

**INFECCIONES POR *STAPHYLOCOCCUS AUREUS* ADQUIRIDAS EN LA  
COMUNIDAD. DIFERENCIACIÓN CLÍNICA SEGÚN SENSIBILIDAD Y  
RESISTENCIA A LA METICILINA EN EL SERVICIO DE INFECTOLOGÍA  
PEDIÁTRICA DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO DE SANTANDER, 2006 –  
2008.**

**DR. MRIO JAVIER FORERO MANZANO**

**DIRECTOR**

**DR. LUÍS MIGUEL SOSA ÁVILA**

**UNIVERSIDAD INDUSTRIAL DE SANTANDER  
ESCUELA DE MEDICINA  
DEPARTAMENTO DE PEDIATRÍA  
BUCARAMANGA  
2009**

**INFECCIONES POR *STAPHYLOCOCCUS AUREUS* ADQUIRIDAS EN LA  
COMUNIDAD. DIFERENCIACIÓN CLÍNICA SEGÚN SENSIBILIDAD Y  
RESISTENCIA A LA METICILINA EN EL SERVICIO DE INFECTOLOGÍA  
PEDIÁTRICA DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO DE SANTANDER, 2006 –  
2008.**

**DR. MRIO JAVIER FORERO MANZANO**

**Trabajo de grado para optar al título de  
ESPECIALISTA EN PEDIATRÍA**

**Director de Tesis**

**DR. LUÍS MIGUEL SOSA ÁVILA  
Médico Pediatra**

**Asesores Epidemiológicos**

**JOSÉ FIDEL LATORRE LATORRE  
Pediatra. Msc Epidemiología.**

**UNIVERSIDAD INDUSTRIAL DE SANTANDER  
ESCUELA DE MEDICINA  
DEPARTAMENTO DE PEDIATRÍA  
BUCARAMANGA  
2009**

## CONTENIDO

	<b>Pág.</b>
<b>INTRODUCCIÓN</b>	<b>9</b>
<b>1. JUSTIFICACIÓN</b>	<b>10</b>
<b>2. OBJETIVOS</b>	<b>12</b>
2.1 OBJETIVOS GENERALES	12
2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	12
<b>3. MARCO TEÓRICO</b>	<b>13</b>
<b>4. METODOLOGÍA</b>	<b>18</b>
4.1 METODOLOGÍA	18
4.1.1 Diseño	18
4.1.2 Población	18
4.1.3 Variables	18
4.1.4 Definición de caso	18
<b>5. ANÁLISIS ESTADÍSTICO</b>	<b>19</b>
5.1 PROCEDIMIENTOS DE RECOLECCIÓN Y PROCESAMIENTO DE LA INFORMACIÓN	19
5.1.1 Recolección de datos sociodemográficos	19
5.1.2 Procedimientos y Recolección de los datos de laboratorio	19
5.1.3 Procesamiento de datos	<b>21</b>
<b>6. COMPONENTE ETICO</b>	<b>22</b>
<b>7. RESULTADOS</b>	<b>23</b>
<b>8. DISCUSIÓN</b>	<b>28</b>
<b>9. CONCLUSIONES</b>	<b>31</b>
<b>10. BIBLIOGRAFÍA</b>	<b>32</b>

## LISTA DE TABLAS

		Pág.
Tabla 1.	Antecedentes e historia previa de pacientes con enfermedad por <i>Staphylococcus aureus</i> en el servicio de infectología pediátrica - HUS 2006 – 2008.	24
Tabla 2.	VARIABLES CLÍNICAS Y DE LABORATORIO DE INGRESO AL SERVICIO DE INFECTOLOGÍA PEDIÁTRICA EN PACIENTES CON ENFERMEDAD POR <i>Staphylococcus aureus</i> , HUS 2006 – 2008.	25

## LISTA DE GRAFICAS

		Pág.
Grafica 1.	Gráfica 1. Flujograma de pacientes atendidos en la Unidad de Infectología pediátrica del Hospital Universitario de Santander por enfermedad por <i>Staphylococcus aureus</i> 2006 – 2008.	23
Grafica 2.	Patologías por <i>Staphylococcus aureus</i> en el servicio de Infectología Pediátrica del Hospital Universitario de Santander 2006 – 2008	26

## RESUMEN

**Título:** Infecciones por *Staphylococcus aureus* adquiridas en la comunidad. Diferenciación clínica según sensibilidad y resistencia a la meticilina en el Servicio de Infectología Pediátrica del Hospital Universitario de Santander, 2006 – 2008.\*

**Autor:** MARIO JAVIER FORERO MANZANO\*\*

**Palabras Claves:** *Staphylococcus aureus*, meticilina sensible, Meticilina resistente.

**Antecedentes:** Las infecciones ocasionadas por el *Staphylococcus aureus* han aumentado en los últimos años. Las manifestaciones clínicas en la población pediátrica son variables. La resistencia a la meticilina en algunos estudios ha mostrado mayor severidad, asociándose a diversos factores propios del hospedero y el huésped.

**Objetivo:** Determinar las características diferenciales de los pacientes con *Staphylococcus aureus* sensible y resistente a la meticilina adquirido en la comunidad atendidos en el servicio de Infectología Pediátrica del Hospital Universitario de Santander (Bucaramanga, Colombia).

**Metodología:** Serie de casos de pacientes atendidos desde Agosto de 2006 hasta Enero de 2008 en quienes se les aisló *Staphylococcus aureus* en hemocultivos o cultivos de secreción.

**Resultados:** De 357 niños atendidos durante este período, en 39 (10.9%) se aisló *Staphylococcus aureus*, 27 (69.2%) de estos últimos con resistencia a la meticilina. 89% de los pacientes se encontraban en estrato socioeconómico bajo. Las infecciones de piel y tejidos blandos ocuparon el primer lugar, seguidos del compromiso osteoarticular para ambos grupos. Entidades como la osteomielitis y el absceso de tejidos blandos se predominaron en el grupo de resistencia a la meticilina.

**Conclusión:** El 69.2% de los *Staphylococcus aureus* en la presente serie presentaron resistencia a la meticilina. El comportamiento clínico de ambas cepas fue similar.

---

\* Trabajo de grado

\*\* Facultad de Salud. Especialización en Pediatría SOSA ÁVILA, Luis Miguel

## SUMMARY

**TITLE:** *Staphylococcus aureus* infections acquired in the community. Differentiation according to clinical sensitivity and resistance to methicillin in the Department of Pediatric Infectious Diseases at the Hospital Universitario de Santander, 2006 - 2008 \*

**AUTHORA:** MARIO JAVIER FORERO MANZANO \*\*

**KEY WORDS:** *Staphylococcus aureus*, methicillin sensitive, methicillin resistant

**Background:** The infections caused by *Staphylococcus aureus* have increased in recent years. The clinical manifestations in the pediatric population are variable. The methicillin resistance in some studies showed greater severity, associated with various factors of the host and guest.

**Objective:** To determine the differential characteristics of patients with *Staphylococcus aureus* sensitive and methicillin-resistant community-acquired treated at the pediatric infectious diseases service of the Santander University Hospital (Bucaramanga, Colombia).

**Methods:** Case series of patients seen from August 2006 until January 2008 who were *Staphylococcus aureus* isolated in blood cultures or secretion.

