

HALLAZGOS ANATOMOPATOLÓGICOS EN INFECCIÓN FATAL POR
STAPHYLOCOCCUS AUREUS EN EL HOSPITAL UNIVERSITARIO DE SANTANDER

Hallazgos Anatomopatológicos en Infección Fatal por *Staphylococcus aureus* en el Hospital
Universitario de Santander del 2005 al 2015

Laura Cristina Gómez Castaño – Código: 2148130

Trabajo de grado presentado como requisito para obtener el título de
Especialista en Patología

Tutor:

Dr. Julio César Mantilla Hernández

Asesor:

Dr. Luis Alfonso Díaz Martínez

Epidemiólogo

Universidad Industrial de Santander

Facultad de Salud

Escuela de Medicina

Departamento de Patología

Bucaramanga

2017

Agradecimientos

A la vida por darme la oportunidad de estudiar esta maravillosa carrera y todo lo que ha derivado de ella; a mis compañeros de residencia por hacer parte del presente trabajo, darme ánimo y muy buenos consejos en el momento oportuno; a mis docentes por ofrecerme el sustento para hacer de cada labor algo maravilloso; a la Dra. Olga Mercedes Álvarez Ojeda, al grupo de trabajo de estadística y a los técnicos de laboratorio del Hospital Universitario de Santander y de la Universidad Industrial de Santander porque gracias a su gestión contribuyeron en gran medida al desarrollo de este proyecto; al Dr. Carlos Alberto García por darnos impulso y la mejor orientación en el momento que más lo necesitábamos; a la Dra. Clara González por su bella actitud de servicio y por estar dispuesta siempre a favorecer la investigación de calidad; a la Dra. Diana Katherine Sandoval Martínez por acompañar y hacer parte activa de todo el proceso que hizo posible este trabajo; al Dr. Julio César Mantilla Hernández ejemplo a seguir tanto desde el punto de vista académico como personal, quien dio todo para sacar adelante este proyecto; al Dr. Luis Alfonso Díaz Martínez por su inigualable amistad y valiosa labor sacando lo mejor y lo peor de nosotros, transformándolo y moldeándolo para obtener excelentes resultados; a mi madre por su paciencia, dedicación y buenos aportes al proyecto y, demás familiares que me acompañaron en todo el proceso y dieron su apoyo incondicional. A todos y cada uno mis más sinceros agradecimientos.

Tabla de Contenido

Introducción.....	10
1. Objetivos.....	12
1.1. Objetivo general.....	12
1.2. Objetivos específicos.....	12
2. Estado del arte.....	13
2.1. El <i>Staphylococcus aureus</i>	13
2.2. Incidencia de las infecciones por <i>S. aureus</i>	15
2.3. Factores de riesgo para infecciones por <i>S. aureus</i>	16
2.4. Descripción clínica y morfológica.....	18
2.5. Tratamiento.....	22
3. Diseño del estudio.....	24
3.1. Tipo de estudio.....	24
3.2. Población.....	25
3.2.1. Población blanco.....	25
3.2.2. Población de estudio.....	25
3.3. Criterios de inclusión.....	25
3.4. Criterios de exclusión.....	26
3.5. Muestra.....	26
3.6. Variables.....	27
3.7. Procedimientos.....	31

3.7.1. Recolección de la información.....	31
3.7.2. Análisis de la información.....	32
4. Consideraciones éticas.....	33
5. Resultados.....	34
5.1. Variables sociodemográficas.....	34
5.2. Variables clínicas.....	35
5.3. Paraclínicos.....	39
5.4. Hallazgos macroscópicos y microscópicos de la autopsia.....	40
6. Discusión y conclusión.....	45
Referencias bibliográficas.....	55

Listado de Tablas (todas las tablas son de autoría propia)

