos Clindamicina
Duración de la terapia antimicrobiana empírica	Días de tratamiento antimicrobiano empírico	Cuantitativa	Continua	Número de días tratamiento antimicrobiano empírico por cada agente empleado.
Entidades nosológicas presentes durante la hospitalización.	Diagnostico de enfermedad actual consignado en la Historia clínica.	Cualitativa	Nominal no dicotómica	Diferentes Diagnósticos o impresiones registradas en historia clínica durante la de hospitalización.
Sepsis, Sepsis severa, Choque séptico, Falla orgánica múltiple.	Presencia de variables hematológicas, bioquímicas e inmunológicas asociada a la infección por SAMR durante la hospitalización.	Cualitativa	Nominal dicotómica	Cumplimiento o no de los criterios de Sepsis, Sepsis severa, Choque séptico, Falla orgánica múltiple.
Terapia antimicrobiana específica	Determinación de antibióticos empleados	Cualitativa	Nominal no dicotómica	Diferentes antibacterianos con actividad sobre SAMR
Duración de la terapia antimicrobiana específica.	Días de tratamiento antimicrobiano específico.	Cuantitativa	Continua	Número de días tratamiento antimicrobiano específico.
Otros abordajes terapéuticos	Procedimientos invasivos para el control del	Cualitativa	Nominal	Drenajes, lavados, debridamientos, amputaciones, etc.

	foco infeccioso.			
# de leucocitos	Determinación de glóbulos blancos en el hemograma al ingreso, durante la hospitalización y cerca al último día de tratamiento.	Cuantitativa	Continua	Número de glóbulos blancos en el hemograma
% de segmentados	Determinación de segmentados en el hemograma al ingreso, durante la hospitalización y cerca al último día de tratamiento.	Cuantitativa	Continua	Número de glóbulos blancos en el hemograma
Eritrosedimentación	Determinación de la velocidad de sedimentación globular al ingreso, durante la hospitalización y cerca al último día de tratamiento.	Cuantitativa	Continua	Número de mm registrados en 1 hora
Proteína C reactiva	Determinación de la Proteína C reactiva al ingreso, durante la hospitalización y cerca al último día de tratamiento.	Cuantitativa	Continua	Número de mg/dl de Proteína C reactiva
Recuento de plaquetas	Determinación de número de plaquetas	Cuantitativa	Continua	Número de plaquetas/ milímetro cúbico de sangre
Tiempo de protrombina	Determinación de tiempo de protrombina	Cuantitativa	Continua	Número de segundos que tarda en formarse el coágulo
Tiempo parcial de tromboplastina	Determinación del tiempo parcial de tromboplastina	Cuantitativa	Continua	Número de segundos que tarda en formarse el coágulo
ASAT	Determinación	Cuantitativa	Continua	Número de Unidades

	de Aspartato amino transferasa			Internacionales/Litro
ALAT	Determinación de Alanina amino transferasa	Cuantitativa	Continua	Número de Unidades Internacionales/Litro
Creatinina	Determinación de creatinina	Cuantitativa	Continua	Número de miligramos/decilitro
BUN	Determinación de nitrógeno ureico en sangre	Cuantitativa	Continua	Número de miligramos/decilitro
Estancia en UCI	Requerimiento de UCI durante la infección por SAMR	Cualitativa	Nominal dicotómica	Estancia o no en UCI durante la infección por SAMR.
Condición final	Condición de vida luego de la infección por SAMR.	Cualitativa	Nominal dicotómica	Vivo o muerto.