**Results:** Of 357 children seen during this period, 39 (10.9%) *Staphylococcus aureus* was isolated, 27 (69.2%) of the latter resistant to methicillin. 89% of patients were in low socioeconomic level. Infections of skin and soft tissue ranked first, followed by osteoarticular commitment for both groups. Entities such as osteomyelitis and soft tissue abscesses are frequent in the group of methicillin resistance.

**Conclusion:** The 69.2% of *Staphylococcus aureus* in this series showed resistance to methicillin. The clinical behavior of both strains was similar

---

\* Grade Work

\*\* University Santander's Industrial. Health Faculty of Sciences, Medicine School, SOSA ÁVILA, Luis Miguel

## INTRODUCCIÓN

En los últimos años, las infecciones por *Staphylococcus aureus* han aumentado, algunas con gran mortalidad y discapacidad. Este incremento se ha dado no sólo en el ambiente hospitalario sino también en las infecciones adquiridas en la comunidad (1 - 4).

La incidencia de infección por *Staphylococcus aureus* en niños no se conoce, debido a que el diagnóstico depende de la información del cultivo y el tratamiento empírico usual en las infecciones de piel y tejidos blandos sin la toma de cultivos. Éstas precisamente, constituyen más del 90% de las infecciones causadas por este germen en niños, siendo la celulitis, abscesos y foliculitis las formas clínicas predominantes (5).

La evolución y el pronóstico de la infección por el *Staphylococcus aureus* meticilino sensible (SAMS) y meticilino resistente varía según las series encontradas, hecho que ha obligado a la realización de estudios para determinar los factores que influyen en dicha diferencia, con resultados contradictorios (5 – 10).

En Colombia se informa una prevalencia de 52% de SAMR en ambiente hospitalario (14) y 3.2% en las infecciones de origen comunitario (22). En Uruguay, en 2004 se encontró una prevalencia de 21% en el 85% de las Unidades de Cuidado Intensivo de ese país, en donde uno de cada tres casos era un episodio infeccioso adquirido en la comunidad (13). En nuestra región no se conoce el verdadero impacto de la enfermedad por dicho germen.

## 1. JUSTIFICACIÓN Y PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El *Staphylococcus aureus* ha emergido como un importante factor etiológico reconocido de múltiples enfermedades infecciosas, algunas con alta mortalidad y nivel de discapacidad, más aún desde que se detectó resistencia a la meticilina (oxacilina). Se aprecia un aumento en la frecuencia de su aislamiento no sólo en el ámbito hospitalario, sino como se ha visto en los últimos años en la comunidad, según reportes de estudios como el realizado en el Hospital de Driscoll (Texas, USA) donde se encontró un aumento exponencial en la frecuencia de presentación del SAMR, en 1990 de 2.9%, 11% en 1999, 19% en el 2000 y de 64% en el 2004. (1).

En un estudio realizado en nuestro país en el año de 1994 durante seis años en el servicio de Medicina Interna del Hospital San Vicente de Paul de Medellín (60 casos de sepsis por *Staphylococcus aureus*), se demostró resistencia a la penicilina en el 100% de las cepas analizadas y 10% de resistencia a la oxacilina, de las cuales 3 fueron estafilococemias adquiridas en la comunidad. (2).

El aumento de la resistencia del *Staphylococcus aureus* a la meticilina y el desarrollo por parte del mismo de nuevos mecanismos moleculares de resistencia ha llevado a avances significativos para su detección y al mejoramiento de técnicas de diagnóstico entre las que se citan pruebas de detección y tipificación como electroforesis de proteínas y de enzimas multiloculares; pruebas genéticas entre ellas análisis de plásmidos, DNA cromosómico con endonucleasa de restricción, ribotipos, análisis de la secuencia de nucleótidos, entre otros (3) y de nuevos tratamientos antibióticos, algunos con eficacia comprobada como el linezolid, quinopristin-dalfopristin, daptomicin y otros que se encuentran en estudios de fase II – III como el Telavancin, Ceftobiprole, Oritavancin-dalbavancin, (4) que surgen debido a que en la actualidad no se recomienda iniciar tratamiento antibiótico betalactámico

empírico antiestafilocócico en áreas donde el aislamiento del SAMR es de 10 a 15% o más de los casos que se presentan en la comunidad. (5).

Se han encontrado factores asociados para su adquisición, dentro de los cuales se citan ser diabético, usuario de drogas alucinógenas, trabajador de la salud, pacientes con enfermedades crónicas de la piel, y en algunos casos como ocurre en el adquirido en la comunidad sin facilitador para su contagio, (6) obligando a determinar aquellos factores relacionados en nuestro medio que aún no han sido investigados.

Está claro que la resistencia del *Staphylococcus aureus* a la meticilina no sólo ha aumentado la morbilidad y la mortalidad de los pacientes, sino también los costos hospitalarios en comparación con el meticilino sensible, (7) generando costos anuales en los Estados Unidos que se estiman pueden ser de aproximadamente 6 billones de dólares. (8).

En los primeros seis meses del año 2006 se han presentado en el Servicio de Infectología Pediátrica del Hospital Universitario de Santander doce aislamientos de SAMR, observando un aumento progresivo de aparición a través del tiempo, comprometiendo principalmente a pacientes preescolares y escolares y afectando al sistema osteoarticular y pulmonar principalmente.

Se hace necesario entonces, el conocimiento del comportamiento de dicho microorganismo en nuestro medio, para obtener información de frecuencia, patrones demográficos, clínicos y de laboratorio aplicables al país, de forma que se puedan comparar los datos obtenidos con lo sucedido a nivel mundial y ejecutar las medidas y tratamientos que hasta ahora se han demostrado disminuyen la morbi - mortalidad en los pacientes.

## 2. OBJETIVOS

### 2.1 OBJETIVOS GENERALES

Determinar las características clínicas de los pacientes afectados por el *Staphylococcus aureus*, comparando las cepas sensibles y resistentes a la meticilina que ingresaron al servicio de Infectología Pediátrica del Hospital Universitario de Santander durante un período de 18 meses

### 2.2 OBJETIVOS ESPECIFICOS

- Determinar la proporción de resistencia del *Staphylococcus aureus* a la meticilina en el servicio de Infectología Pediátrica del H.U.S que se presente durante el tiempo de estudio.
- Discriminar las características demográficas (edad, procedencia, estilo de vida, antecedente de enfermedades de piel y tejidos blandos, enfermedades concomitantes, convivientes afectados, estancia hospitalaria reciente) de los pacientes ingresados con enfermedad estafilocócica en el período citado.
- Describir el comportamiento clínico de los pacientes con *Staphylococcus aureus* en variables como entidad nosológica, evolución pre – ingreso, y relación con el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica en los pacientes que se presenten durante el período establecido.
- Establecer el perfil de susceptibilidad del *Staphylococcus aureus* meticilino – resistente.
- Describir las complicaciones desarrolladas por los pacientes afectados por enfermedad estafilocócica en el tiempo establecido.

### 3. MARCO TEÓRICO

El *Staphylococcus aureus* es una causa frecuente de infección en los niños, con un espectro que va desde infecciones en piel y tejidos blandos hasta infecciones invasivas amenazantes para la vida. Gracias a la antibiòticoterapia se ha logrado reducir la mortalidad asociada a septicemia del 80% al 20%. La sepsis estafilocòccica es considerada un problema clínicamente significativo, no sólo por las infecciones adquiridas intrahospitalariamente, sino también por las infecciones adquiridas en la comunidad. (9).