Tabla 1. <i>Operacionalización de las variables captadas</i>	27
Tabla 2. <i>Comorbilidades</i>	36
Tabla 3. <i>Diagnósticos de ingreso</i>	38
Tabla 4. <i>Resumen de los valores de cuadro hemático</i>	40
Tabla 5. <i>Sistemas corporales comprometidos en cada paciente</i>	43
Tabla 6. <i>Manifestaciones clínicas relacionadas con los sistemas corporales afectados</i>	44

Listado de Figuras (todas las figuras son de autoría propia)

<i>Figura 1.</i> Número de casos por año.....	34
<i>Figura 2.</i> Edad de los pacientes.....	35
<i>Figura 3.</i> Número de casos por tiempo de evolución.....	36
<i>Figura 4.</i> Síntomas.....	37
<i>Figura 5.</i> Hallazgos de la autopsia.....	41
<i>Figura 6.</i> Número de hallazgos anatomopatológicos por caso.....	42

Resumen

Título: Hallazgos Anatomopatológicos en Infección Fatal por *Staphylococcus aureus* en el Hospital Universitario de Santander del 2005 al 2015*

Autora: Laura Cristina Gómez Castaño**

Palabras Clave: *Staphylococcus aureus*, autopsia, choque séptico, neumonía necrotizante.

Descripción: El *Staphylococcus aureus* es una bacteria causante de infección, tanto en la comunidad como en el ámbito hospitalario, que cuenta con diferentes mecanismos de virulencia, de diseminación y puede evolucionar rápidamente hacia la septicemia (estafilococcemia) y la muerte. Se realizó la descripción de los hallazgos anatomopatológicos debido a infección por *Staphylococcus aureus* en 30 casos a los cuales se realizó autopsia médico científica en el Hospital Universitario de Santander, del año 2005 al 2015. 28 pacientes correspondieron a hombres (93%) y 2 a mujeres (7%). Las comorbilidades más frecuentemente encontradas fueron insuficiencia renal, dengue y trauma previo. La fiebre y la disnea fueron los síntomas más encontrados relacionadas con sepsis y compromiso respiratorio en la mayoría de los casos. Los diagnósticos de ingreso más frecuentes fueron 13 casos con sepsis, 3 de ellas por *S. aureus*, 6 casos diagnosticados como dengue y 6 casos con neumonía. Cuatro casos (13%) tuvieron hemocultivo positivo para *S. aureus*., con 2 casos (6%) *S. aureus* meticilino resistente y 2 casos (6%) fueron negativos. Dentro de los hallazgos anatómo-patológicos más frecuentes se encontraron 29 casos (97%) con septicemia, 29 casos con neumonía y 21 casos (70%) con abscesos pulmonares. El presente estudio mostró, de manera similar a lo descrito por otros autores, la rápida evolución de esta infección; la insuficiencia renal como factor de riesgo más frecuente, además del hallazgo de 3 casos de co-infección con dengue de lo cual hay pocas publicaciones. Por otra parte, todos los hallazgos tuvieron como característica la formación de abscesos en diferentes órganos y la sepsis secundaria a la bacteremia. En conclusión, en un paciente joven con clínica de fiebre y síntomas respiratorios, con sepsis de rápida evolución, debe sospecharse infección por *Staphylococcus aureus*, más aún si tiene lesiones en piel y síntomas osteoarticulares.

*Trabajo de grado

**Facultad de Salud. Escuela de Medicina. Tutor: Dr. Julio César Mantilla Hernández, médico patólogo.

Abstract

Heading: Anatomopathological Findings in *Staphylococcus aureus* Fatal Infection in the Hospital Universitario de Santander, from 2005 to 2015*

Author: Laura Cristina Gómez Castaño**

Key Words: *Staphylococcus aureus*, autopsy, septic shock, necrotizing pneumonia.