Anexo B - Formulario de recolección de información

Investigación en *Staphylococcus aureus* meticilino resistente

DATOS DE IDENTIFICACIÓN

HC _____ Fecha de diligenciamiento (dd/mm/aa)
____/____/____

Fecha de nacimiento (dd/mm/aa): ____/____/____ Edad _____ Género: M ___ F

Procedencia _____ Zona U ___ R ___

Ingreso al hospital. Fecha (dd/mm/aa): ____/____/____ Hora _____

Servicio de hospitalización _____

I. AISLAMIENTO Y PERFIL DE SUSCEPTIBILIDAD.

Datos del aislamiento

Fecha de toma de la muestra (dd/mm/aa) ____/____/____

Fecha y hora de primer aislamiento (dd/mm/aa) ____/____/____ Hora _____

Código Cepa lab Clínico: _____ Código Cepa GIEM: _____

Marque con una X el lugar de la toma de muestra o tipo de la muestra

Sangre ____: Muestra periférica ____ Muestra tomada de Catéter Venoso Central ____	Líquido cefalorraquídeo ____ Líquido pleural ____ Líquido pericárdico ____ Líquido peritoneal ____ Líquido articular ____ Lavado bronco alveolar ____ Secreción traqueo-bronquial ____	Biopsia de tejido ____ Localización _____ Punta de catéter ____ Localización _____ Otros secreciones o tejidos ____ Localización _____ ND ____ ND: no hay dato.
Se excluyen las muestras no tomadas por drenaje o aspiración.		

Perfil de Susceptibilidad

Marque con una X los antibióticos a los que es sensible o resistente.

ND: no hay dato.

ANTIBIÓTICO	Sensible	Intermedia	Resistente	ND
Amikacina				
Ciprofloxacina				
Clindamicina				
Eritromicina				
Gentamicina				
Linezolid				
Rifampicina				
Tetraciclina				
Tigeciclina				
Trimetoprim sulfametoxazol				
Vancomicina				

II. DEFINICIÓN DE CASO

<p>1. Defina el caso según los criterios. Marque con una X</p> <p>Caso de infección adquirida en la comunidad ____</p> <p>Enfermedad clínica evidente al ingreso</p> <p>Aislamiento en las primeras 48 horas</p> <p>No hospitalización previa en las primeras 48 horas</p> <p>No factores de riesgo</p>

Caso de infección asociada al cuidado de la salud ____

Enfermedad clínica evidente al ingreso
Aislamiento en las primeras 48 horas
No hospitalización previa en las primeras 48 horas
Presencia de factores de riesgo

Caso de Infección de adquisición nosocomial ____

Enfermedad clínica no evidente al ingreso
Aislamiento de SAMR después de las 48 horas de hospitalización

**2. Identifique los factores de riesgo para infección por SAMR. Marque con una X
ND: no hay dato.**

- Hospitalización o realización de procedimiento quirúrgico en los últimos 3 meses
Si ____ No ____ ND ____
Intubación orotraqueal por más de 48 horas en los últimos 3 meses
Si ____ No ____ ND ____
- Administración de antibióticos en los últimos 3 meses **(No incluye el tratamiento ofrecido en el sitio de remisión)**
Si ____ No ____ ND ____

Presencia de fístula arterio-venosa

Si ____ No ____ ND ____

- Presencia de algunos de los siguientes dispositivos al momento del ingreso:

✓ Válvula de derivación de LCR:

Si ____ No ____ ND ____

Localización: Ventrículo-atrial ____ Ventrículo-peritoneal ____

✓ Dispositivo valvular cardíaco:

Si ____ No ____ ND ____

Tipo: Mecánica ____ Biológica ____ ND ____

✓ Dispositivos protésicos ortopédicos: Si ____ No ____ ND ____

Localización _____

✓ Catéter venoso periférico Si ____ No ____ ND ____

✓ Catéter venoso central Si ____ No ____ ND ____

✓ Catéter de hemodiálisis Si ____ No ____ ND ____

✓ Catéter de diálisis peritoneal Si ____ No ____

✓ Sonda nasointestinal (nasogástrica/nasoyeyunal) Si ____ No ____ ND ____

✓ Sonda vesical Si ____ No ____ ND ____

Otros dispositivos _____

(Incluye prótesis mamarias, biopolímeros, piercing, etc.)

• Enfermedad renal crónica: Si ____ No ____ ND ____

• Diabetes mellitus: Si ____ No ____ ND ____

- VIH Si ____ No ____ ND ____
- Residencia durante los últimos 3 meses en un lugar de cuidado o reclusión:
Si ____ No ____ ND ____
 - (Incluye ancianatos, albergues, bases militares, penitenciarias)

III. CONDICIONES AL INGRESO

1. Síndromes presentes al ingreso

- Sepsis Si ____ No ____ ND ____
- Sepsis severa Si ____ No ____ ND ____
- Choque séptico Si ____ No ____ ND ____
- Falla orgánica múltiple Si ____ No ____ ND ____
- Foco en piel y tejidos blandos Si ____
Localización _____ No ____ ND ____
- Osteomielitis Si ____ Localización _____
No ____ ND ____
- Artritis séptica Si ____ Localización _____
No ____ ND ____
- Neumonía Si ____ Localización _____
No ____ ND ____
- Meningitis Si ____ No ____ ND ____
- Endocarditis Si ____ Localización _____
No ____ ND ____
- Bacteremia asociada al catéter Si ____ Localización del
catéter _____ No ____ ND ____
- Peritonitis asociada catéter de diálisis peritoneal Si ____ No ____ ND