La resistencia del *Staphylococcus aureus* a los antibiòticos betalactámicos es un problema clínicamente severo. Hasta el presente se distinguen tres tipos de resistencia. (3)

1. Resistencia mediada por la producción de betalactamasa, (descritas hasta el momento 4 tipos diferentes) las cuales son en general inducibles y ocasionalmente constitutivas. La mayor parte de las veces se encuentran codificadas por plásmidos que transportan otros importantes genes como los que determinan la resistencia a otros antibiòticos. (3)

2. Resistencia intrínseca, también llamada metilino-resistencia (oxacilina) que se define como una CIM (Concentración Inhibitoria Mínima) para la oxacilina de 4 mg/litro o mayor, o una CIM para la metilina de 16 mg/litro o mayor, que obedece a la codificación cromosomal de una proteína anormal de membrana que tiene muy baja afinidad por los betalactámicos (PBP2a o PBP2'), a través de un gen llamado *mecA*. La expresión fenotípica de dicho gen varía entre los estafilococos. En algunas cepas sólo una minoría de células expresan resistencia y son llamadas por lo tanto heteroresistentes; en otras cepas la expresión es homogénea. La expresión del gen *mecA* es regulada por diferentes factores auxiliares, de ellos cinco factores *fem* (factor esencial para la resistencia a la metilina), entre otros. (3) Los genes *mecA* se encuentran en

un elemento genético móvil llamado casete cromosomal estafilocócico (SCC*mec*, del inglés: staphylococcal chromosomal cassettes). En cepas de *Staphylococcus aureus* meticilino resistente (SAMR) adquirido en comunidad se ha encontrado una forma alélica nueva del SCC*mec* tipo IV, de menor tamaño y que difiere de los encontrados en cepas de SAMR de ambiente hospitalario, tipos I, II, III, las cuales codifican la resistencia a múltiples medicamentos. (10)

Y, 3, tolerancia a la acción bactericida de los antibióticos betalactámicos, definida como una cepa que exhibe una disociación muy marcada entre la concentración inhibitoria mínima y concentración bactericida mínima (CIM/CBM). (3).

Desde que se reportó el primer caso de SAMR en los Estados Unidos en 1968, el aislamiento del *S. aureus* resistente a las penicilinas semisintéticas en pacientes hospitalizados se había incrementado, llegando a considerarse usualmente como patógeno nosocomial. (6). Comportamiento similar se ha visto a nivel mundial en el que la proporción de SAMR nosocomial va en aumento siendo de 2% en 1974 a cerca del 50% en 1997. (11).

El aislamiento en infecciones causadas por el SAMR de origen comunitario se ha reconocido al menos desde comienzos de 1980, (12) afectando a personas incluso sin factores de riesgo para su adquisición, (6) como comenzó a percibirse en Uruguay desde 2003 con la aparición de infecciones en piel y partes blandas producidas por dicho patógeno y originadas en personas no expuestas previamente al medio nosocomial y en algunos casos emergiendo en núcleos sociales cerrados (cárceles, hospitales psiquiátricos, familias, etc) . (13).

Se ha encontrado afectación fundamental de adultos jóvenes y niños, presentándose en forma de casos individuales, conglomerados, brotes epidémicos y epidemias diseminadas, existiendo poblaciones con mayor riesgo

de contraer la infección. La presencia de factores de riesgo facilita su diseminación. Se citan por ejemplo, factores: a) Biológicos: enfermedades recurrentes de piel, condiciones de maceramiento o maceración continua de la piel, uso reciente de antibióticos. b) Ambientales: contacto estrecho, hacinamiento, falta de higiene (convivencia familiar, en alojamientos públicos, comunidades cerradas); c) Socioculturales: uso compartido de ropas, objetos de uso personal, instrumentos deportivos, entre otros. (13)

Se disemina por contacto físico directo y por vía indirecta a través de objetos de utilización compartida: toallas, ropas, equipos deportivos o uso de drogas intravenosas. (13).

En Colombia se reporta una prevalencia del 52% de SAMR en ambiente hospitalario y de acuerdo con los reportes del Grupo Para el Control de la Resistencia Bacteriana de Bogotá (GREBO), el 61% de los aislamientos en la Unidad de Cuidado Intensivo corresponden a SAMR. (14).

Dentro de las características que diferencian al SAMR comunitario del nosocomial y del sensible a la oxacilina se citan para el primero: 1) ausencia de factores de riesgo asociados al medio hospitalario; 2) susceptibilidad a otros antibióticos (por ejemplo: macrólidos, lincosaminas, trimetoprim – sulfametoxazol); 3) genotipos diferentes a las cepas de *S. aureus* comúnmente encontradas en hospitales; 4) presencia del casete cromosomal estafilocócico *mec* tipo IV (*SCCmec*) no típico de cepas de SAMR nosocomial; y 5) la presencia de genes que codifican toxinas como el PVL (del inglés Pantón – Valentine Leukocidin) la cual destruye la membrana de las células de defensa y eritrocitos del huésped por la acción sinérgica de dos componentes que son secretados separadamente pero que se combinan para crear poros líticos destruyendo la membrana celular. (7, 15).

La evolución natural de las infecciones por el *Staphylococcus aureus* se puede resumir como sigue: muchos neonatos y la mayoría de los niños y los adultos

serán colonizados en forma intermitente y albergarán el microorganismo en forma preferente en la nasofaringe, ocasionalmente en la piel y vestimenta, más raramente en la vagina o en forma excepcional en el recto o el área perineal. (3). Cerca del 80 % de las personas se encuentran colonizadas, muchas de forma intermitente y sólo un 20 a 30% de forma persistente. (16). En cualquier momento la tasa de portador nasal en adultos se estima en alrededor de un 20 a 40% de acuerdo a factores estacionales y epidemiológicos locales. (3). Presentan un mayor riesgo de colonización prolongada las personas que laboran en ambientes hospitalarios (médicos: 50%, enfermeras: 70% y auxiliares hasta un 90%). Los pacientes diabéticos que reciben inyecciones de insulina, los pacientes sometidos a hemodiálisis crónica y a diálisis peritoneal continua ambulatoria, los pacientes con diversos trastornos dermatológicos, los adictos a drogas alucinógenas, los pacientes con virus de la inmunodeficiencia humana positivos y los alérgicos en tratamiento desensibilizante tienen una mayor tasa de portación que la población general. (2, 3)

La incidencia de infección por *Staphylococcus aureus* en niños no se conoce, debido a que ésta depende de la información específica del cultivo, y muchas de las infecciones de piel y tejidos blandos por ejemplo, son tratadas empíricamente. (5). La incidencia anual de la enfermedad varía de acuerdo al lugar; durante un estudio realizado por el C.D.C. (Centro de Control y Prevención de Enfermedades de los Estados Unidos) entre los años 2001 – 2002 el aislamiento de SAMR fue del 27.5 por 100.000 habitantes en Atlanta y de 18.0 por 100.000 habitantes en Baltimore y fue significativamente mayor en personas menores de 2 años en comparación con los de mayor edad y de raza negra. (17).