Description: *Staphylococcus aureus* is a bacteria causing either health care associated infections as well as community acquired ones, it has different virulence factors, dissemination factors and it can rapidly evolve into sepsis and death. An anatomopathological description of findings in *Staphylococcus aureus*-related infections has been made in 30 cases with a clinical autopsy performed at the Hospital Universitario de Santander from 2005 to 2015. 28 patients were male (93%) and 2 were female (7%). The most frequent comorbidities found were renal failure, dengue fever and previous trauma. Fever and dyspnea were the most frequent sepsis-related symptoms and respiratory involvement in most cases. The most frequent admission diagnoses were 13 cases with sepsis, 3 of them by *S. aureus*, 6 cases diagnosed as dengue fever and 6 cases with pneumonia. Four cases (13%) had positive blood cultures for *S. aureus*, with 2 cases (6%) methicillin resistant *S. aureus* and 2 cases (6%) had negative cultures. The most frequent anatomopathological findings were 29 cases (97%) with septicemia, 29 cases with pneumonia and 21 cases (70%) with pulmonary abscesses. The present study showed, similarly to what has been described by different authors, the rapid progression of this infection; renal failure as a frequent risk factor, in addition to the finding of 3 cases co-infected with dengue fever, of which there are few publications. Moreover, all findings had the formation of abscesses in different organs and sepsis secondary to bacteremia. In conclusion, in a young patient with clinical symptoms of fever and respiratory symptoms with rapidly developing sepsis, *Staphylococcus aureus* infection should be suspected, especially if there are skin lesions and/or osteoarticular symptoms related.

*Bachelor tesis

**Facultad de Salud. Escuela de Medicina. Tutor: Dr. Julio César Mantilla Hernández, médico patólogo.

Introducción

El *Staphylococcus aureus* es una bacteria causante de infección, tanto en la comunidad como en el ámbito hospitalario, que cuenta con diferentes mecanismos de virulencia y de diseminación, que se pueden evidenciar en las diversas maneras de causar enfermedad en el humano y de afectar diversos órganos de la anatomía (Mandell, Bennett & Dolin, 2012 y Shinefield & Ruff, 2009).

Adicionalmente, se ha tornado de difícil manejo por la resistencia farmacológica que ha adquirido y por la presencia de *Staphylococcus aureus* meticilino-resistente (SAMR) en la comunidad (Cortes, Gómez, Cuervo y Leal, 2007), que evoluciona con enfermedad de curso errático, rápidamente progresiva hacia la septicemia (estafilococemia) y la muerte (Dhaona *et al.*, 2012; Dickson, Martinez & Ortiz, 2008; Gómez *et al.*, 2009; Karampela, Poulakou & Dimopoulos, 2012; Noriega *et al.*, 2008; Otera *et al.*, 2012; Otto, 2012 y Paganini *et al.*, 2009).

Con el estudio anatómopatológico se logra caracterizar el compromiso y la penetrancia de la bacteria a muchos órganos, incluyendo corazón (miocarditis piógena), neumonía multilobal o miliar, vasculitis séptica, entre otros (Mantilla, Vásquez y Díaz, 2009 y Otera *et al.*, 2012).

El estudio de las manifestaciones en las diferentes maneras de presentarse enfermedad por la infección debida a *Staphylococcus aureus* y, su relación con los hallazgos en autopsias, puede tornarse en una herramienta para sospecharlo rápidamente, diagnosticarlo a tiempo y poder instaurar tempranamente el tratamiento adecuado; demostrando a su vez la importancia de

la formulación adecuada de antibióticos, factor que prevendría la creación de cepas multidrogorresistentes (Catena *et al.*, 2012; Contreras, Pérez, Murphy, Cleary & Heresi, 2009; Dhaona *et al.*, 2012; Dickson *et al.*, 2008; Karampela *et al.*, 2012; Mantilla *et al.*, 2009; Paganini *et al.*, 2009 y Smith *et al.*, 1983).

El impacto de la infección por el *S. aureus*, además de su evolución tórpida, rápidamente progresiva, se asocia con una prevalencia del 60% en las infecciones adquiridas en hospitales en Colombia, con *Staphylococcus aureus* meticilino resistente adquirido en la comunidad (SAMR-AC) del tipo ST8, portador del *cassette cromosómico estafilococcico (SCCmec)* tipo IV hasta en el 94% de los casos y leucocidina de *Panton Valentine (PVL)* hasta en el 88%; factores de virulencia estos asociados a infecciones necrotizantes (Gómez *et al.*, 2009 y Machuca, González & Sosa, 2014).