- Infección de sitio quirúrgico Si ____ Localización
_____ No ____ ND ____

- Otras: _____

2. Datos de laboratorio

Laboratorios de ingreso al HUS Fecha: _____
Si ___ No ___ ND ___
Leucocitos: Si ___ No ___ ND _____
No. Leucocitos _____/μL % Segmentados: ___ %Cayados o bandas
VSG: Si ___ No ___ ND _____
___ mm/hora
Proteína C reactiva: Si ___ No ___ ND _____
___ mg/dL
Recuento de plaquetas: Si ___ No ___ ND _____
___ x (10) 9/L
TP: Si ___ No ___ ND _____
___ segundos
TPT: Si ___ No ___ ND _____
___ segundos ND _____
ASAT: Si ___ No ___ ND _____
___ UI/L
ALAT: Si ___ No ___ ND _____
___ UI/L
Creatinina: Si ___ No ___ ND _____
___ mg/dL
BUN: Si ___ No ___ ND _____
___ mg/dL

3. Tratamiento antimicrobiano empírico iniciado

ANTIBIÓTICO	DIAS DE TRATAMIENTO
Amikacina	
Ampicilina/sulbactam	
Cefazolina	
Cefradina	
Ceftriaxona	
Ciprofloxacina	
Claritromicina	
Clindamicina	
Doxiciclina	
Gentamicina	
Imipenem	
Linezolid	
Meropenem	
Oxacilina	
Penicilina cristalina	
Piperacilina/tazobactam	
Rifampicina	
Tigeciclina	
Trimetoprim sulfametoxazol	
Vancomicina	

Otros

V. CONDICIONES Y TRATAMIENTOS DURANTE LA HOSPITALIZACIÓN

1. Entidades nosológicas documentadas

- Sepsis Si ___ No ___ ND _____
- Sepsis severa Si ___ No ___ ND _____
- Choque séptico Si ___ No ___ ND _____
- Falla orgánica múltiple Si ___ No ___ ND _____

- Foco en piel y tejidos blandos Si ___
Localización _____ No ___ ND _____
- Osteomielitis Si ___ Localización _____
No ___ ND _____
- Artritis séptica Si ___ Localización _____
No ___ ND _____
- Neumonía Si ___ Localización _____
No ___ ND _____
- Meningitis Si ___ No ___ ND _____
- Endocarditis Si ___ Localización _____
No ___ ND _____
- Bacteremia asociada al catéter Si ___ Localización del
catéter _____ No ___ ND _____
- Peritonitis asociada catéter de diálisis peritoneal Si ___ No ___ ND

- Infección de sitio quirúrgico Si ___ Localización
_____ No ___ ND _____
- Otras: _____

2. Datos de laboratorio

Laboratorios previos más cercanos al momento de la toma de la muestra para el asilamiento	
Si ___ No ___ ND ___	Fecha: _____
Leucocitos: Si ___ No ___ ND _____	
No. Leucocitos _____/μL % Segmentados: _____ %Cayados o bandas	
VSG: Si ___ No ___ ND _____	
_____ mm/hora	
Proteína C reactiva: Si ___ No ___ ND _____	
_____ mg/dL	

Recuento de plaquetas: Si ___ No ___ ND _____
 ___ x (10) 9/L

TP: Si ___ No ___ ND _____
 ___ segundos

TPT: Si ___ No ___ ND _____
 ___ segundos ND _____

ASAT: Si ___ No ___ ND _____
 ___ UI/L

ALAT: Si ___ No ___ ND _____
 ___ UI/L

Creatinina: Si ___ No ___ ND _____
 ___ mg/dL

BUN: Si ___ No ___ ND _____
 ___ mg/dL

Laboratorios más cercano al último día de tratamiento antibiótico
Fecha: _____

Leucocitos: Si ___ No ___ ND _____
 No. Leucocitos _____/μL % Segmentados: ___ %Cayados o bandas