Las infecciones de piel y tejidos blandos constituyen más del 90% de las infecciones causadas por el SAMR adquirido en la comunidad en niños, siendo las celulitis, abscesos y foliculitis las infecciones predominantes en piel. Las infecciones de cabeza y cuello como la linfadenitis cervical, otitis externa, otitis

media con otorrea y la mastoiditis aguda se presentan también con alta frecuencia. (5).

Dentro de las infecciones invasivas causadas por el SAMR adquirido en la comunidad, la infección músculo esquelética es quizá la más comúnmente relacionada, incluyéndose la artritis séptica, miositis, piomiositis, osteomielitis, y fascitis necrotizante. También puede producir Neumonía grave, púrpura fulminante, y bacteremia. (12). La mortalidad relacionada con el *S. aureus* es significativamente alta: en pacientes con neumonía por SAMR se estima un riesgo relativo (RR) 20.7 IC: 2.78 – 154.35 y en la bacteremia por SAMR odds ratio (OR): 1.93 IC: 1.54 – 2.42 comparado con el *Staphylococcus aureus* meticilino sensible. (4).

Uno de los problemas en el tratamiento de este microorganismo es el reporte de resistencia a otros antibióticos, dentro de los cuales se citan: eritromicina y clindamicina: 93%, ciprofloxacino: 87%, Trimetoprim/sulfametoxazol: 46%, ácido fusídico: 3%, Mupirocina: 2% entre otros. Además, en la actualidad cepas de SAMR con sensibilidad reducida a la vancomicina han sido identificadas en Japón, Estados Unidos y Europa, dificultando aún más la decisión de un tratamiento adecuado. (18).

La vigilancia cuidadosa que involucre el estudio, la identificación de estas cepas peligrosas y la implementación de medidas de control de la infección, podrían ser de ayuda para prevenir la transmisión dentro y fuera del hospital. (19). Probablemente la intervención más efectiva sería idealmente una vacuna para toda la población a riesgo, pero es improbable que sea desarrollada en un futuro próximo. Mientras tanto, otras intervenciones y la promoción del uso apropiado de agentes antimicrobianos en la comunidad debe continuarse. (20).

## 4. METODOLOGÍA.

### 4.1. MATERIALES Y MÉTODOS

4.1.1 Diseño: Se trató de un diseño observacional descriptivo, de una serie de casos realizado en la unidad de infectología pediátrica del Hospital Universitario de Santander (H. U. S.) en pacientes con infección estafilocócica durante el período comprendido entre el 01 de agosto de 2006 al 31 de enero de 2008.

#### 4.1.2. Población:

- Universo: Pacientes pediátricos ingresados en el Hospital Universitario de Santander con infección estafilocócica.
- Población Diana: Pacientes pediátricos con infección estafilocócica en la unidad de infectología pediátrica del H.U.S.
- Muestra: Pacientes ingresados a la unidad de infectología pediátrica del H.U.S con infección estafilocócica.

4.1.3. **Variables:** Se recogieron datos de carácter sociodemográfico, clínico y de laboratorio. (Anexo 1).

4.1.4. **Definición de caso:** Paciente ingresado al servicio de Infectología Pediátrica con cultivo de secreción o hemocultivo positivo para *Staphylococcus aureus*. La resistencia a la meticilina fue definida por la presencia de una concentración inhibitoria mínima mayor o igual a 4 mg/litro (4) durante el período de tiempo estipulado.

## 5. ANÁLISIS ESTADÍSTICO:

Se calcularon proporciones para variables cualitativas y medidas de tendencia central, con sus respectivos intervalos de confianza del 95% (IC95%) y rango intercuartílico (RIQ), según fuese el caso. Las diferencias fueron evaluadas por medio de la prueba  $\chi^2$ , aceptando como significativa cualquier diferencia con una probabilidad de error tipo I inferior a 0.05.

### 5.1 PROCEDIMIENTOS DE RECOLECCIÓN Y PROCESAMIENTO DE LA INFORMACIÓN:

**5.1.1. Recolección de datos sociodemográficos:** Luego de confirmar la presencia del *Staphylococcus aureus* se aplicó la encuesta al acudiente del paciente (Anexo 2) previa autorización de su participación en el estudio con firma o huella del dedo índice de mano derecha o izquierda en su defecto, a través del consentimiento informado escrito. Se extrajeron los datos necesarios de la historia clínica según el instructivo. (Anexo 5)

**5.1.2. Procedimientos y Recolección de los datos de laboratorio:** Las muestras para hemocultivos se tomaron de dos accesos vasculares diferentes (aproximadamente 3 cc) por el personal de enfermería según técnica establecida. El material infeccioso de piel y tejidos blandos se obtuvo por el personal médico de la Unidad de Infectología Pediátrica mediante técnica aséptica por punción intralesional (aproximadamente 2 cc). La secreción de patología osteoarticular se recolectó en el procedimiento quirúrgico o por punción articular realizada por el servicio de Ortopedia del Hospital. El líquido pleural obtenido por toracentesis por el personal médico del servicio, fue llevado al laboratorio para cultivo cumpliendo el protocolo establecido.

Los hemocultivos se incubaron en equipo BACTEC 9050, el cual detecta productos del metabolismo bacteriano por fluorescencia, tan pronto como 1

hora luego de la incubación. Además se realizó un subcultivo en agar sangre y gram directo de la botella de muestra para comparar resultados con el reporte del equipo. La muestra a analizar se inoculó en un frasco de cultivo que se colocó luego en el instrumento BACTEC para la incubación y lectura periódica. Cada frasco contenía un sensor que podía detectar aumentos de CO<sub>2</sub> producidos por el crecimiento de microorganismos. Cada diez minutos el instrumento verificaba el aumento de la fluorescencia del sensor, la que se relaciona con la cantidad de CO<sub>2</sub> presente. Un resultado positivo indicaba la presencia presunta de microorganismos viables dentro del frasco. De existir bacterias en la muestra inoculada éstas metabolizan los sustratos presentes en el frasco y producen CO<sub>2</sub>. El análisis del ritmo y monto de aumento de CO<sub>2</sub> hace que el instrumento BACTEC de la serie fluorescente pueda determinar si el frasco es positivo, es decir, que la muestra contiene microorganismos viables. Los frascos de cultivo BACTEC PEDS PLUS/F contenían los siguientes componentes reactivos: Agua procesada, caldo digerido de soja – caseína, extracto de levadura, digerido de tejidos animales, piruvato de sodio, dextrosa, sacarosa, hemina, menadiona, polianetolsulfonato sódico (SPS), piridoxal HCL (vitamina B6), resina adsorbente no iónica y resina de intercambio catiónico. De ser positivo el hemocultivo, se realizó la identificación y el antibiograma en otro equipo PHOENIX 100 de la casa BD, que iniciaba la identificación del microorganismo en las primeras 3 horas y obtenía el antibiograma en 6 a 8 horas según la resistencia.

El aislamiento del germen a partir del cultivo de secreciones se realizó en agar MacConkey, agar Chocolate y agar Sangre mediante la técnica de siembra en superficie por agotamiento, estandarizada por el laboratorio realizada por los Profesionales en Bacteriología de la Institución. La identificación del microorganismo aislado se realizó mediante el equipo PHOENIX 100 de la casa BD, como se realizó en los hemocultivos. El perfil de susceptibilidad para cultivos de secreción y hemocultivos se calculó por dicho equipo por la medición de la sensibilidad de dicho patógeno a diferentes concentraciones de los medicamentos.