1. **Objetivos**

1.1. **Objetivo General**

Describir los hallazgos anatomopatológicos de pacientes a los que se realizó autopsia y que fallecieron debido a infección por *Staphylococcus aureus*.

1.2. **Objetivos Específicos**

- Describir los hallazgos anatomopatológicos por sistemas afectados debido a infección por *Staphylococcus aureus*.
- Relacionar los hallazgos anatomopatológicos con las principales manifestaciones clínicas y resultados de paraclínicos.

2. Estado del Arte

2.1. El *Staphylococcus aureus*

El *Staphylococcus aureus* es una bacteria Gram positiva, coagulasa positiva, que mide 0.5 a 1.5 μm ; forma parejas, tétradas, cadenas de cocos o grupos irregulares como “racimo de uvas”. Se conocen 36 especies de *Staphylococcus*, de las que 16 se encuentran en el ser humano; y de estos los más patogénicos son el *S. aureus* y *lugdunensis*. Además, la mayoría de las especies son anaerobias facultativas (Mandell *et al.*, 2012 y Shinefield & Ruff, 2009).

El *S. aureus* es colonizador habitual de la piel y mucosas de humanos y animales, especialmente en la parte anterior de las fosas nasales, axila y periné (Correa, Delgado, Rangel, Bello y Reyes, 2012 y Shinefield & Ruff, 2009); que adquiere importancia en el momento en el que ingresa por soluciones de continuidad de dichas barreras a tejidos profundos, donde puede causar lesiones localizadas, diseminarse ampliamente o causar manifestaciones generalizadas secundario a la acción de toxinas, que pueden actuar directamente en el sitio afectado o indirectamente por ingestión de alimentos o bebidas que las contienen (enterotoxinas). Esta patogenicidad está dada por múltiples factores de virulencia como adhesinas de superficie, enzimas y toxinas que han sido caracterizadas genética y molecularmente y que lo convierten en un patógeno específico. Además, puede adquirir diversos mecanismos, en parte gracias a

elementos genéticos móviles, que mejoran su diseminación y lo hacen resistente al efecto de muchos antibióticos (Mandell *et al.*, 2012).

Posee capacidad de multiplicarse y extenderse a los tejidos ayudado por la producción de sustancias y enzimas (catalasa, coagulasa, hialuronidasa, estafilocinasa, proteinasa, lipasa, beta lactamasa, fosfatasa alcalina) (Mantilla *et al.*, 2009). Otras sustancias producidas son las hemolisinas, la leucocidina de *Panton Valentine* (de las que mejor se ha estudiado y tiene gran importancia especialmente en neumonías necrotizantes) (Catena *et al.*, 2012; Machuca *et al.*, 2014 y Noriega *et al.*, 2008), las toxinas exfoliativa y del shock séptico (Weber *et al.*, 2011), y las enterotoxinas.

La patogenicidad de una cepa de *S. aureus* depende de factores que inhiben la fagocitosis, la producción de enzimas y de toxinas y la colonización de sitios específicos del hospedero, que además la perpetúan (Mantilla *et al.*, 2009).

A través de su estudio y de la resistencia a diversos antibióticos, se ha dividido en cuatro grupos principales: *S. aureus* meticilino sensible (SAMS) y *S. aureus* meticilino resistente (SAMR) y éstos, a su vez, de acuerdo al sitio de contagio, se pueden dividir en *S. aureus* adquirido en la comunidad (SA-AC) y *S. aureus* adquirido en el ámbito hospitalario (SA-AH) (Forero y Sosa, 2009; Machuca *et al.*, 2014 y Xia, Gao, Kokudo, Hasegawa & Tang, 2013).