VSG: Si ___ No ___ ND _____
 ___ mm/hora

Proteína C reactiva: Si ___ No ___ ND _____
 ___ mg/dL

3. Tratamiento antimicrobiano específico

ANTIBIÓTICO	DIAS DE TRATAMIENTO
Amikacina	
Ciprofloxacina	
Clindamicina	
Eritromicina	
Gentamicina	
Linezolid	
Rifampicina	
Tetraciclina	
Tigeciclina	
Trimetoprim sulfametoxazol	
Vancomicina	

Otros _____

4. Otros abordajes terapéuticos (incluye drenajes, debridamiento, lavados quirúrgicos, amputaciones, etc.) Si _____ No _____

Cuales

5. Requerimiento de UCI durante la hospitalización Si ____ No ____ ND

VII. CONDICIÓN FINAL DEL EGRESO

Vivo Muerto ND

Encuestador _____

Anexo C. Caracterización de la colonización/infección por SAMR en adultos hospitalizados en hospitales de Estados Unidos y Latinoamérica

Autor /Año	Origen del estudio/ Año de publicación	No. Aislamientos y Clasificación	Media de Edad (años)	Género (%)	Servicio de procedencia	Fuente o Foco infeccioso	SCCmec				Patrón de susceptibilidad o Co-resistencia R:Resistente	Tto. AB	Mortalidad asociada
							I	II	III	IV			
Portillo et al, Junio de 2006-Diciembre de 2007	Colombia (3 hospitales) 2013	270 86: SAMR-AC 184: SAMR-AH Genes de virulencia	ND	ND	ND	Bacteriemia: 34% ISO: 29.6% Infección de piel o tejidos blandos: 24% Neumonía: 6.4% Otros : 6%	162	10	-	4 (IV) 86 (IVc)	SAMR-AH: Co-resistencia: I, 31.5%: 4 AB II, 60.9%: 5 AB III, 7.6%: 6 AB SAMR-AC: Co-resistencia: 3 AB: 16.2% 4 AB: 3.4% 5 AB: 4.6%	ND	ND
Álvarez et al, Junio de 2006-Diciembre de 2007	Colombia (5 hospitales) 2010	250 66: SAMR-AC 164: SAMR-AH <i>26 pacientes con infección nosocomial por SAMR-AC</i>	SAMR-AC < 40: 23% 40-49: 12% 50-59: 15% >=60%: 50%	F, 48%	ND Finalizaron en UCI: 23%	SAMR-AC Bacteriemia: 35% ISO-OE: 19% ISO-Prof.: 19% Superficial incisional: 12% Otras:15%	ND	ND	ND	26 2: IVa 24: IVc	E: 6 C:4 CI:3 T:14 E,CI: 2 E,T: 1 C,T: 1 G,C,E,T: 1 G,E,T,CI: 1 Co-resistencia: 2 AB:25% 4 AB: 7.7%	ND	27%
Olarte et al,	Colombia	51/182 (705)			UCI Cirugía general: 31.4%	Hisopado nasal al	32	ND	ND	2	R/32: O, G, C, E, CI	ND	ND

Febrero 2007- Febrero 2008	(Bogotá) 2010	34/SCC mec.	15-83 (55)	F, 51%	Remitidos: 23.5%% Observación. Urgencias: 6.3% Cuidado intermedio: 5.9%	ingreso 9/51- Infección: ISO: 55.5% Neumonía 33.3% Bacteriemia 11.1% asociada al catéter				PVL+	R/2: O, E, T		
Sánchez et al, 2010.	Colombia (Medellín) 2013	41 (PCR múltiple)	ND	ND	Ambulatorios VIH (+): 3 Población general: 4 Hospitalizados: 34	Secreciones: 50% Sangre. 25% Orina : 8% Liq. periton:6% Hueso 6% Herida qca: 5%	17	1	-	21	VIH y Población general: S/E, T: 66% S/G, CI: 100% Hosp. : CI: 67% G,E, TMS, C: 100%	ND	ND
Acuña et al, Enero a Julio de 2007	Venezuela 2014	21 (PCR múltiple)	ND	ND	Emergencia Ambulatorios Medicina	Secreción piel y tejidos blandos: 57% Secreción tracto respiratorio: 19% Catéter: 23%	14	-	-	3	ND	ND	ND
Martins et al, 2002- 2006	Brasil 2014	46	ND	ND	Sccmec III: M interna: 34% Otras: 22% Cirugía 20% Urgencias. 17% UCI: 4.8%	Hemocultivos	-	-	41	5	SCC mec III: R/E: 97.6% R/N: 92.6% R/TMS: 95% Co-resistencia 3 AB: 92.7% SCC mec IV:	ND	ND