La proteína C reactiva se realizó mediante la técnica de aglutinación en látex, la cual de ser positiva se titulaba para reportar un valor absoluto. La velocidad de sedimentación eritrocitaria se obtuvo por el método wintrobe.

El cuadro hemático se realizó por método automatizado con equipos de III generación, (SYSMEX KX 21N y CELLTAC AUTO MEK 8118K) con conteo y verificación manual del diferencial de leucocitos. Se tomó el dato del cuadro hemático del ingreso a urgencias solamente.

Los datos de laboratorio fueron consignados en un formulario para este fin (Anexo 5). Los exámenes de laboratorio incluidos en el estudio hacían parte del manejo médico tradicional. En ningún momento los investigadores intervinieron en la evolución de los pacientes.

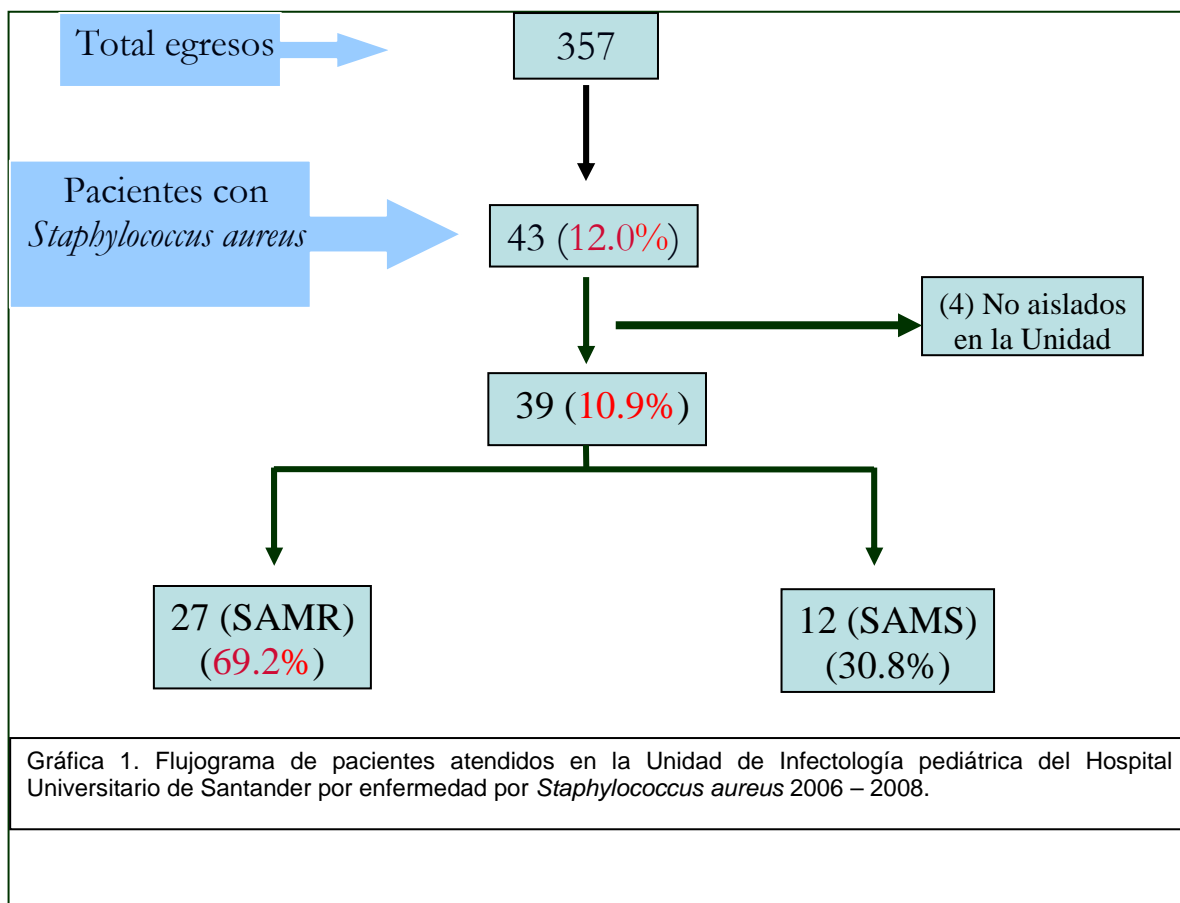
**5.1.3 Procesamiento de datos:** Los datos obtenidos se transcribieron manualmente del instrumento a la base de datos por duplicado por el investigador principal, utilizando el software EPI INFO 3.3.2. Se confrontaron dichas bases mediante el programa de validación del mismo software y se hizo limpieza de las mismas con el asesor de epidemiología, quien verificó la información y si era el caso se transcribía nuevamente el cuestionario dudoso. Cada paciente se identificó por un código que se tomó serial según la captación de pacientes.

## **6. COMPONENTE ÉTICO:**

En todos los casos se solicitó consentimiento informado (ver anexo) por el acudiente del paciente (mayor de edad) explicándose en forma clara el fin del estudio y de qué forma sería su participación. Se aclararon sus inquietudes acerca del estudio y se respetó su derecho a rehusar a la vinculación inicial o retiro voluntario en cualquier momento, sin que ello cree perjuicios para continuar su cuidado. Los investigadores se comprometen a guardar la privacidad y confidencialidad de la información aportada. Cada paciente recibió un número secuencial en la medida en que se presenten los casos y sólo el investigador principal conocía qué número corresponde a cada paciente. Además se explicó que el presente trabajo tiene un riesgo mínimo para su salud como lo establece la Resolución 8430 de 1993. El componente ético se regió según los lineamientos establecidos en dicha Resolución y fue aprobado previamente por el Comité de Ética de la Facultad de Salud de la Universidad Industrial de Santander.

## 7. RESULTADOS

Un total de 357 niños egresaron de la Unidad de Infectología durante el período establecido. Cuarenta y tres (12.0%, IC95% 8.9-15.9) fueron manejados por enfermedad secundaria a *Staphylococcus aureus*, representando el germen más frecuentemente aislado en la unidad, (ver gráfica 1) seguido de *Escherichia coli* (3.9%), *Pseudomona aeruginosa* (2.8%) y *Staphylococcus epidermydis* (2.2%).



En treinta y nueve (10.9%) pacientes se aisló *Staphylococcus aureus* en las primeras 72 horas del ingreso; cuatro casos ingresaron a la unidad durante el período de estudio con enfermedad por SAMR detectada en otro centro médico, por lo que no fueron tenidos en cuenta en el análisis. Veintisiete (69.2%, IC95% 52.4-93.0) casos de los 39 pacientes incluidos en este informe

tenían resistencia a la meticilina. El 89.0% de estos pacientes se encontraban clasificados entre los estratos socioeconómicos 0 a 2 y el 100% de los niños con SAMS. La mayoría de los pacientes provenían del área urbana (67.1% en SAMR y el 75.3% con SAMS).

En la tabla 1 se presentan los antecedentes referidos al ingreso a la unidad y en la tabla 2 se resumen las manifestaciones y hallazgos en los exámenes. La mayoría de las variables evaluadas tuvieron un comportamiento similar; en el grupo de SAMS se presentó un porcentaje mayor de uso previo de antibióticos y presencia de fiebre al ingreso.