Dicho esto, se pensaba que el SAMR en el ámbito hospitalario sólo causaba infección secundaria a intervenciones quirúrgicas, catéteres, prótesis y otros dispositivos (Mandell *et al.*,

2012). Por otro lado, se pensó que los SAMS infectaban preferentemente la piel y eran adquiridos en la comunidad; sin embargo, se ha observado que *S. aureus* meticilino resistente (SAMR) puede causar infecciones similares a las descritas en el ámbito hospitalario (Dhaona *et al.*, 2012; Machuca *et al.*, 2014 y Paganini *et al.*, 2009), adquiridas en la comunidad y con una evolución rápida hacia la septicemia y muerte (Dickson *et al.*, 2008; Gómez *et al.*, 2009; Karampela *et al.*, 2012; Noriega *et al.*, 2008 y Otera *et al.*, 2012), especialmente en personas jóvenes, con mayor incidencia en hombres.

Por otro lado, una situación más preocupante aún, es que el SAMR es, actualmente, multirresistente a los antibióticos y se ha convertido en una amenaza para la salud pública, en el medio hospitalario desde hace 3 decenios y extrahospitalario desde el comienzo de este siglo (Contreras *et al.*, 2009; Cortes *et al.*, 2007; Machuca *et al.*, 2013; Mandell *et al.*, 2012; Ocampo, Vélez, Robledo y Jiménez, 2014 y Otto, 2012).

2.2. Incidencia de las infecciones por *S. aureus*

La incidencia de SAMR es mayor al 50% en Argentina (Paganini *et al.*, 2009) y hasta el 60% de las infecciones adquiridas en hospitales en Colombia, con nuevas cepas de SAMR causando infecciones extrahospitalarias graves como fascitis necrotizante (Karampela *et al.*, 2012), piomiositis (Dhaona *et al.*, 2012), tromboflebitis séptica, síndrome de *Waterhouse Friderichsen*, neumonía rápidamente progresiva e infecciones oculares. En Estados Unidos en áreas como Texas, el SAMR es la causa de 59% de las infecciones en piel y tejidos blandos en niños (Gómez *et al.*, 2009).

Se han descrito 5 clones pandémicos de SAMR-AC: ST1 en Australia, ST30 en Grecia, Australia, México y Estados Unidos, ST80 conocido como clon europeo, ST59 conocido como el clon del Pacífico afecta Estados Unidos, Vietnam y Taiwán y ST8, mejor conocido como USA300, ha causado pandemias en Estados Unidos, Canadá, algunos países europeos y Colombia (Gómez *et al.*, 2009; Machuca *et al.*, 2013 y Ocampo *et al.*, 2014).

En Colombia el *Staphylococcus aureus* adquirido en la comunidad (SAMR-AC) muestra predominio de ST8SCCmecIVc (94%) y leucocidina de *Panton Valentine* (PVL) (88%) (Gómez *et al.*, 2009 y Machuca *et al.*, 2014). Los primeros casos reportados de infecciones por SAMR-AC se caracterizaron por presentarse en personas sin los factores de riesgo estudiados, fueron publicados inicialmente en 2006 y la importancia de estas cepas es que poseen características moleculares propias (Gómez *et al.*, 2009).

Cuadros clínicos como la neumonía necrotizante ocurren principalmente en niños y adultos jóvenes, con una mortalidad del 56% y supervivencia a 10 días. Hasta el 82% de ellos deben ingresar a UCI, 62% requieren asistencia respiratoria y 46% tubo de toracostomía (Gómez *et al.*, 2009).

2.3. Factores de riesgo para infecciones por *S. aureus*

Como factores de riesgo para la infección por *S. aureus*, tenemos un espectro en donde vale la pena mencionar inicialmente el estado de portador, que es tal vez el mecanismo que ha permitido que la bacteria se perpetúe; de esta manera, se observan personas que sufren infecciones

recurrentes y personal del área de la salud que puede infectar a los pacientes a su cargo. Esto es de gran importancia, ya que se ha observado una frecuencia de estado del portador del 10-40% tanto en el medio extrahospitalario como intrahospitalario (Mandell *et al.*, 2012).