											80% multisensible R/E: 25%		
Garcia et al, 2008-2009	Perú (7 hospitales) 2012	166 Adultos: 155 Niños: 5 Neonatos: 6	ND	ND	Urgencias: 44% UCI: 72.5% Otros 46%	Hemocultivos	127	9	15	17	Co-resistencia: > 75% SCC mec I-III: G,C,E,CI 70% SCC mec IV: CI,E,C R/TMS: 60% SCC mec I y III.	ND	ND
Egea et al, Noviembre 2009	Argentina (66 hospitales) 2014 Transversal multicéntrico	322 Adultos: 195 < 19 años: 127 SAMR-AC: 114 SAMR-AH: 81	31.3 +/- 24.4 DE	F, 41.6%	ND	ND	64	-	7	Iva:101 IVb:1 IVc:106	SAMR-AC: R/G: 8.2% R/CI: 13.0% R/E: 17.4% SAMR-AH: R/G:38.2% R/CI: 32.4% R/E: 44.1%	ND	A 30 días: Global: 5.5% SAMR-AC: 2% SAMR-AH: 13.1%
Bartoloni et al, Agosto 2012- Agosto 2013	Bolivia (8 hospitales) 2015 Colonización SAMR	280 pacientes tamizados Colonización SA: 41 (14.6%) SAMR: 5 (1.8 %)	31	ND	Maternidad: 93 Medicina general:78 Cirugía: 50 Pediatria: 45 Otros: 14	Hisopado Nasal Hisopado inguinal	-	-	-	IVc:5	Todos los aislamientos fueron sensibles a T, G, C, E, TMS, Cli, Li, Ri. Un aislamiento no susceptible a E y C.	ND	-
Medina et al, Junio 2007- Junio	Chile 2013	303 asilamientos de SA 100 (33%): SAMR	57.5 (0.6-84) 55%: 30-69	F, 41%	ND	Piel y tejidos blandos: 50% Sangre: 16% Tracto resp.: 15%	97	-	-	3	R/C: 99% R/CI:96% R/E: 97% R/G:92%	ND	-

2008						Tracto urin.: 9% Hueso/artic: 4% Otros: 6%					R/Ri: 2%		
Leiva et al, Enero-Diciembre de 2011	Cuba (4 hospitales) 2015	87	22.96 0-17: 55% 18-50: 36% 51-76: 9%	F,34%	ND	Lesión en piel: 57% Herida qca.: 20% Sangre: 6% Secreción bronquial: 5% Otros: 9%	-	-	-	IVa: 75 V: 12	R/E,C:47% R/C,G, E, CI:20% R/G: 14% R/C: 11% R/G,C: 6% R/G,E, CI:2%	ND	ND
David et al, 2008	Estados Unidos 2014	135 SAMR-AC:62.2% SAMR-AH: 37.8%	<18 años: 56 Adultos: 79	F, 50.4%	UCI: 6.7% Urgencias: 39.3% Otros: 32.6% Ambulatorios: 21.5%	Bacteriemia, endocarditis o sepsis: 11.1% Osteomielitis o Artritis séptica: 3% Neumonía: 5.9% Infección de piel y tejidos blandos: 76.3% Infección urinaria: 0.7%	-	27	-	108	R/C: 35.6% R/Cli: 26.7% R/E: 90.4% R/G: 1.5% R/TMS: 2.2% R/Ri: 0.7%	ND	ND

Tto: Tratamiento- F: femenino- - SAMR-AH: SAMR adquirido en el hospital – SAMRAC: SAMR adquirido en la comunidad- RCP: Reacción en cadena de la polimerasa - ND: No hay dato – ISO: Infección de sitio operatorio- OE: Órgano espacio- S: sensible – R: Resistente- C: Ciprofloxacino- Cli: Clindamicina-E: Eritromicina-Ri: Rifampicina-TMS: Trimetropin sulfametoxazol-G: Gentamicina-T: Tetraciclina