**Tabla 1.** Antecedentes e historia previa de pacientes con enfermedad por *Staphylococcus aureus* en el servicio de infectología pediátrica - HUS 2006 – 2008.

VARIABLES	SAMS n=12	SAMR n=27
Edad en meses <sup>Ψ</sup>	59.6	61.0
Género masculino <sup>Υ</sup>	5 (41.7%)	14 (51.9%)
Días con síntomas pre-hospitalización <sup>Ψ</sup>	11.2 (3 – 50)	8.2 (1 – 25)
Historia de infección en piel recurrente <sup>Υ</sup>	4 (33.3%)	8 (29.6%)
Lesión en piel en últimas 2 semanas <sup>Υ</sup>	6 (50.0%)	11 (40.7%)
Lesión primaria <sup>Υ</sup>		
Infección de piel	6 (50.0%)	10 (40.7%)
Trauma o herida previa	4 (33.3%)	9 (33.3%)
Ninguno	2 (16.7%)	7 (25.9%)
Hospitalización últimos 6 meses <sup>Υ</sup>	2 (16.7%)	2 (7.4%)
Uso de antibióticos 3 meses previos <sup>Υ</sup>	6 (50.0%)	5 (18.5%)
Antecedentes de dermatitis atópica <sup>Υ</sup>	1 (8.3%)	4 (14.8%)
Convivencia con trabajador de la salud <sup>Υ</sup>	0 (0%)	1 (3.7%)

( - ) rango: mínimo – máximo

Ψ: Promedio, rango

Υ: n, %

**Tabla 2.** Variables clínicas y de laboratorio de ingreso al servicio de infectología pediátrica en pacientes con enfermedad por *Staphylococcus aureus*, HUS 2006 – 2008.

<b>VARIABLES</b>	<b>SAMS n=12</b>	<b>SAMR n=27</b>
Pacientes con lesiones en piel <sup>Υ</sup>	7 (58.3%)	20 (74.0%)
Niños con fiebre <sup>Υ</sup>	4 (33.3%)	4 (16.0%)
Niños con taquicardia para la edad <sup>Υ</sup>	8 (66.7%)	15 (57.7%)
Niños con polipnea para la edad <sup>Υ</sup>	2 (16.7%)	6 (24.0%)
Conteo leucocitario inicial (cel/mm <sup>3</sup> ) <sup>Υ</sup>	17,920 (7,900 – 36,700)	14,993 (4,300 – 26,900)
Polimorfonucleares <sup>Υ</sup>	64.2 (45 – 86)	71.1 (18 – 91%)
Proteína C reactiva <sup>Υ</sup>	130.6 (6 - 768)	112.8 (5 – 384)
Eritrosedimentación (mm/1 hr) <sup>Υ</sup>	39.5 (19 – 60)	37.2 (8 – 58)

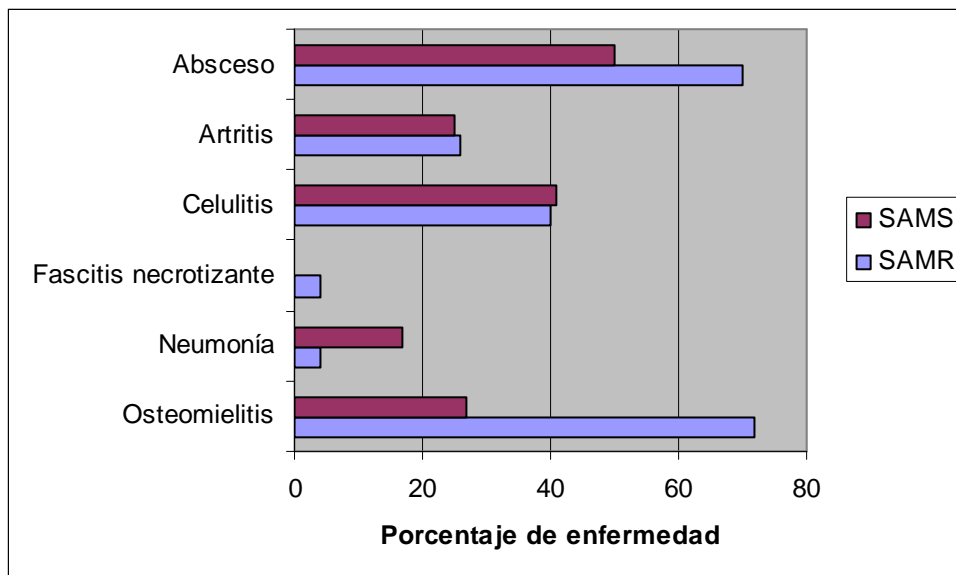
( - ): rango mínimo – máximo.

Ψ: Promedio, rango

Υ:n, %

Las infecciones presentadas en los pacientes evaluados se resumen en la gráfica 2. Quince (55.5%) y 5 (41.6%) de los pacientes con SAMR y SAMS, respectivamente, presentaron dos o más infecciones. Diecinueve (70.3%) de SAMR y 6 (50.0%) de SAMS ingresaron con absceso de tejidos blandos localizados en las extremidades inferiores incluida la región glútea (63.1% para SAMR y 66.6% para SAMS), predominando en muslo (31.5% en SAMR y 33.3% en SAMS); le siguieron la zona del cuello (SAMR 21.0% y SAMS 16.6%), miembros superiores (SAMR 10.5% y SAMS 0%) y otras zonas del cuerpo (SAMR 5.4% y SAMS 6.8%). Como se mencionó anteriormente, se presentó igual proporción de pacientes con celulitis. Las zonas afectadas en esta entidad tuvieron una distribución similar al absceso, con ligero predominio en el género femenino en el grupo de SAMR.

**Gráfica 2.** Patologías por *Staphylococcus aureus* en el servicio de Infectología Pediátrica del Hospital Universitario de Santander 2006 – 2008



SAMS: *Staphylococcus aureus* metilino sensible. (n: 12)  
 SAMR: *Staphylococcus aureus* metilino resistente. (n: 27)

Con respecto al compromiso óseo, los huesos más afectados en los dos grupos fueron la tibia (SAMR 50.2% y SAMS 45.7%), seguido del fémur y el húmero, con antecedente de infección (23.1%) o trauma previo en piel (46.3%). La articulación más afectada en los pacientes manejados por artritis séptica por SAMR fue la rodilla (57.2%) y en los pacientes con SAMS fue la cadera (66.2%).

El 14.8% (4) de los pacientes con SAMR desarrollaron artritis y osteomielitis al mismo tiempo, siendo en el 16.6% (2) en SAMS. Todos éstos pacientes tenían historia de infección en piel o trauma previo en dicho órgano.

La totalidad de los SAMR reportaron resistencia a la amikacina; todas mostraron ser sensibles a ciprofloxacino, gentamicina, rifampicina, trimetoprim–sulfametoxazol, linezolid, ácido fusídico y mupirocina. Uno

presentó además resistencia a eritromicina y clindamicina, otro a quinopristin-dalfopristin y teicoplanina, y otro sólo a vancomicina.

El tiempo promedio de estancia hospitalaria en pacientes con SAMR fue de 14 días (1-25) y en SAMS: 13.2 días (3-50). No se presentaron casos de mortalidad generada por este germen en la unidad durante el tiempo de estudio.

## 8. DISCUSIÓN

El *Staphylococcus aureus* tiene un papel importante en la morbilidad y mortalidad en el ámbito de la salud mundial, (4) siendo causa importante de infecciones tanto en el ambiente hospitalario y comunitario, (14) más aún desde la detección de la resistencia a la meticilina (21, 24, 25). En nuestro estudio se aisló en el 10.9% de los pacientes hospitalizados en las primeras 72 horas del ingreso a nuestro Hospital.

La proporción de resistencia a la meticilina hallada (69.2%) con perfil de origen comunitario fue muy superior a la encontrada en un estudio realizado en Bogotá desde el 2001 hasta el 2005 de 3.2% (22) e igualmente superior a los reportes en otras regiones, como los mencionados en el estudio de Moran GJ *et al* en varias zonas de los Estados Unidos de 59% en infecciones de piel y tejidos blandos atendidas en el departamento de emergencias (26) y del 24% de los pacientes que ingresaron por bacteremias en el estudio de siete años realizado por Wyllie DH *et al* (27) en hospitales de Oxfordshire. Aunque nuestra serie trató de casos en una unidad hospitalaria específica, los reportes van a variar según la región estudiada (13, 22, 23).

Las infecciones de piel y tejidos blandos por *Staphylococcus aureus* en general, siguen ocupando los primeros lugares como entidades nosológicas; comportamiento similar al observado en la mayoría de las regiones del mundo, (24, 28,29) aunque con mayor asociación de enfermedad invasiva con cepas resistentes, como en la osteomielitis y absceso de tejidos blandos, generada posiblemente por la presencia de la leucocidina de Panton– Valentine (LPV), encontrada hasta en el 85% de los casos de SAMR (21, 30).

La ausencia de facilitadores para la desarrollo de la enfermedad (hospitalización, cirugía y uso de antibióticos previos, dermatitis atópica, entre otros) en la presente serie, confirma lo observado en la mayoría de los

pacientes reportados recientemente, (1, 10, 29 - 31) al contrario de lo que antes se creía (9, 18). Situación que dificulta la decisión terapéutica antibiótica inicial, restando importancia a la presencia de dichos factores.

La positividad al ingreso en los laboratorios de respuesta inflamatoria (leucocitosis, neutrofilia, proteína C reactiva y eritrosedimentación) en ambos gérmenes no ayudó a diferenciarlos para tomar la decisión correcta antibiótica inicial. Similares hallazgos se presentaron en el estudio comparativo español reportado por García-Vásquez *et al* durante los años 2000 a 2003 (31).

La resistencia a otros antibióticos del SAMR varía en función de la zona estudiada (9, 29, 32). En general se menciona resistencia a clindamicina de 20-26%, eritromicina 53-89%, ciprofloxacino 13-37%, gentamicina 3-13%, trimetoprim-sulfametoxazol 0-3%, rifampicina 2%, tetraciclina 11%, y sin resistencia a vancomicina y glicopéptidos. (9, 30, 33) En nuestros pacientes se halló un bajo porcentaje de resistencia; el hallazgo de resistencia a la vancomicina así como a otros nuevos medicamentos, se interpretó como una inconsistencia clínico - laboratorio, dada la buena evolución de los pacientes con la administración de antibióticos de primera línea. Estos cambios en los patrones demuestran las características que viene presentando el SAMR de origen comunitario con el desarrollo de resistencia a otros antibióticos, que ha supuesto no diferenciar el origen hospitalario o comunitario como viene refiriéndose (21).

El aumento en la severidad de la enfermedad y el cambio en la epidemiología de las patologías presentadas (32 - 34) ha obligado a brindar manejo hospitalario y quirúrgico más agresivos aumentando costos y atención médica,(1, 35) como se demuestra en el estudio de costos realizado en el Hospital de Niños de Driscoll de Texas, donde en el 2001 se invertían US \$2963 pasando a US \$3466 en el 2004 (aumento del 17%,  $p < 0.080$ ) para casos de celulitis o absceso de tejidos blandos ocasionados por SAMR (1).

A pesar de no encontrar diferencias, es importante realizar estudios microbiológicos para la identificación del germen y el conocimiento de los perfiles de susceptibilidad antimicrobiana, (22) con el fin de definir el tratamiento específico disminuyendo la resistencia selectiva antibiótica bacteriana (33). Esto puede lograrse con la implementación de programas de vigilancia activa contra dicho microorganismo y actividades de capacitación para el personal de salud que se enfrenta a este tipo de infecciones (22).

Aunque nuestra serie es pequeña, es de importancia para alertar sobre su presencia en nuestro medio y optimizar e instaurar precozmente el manejo antibiótico disminuyendo la severidad de la enfermedad y los costos generados. Quizás el aumento en el número de casos mejoraría esta diferencia, sobre todo en aquellas entidades invasivas, gracias al conocimiento que se tiene de los factores de virulencia de las cepas resistentes que favorecen su desarrollo (21).

La intervención más efectiva es quizás una vacuna para toda la población en riesgo, pero es poco probable que se desarrolle próximamente (36, 37). Entonces, las intervenciones sencillas para disminuir su propagación o aumento de resistencia como el lavado de manos (38) y la promoción del uso apropiado de agentes antimicrobianos tanto en la comunidad como en el ambiente hospitalario deben continuarse (1, 36).

## 9. CONCLUSIONES

Se encontró alta proporción de resistencia a la meticilina en cepas de *Staphylococcus aureus* de origen comunitario en el servicio de infectología pediátrica del Hospital Universitario de Santander durante el período establecido.

El comportamiento clínico de las cepas sensibles y resistentes de *Staphylococcus aureus* fue similar.

El 100% de las cepas de *Staphylococcus aureus* con resistencia a la meticilina, mostraron resistencia a la amikacina.

## 10. BIBLIOGRAFÍA

1. Purcell K, Fergie J y Peterson MD. Economic impact of the community – acquired Methicillin – Resistant *Staphylococcus aureus* epidemic on the Driscoll Children’s Health plan. *Pediatr Infect Dis J*. 2006; Vol. 25; 2: 178 - 180.
2. Vesga O, Robledo J, Castañeda E y Gómez C. Cocos gram positivos. En Vélez H, Rojas W, Borrero J, Restrepo J. Enfermedades Infecciosas, editorial Corporación para Investigaciones Biológicas. Séptima edición 2006, págs 383 - 390.
3. Waldvogel F. *Staphylococcus aureus*. En Mandell, Douglas, Bennett. Enfermedades Infecciosas. Principios y práctica. Editorial Panamericana, volumen 2, Quinta Edición, 2002 págs: 2513 – 2536.
4. Schmidt-Loanas M, De Roux A y Lode H. New antibiotics for the treatment of severe staphylococcal infection in the critically ill patient. *Curr Opin Crit Care* 2005; 11:481 – 486.
5. Kaplan LS. Implications of Methicillin – Resistant *Staphylococcus aureus* as a Community - acquired pathogen in pediatric patients. *Infect Dis Clin N Am* 19 (2005) 747 – 757.
6. Huang YC. Su LH y Lin TY. Nasal carriage of Methicillin – Resistant *Staphylococcus aureus* in contacts of an Adolescent with community – acquired disseminated disease. *Pediatr Infect Dis J* 2004; 23: 919 - 922.
7. Kollef HM y Micek TS. Meticillin – resistant *Staphylococcus aureus*: a new community – acquired pathogen?. *Curr Opin Infect Dis* 19: 161 168. 2006.

8. Huletsky A, Lebel P, Picard F, Bernier M, Gagnon M, Bocher N, *et al.* Identification of Methicillin – Resistant *Staphylococcus aureus* carriage in less than 1 hour during a Hospital Surveillance Program. *Clinic Infect Dis.* 2005;40: 976 – 81.
9. Gonzalez EB, Martinez-Aguilar G, Hulten GK, Hammerman AW, Coss-Bu J, Anna Avalos-Mishaan A, *et al.* Severe Staphylococcal Sepsis in Adolescents in the Era of Community-Acquired. *Pediatrics* 2005;115:642-648.
10. Dietrich WD, Auld BD y Mermel LA. Community acquired Methicillin – Resistant *Staphylococcus aureus* in Southern New England children. *Pediatrics.* 2004; 113: 347 – 352.
11. Huang WH y Hung PK. Methicillin – Resistant *Staphylococcus aureus* infections in Acute Rhinosinusitis. *Laryngoscope*, 116: 288 – 291, 2006.
12. Buckingham SC, McDougal KL, Cathey DL, Comeaux K, Craig SA, Fridkin KS, *et al.* Emergence of Community – Associated Methicillin – Resistant *Staphylococcus aureus* at a Memphis, Tennessee Children`s Hospital. *Pediatr Infect Dis J.* 2004; 23: 619 – 624.
13. Organización Panamericana de la Salud. Editor. *Staphylococcus aureus* meticilino resistente: Informe. Ateneo sobre *Staphylococcus aureus* meticilino resistente, 2004 Jul, Montevideo, Uruguay: OPS; 2004. (OPS/DPC/CD/320/04).
14. Contreras GA, Gómez CA, Leal AL, Pérez GM, Navarrete M. *Staphylococcus aureus* resistente a la Vancomicina: una nueva amenaza. *Infectio.* 2005. 9(2): 91-99.
15. Charlebois DE, Perdreau – Remington F, Kreiswirth B, Bangsberg RD, Ciccarone D, Diep AB, *et al* Origins of Community Strains of Methicillin – Resistant *Staphylococcus aureus*. *Clinical Infect Dis.* 2004; 39: 47 – 54.

16. Herchline T. Staphylococcal infections. Emedicine, Jul 06, 2005. URL: [www.Emedicine.com](http://www.Emedicine.com). (Consultado el agosto de 2007).
17. Fridkin SK, Hageman CJ, Morrison M, Thomson Sanza L, Como-Sabetti K, John A. Jernigan AJ, *et al.* Methicillin – Resistant *Staphylococcus aureus* disease in three communities. *N Engl J Med*; 2005; 352: 1436 – 44.
18. Canadian Paediatric Society. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in First Nations communities in Canada. Position Statement FNIH 2-2005. *Paediatr Child Health*. 2005, 10; 9: 557 - 9.
19. Bratu S, Eramo A, Kopec R, Coughlin E, Ghitan M, Yost R, *et al.* Community – associated Methicillin – resistant *Staphylococcus aureus* in Hospital Nursery and Maternity Units. *Emerg Infect Dis*. Vol. 11. No. 6, June 2005.
20. Todd WJ. Community – Associated Methicillin - Resistant *Staphylococcus aureus*. *Clin Infect Dis* 2005; 41: S269 – 72.
21. Nygaard KT, DeLeo RF y Voyich MJ. Community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* skin infections: advances toward identifying the key virulence factors. *Curr Opin Infect Dis*. 2008, 21: 147–152.
22. Cortés JA, Gómez CA, Cuervo SI, Leal AL y GREBO. Implicaciones en Salud Pública de *Staphylococcus aureus* Meticilino Resistente Adquirido en la Comunidad en Bogotá, Colombia. *Rev. Salud Pública*. 2007, 9 (3): 448-454.
23. Chen CJ y Huang YC. Community – acquired methicillin – resistant *Staphylococcus aureus* in Taiwan. *J Microbiol Immunol Infect*. 2005, 38: 376 – 382.

24. Crowcroft NS. y Catchpole M. Mortality from methicillin resistant *Staphylococcus aureus* in England and Wales: analysis of death certificates. *BMJ*. 2002, 325: 1390–1.
25. Cooper BS, Stone SP, Kibbler CC, Cookson BD, Roberts JA, Medley GF, Duckworth G, Lai R y Ebrahim S. Isolation measures in the hospital management of methicillin resistant *Staphylococcus aureus*: systematic review of the literatura. *BMJ*. 2004, 329; 1 – 8.
26. Moran GJ, Krishnadasan A, Gorwitz RJ, et al. Methicillin-resistant *S. aureus* infections among patients in the emergency department. *N Engl J Med*. 2006, 355 : 666–674.
27. Wyllie DH, Peto TE y Crook D. MRSA bacteraemia in patients on arrival in hospital: a cohort study in Oxfordshire 1997-2003. *BMJ*. 2005, 331; 992- 7
28. Salgado CD, Farr BM, Calfee DP. Community-Acquired Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*: A Meta-Analysis of Prevalence and Risk Factors. *Clin Infect Dis*. 2003, 36:131-9.
29. Fridkin SK, Hageman CJ, Morrison M, Thomson Sanza L, Como-Sabetti K, John A. Jernigan AJ, et al. Methicillin – Resistant *Staphylococcus aureus* disease in three communities. *N Engl J Med*. 2005, 352: 1436 – 44
30. Wallin RT, Hern GH y WB Frazee. Community-Associated Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*. *Emerg Med Clin N Am*. 2008, 26: 431–455.
31. García-Vázquez E, Gómez J, Bañosa R, Canteras M, Ruiz J, Bañosa V, Herrero JA y Valdés M. Estudio comparativo de pacientes con bacteriemia por *Staphylococcus aureus* sensible a la meticilina frente a *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina: epidemiología y factores pronósticos. *Med Clin (Barc)*. 2007, 128; 18 :681-6.

32. Saxena S, Singh K y Talwar V. Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Prevalence in Community in the East Delhi Area. *Jpn J Infect Dis.* 2003, 56: 54 – 56.
33. Chambers HF. The Changing Epidemiology of *Staphylococcus aureus*?. *Emerg Infect Dis.* 2001, 7; 2: 178 -82.
34. Painsil E. Pediatric community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection and colonization: trends and management. *Curr Opin Pediatr* 2007, 19: 75–82.
35. Palacio R, Alonso R, Romero S y Bazet C. Costos de infecciones intrahospitalarias por *Staphylococcus aureus*; metililino resistente vs. metililino sensible. *Rev Panam Infectol* 2006, 8(1): 33 – 38.
36. John CC y Schreiber JR. Therapies and Vaccines for Emerging Bacterial Infections: Learning from Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Pediatr Clin N Am.* 2006, 53: 699–713.
37. Bubeck - Wardenburg J y Schneewind O. Vaccine protection against *Staphylococcus aureus* pneumonia. *JEM.* 2008, 205; 2: 287-294.
38. Eaton L. Hand washing is more important than cleaner wards in controlling MRSA. *BMJ* 2005;330;922.