Se han encontrado también asociadas enfermedades crónicas de la piel; sin embargo, hay autores que han observado más infecciones primarias en piel por *S. aureus*, en niños previamente sanos que en aquellos con patología de base (Paganini *et al.*, 2009).

En otros contextos, se han presentado casos asociados con patologías del sistema nervioso central, infección por el VIH (McKinnell, Miller, Eelis, Cui & Huang, 2013 y Paganini *et al.*, 2009), infección secundaria a material extraño implantado, y esto es especialmente válido en los casos de osteomielitis; la hemodiálisis, diálisis peritoneal y cirugía (Mandell *et al.*, 2012).

En cuanto a defectos inmunológicos, en el caso de presentarse granulocitopenia, hay un riesgo incrementado de sufrir infección por *S. aureus*, dado que este es eliminado por opsonización mediada por anticuerpos y fagocitosis (Kumar, Abbas, Fausto & Mitchell, 2010).

En la Fibrosis Quística se observa enfermedad complicada con abscesos pulmonares en los que el agente causal más frecuente es el *S. aureus* (Kumar *et al.*, 2010).

Típicamente se ha descrito también la endocarditis en aquellos sujetos que usan drogas endovenosas como la heroína con mínimos cuidados de asepsia (Kumar *et al.*, 2010), en infecciones comunes postrasplante, infecciones víricas por sarampión en niños y por influenza en

niños y adultos con superinfección por bacteria piógena (Kradin, 2010), posterior a enfermedad por virus dengue (Araújo *et al.*, 2010) y, hay estudios en los que se ha buscado factores de riesgo para infección por SAMR con bacteriemia y choque séptico, encontrando asociación con falla renal crónica, insuficiencia respiratoria (McKinnell *et al.*, 2013), la presencia del *cassette cromosómico estafilococcico (SCCmec)* tipo II y IV (Machuca *et al.*, 2014) y puntajes elevados del APACHE (Lam, Bauer & Neuner, 2012 y Van Velzen *et al.*, 2011).

2.4. Descripción clínica y morfológica

El *S. aureus* puede causar infecciones en la piel como foliculitis, forunculosis, celulitis, erisipela; en niveles más profundos miositis, fascitis necrotizante, artritis séptica, osteomielitis (Contreras *et al.*, 2009 y Dhaona *et al.*, 2012), meningitis, neumonía necrotizante (Forero y Sosa, 2009 y Karampela *et al.*, 2012), pericarditis, miocarditis, colitis pseudomembranosa, bacteremia e, incluso, embolias sépticas a muchos órganos, generalmente en el contexto de una endocarditis.

Las infecciones por *S. aureus* se caracterizan por un patrón inflamatorio que se manifiesta con una respuesta purulenta constituida por neutrófilos, macrófagos y fibrina, con la presencia de necrosis licuefactiva, neutrófilos intactos y en degeneración, necrosis grasa y agregados de cocos Gram positivos (Smith *et al.*, 1983); lo cual es similar a lo observado en las infecciones por *Streptococcus*. Sin embargo; al observar la morfología de las colonias bacterianas, los *S. aureus* se caracterizan por disponerse formando “racimos de uvas” a diferencia del *Streptococcus* que se presenta como “cuentas de rosario” (Kradin, 2010).

La capacidad del *S. aureus* de causar este tipo de respuesta inflamatoria en diferentes órganos, pasando por infecciones localizadas leves hasta convertirse en una septicemia con desenlace fatal, depende de los factores de virulencia como el elemento móvil catabólico de arginina tipo I (ACME) que promueve la colonización, el crecimiento y supervivencia en la piel humana; la leucocidina de *Panton Valentine* y la α -hemolisina, que se han asociado con neumonía e infección de piel y tejidos blandos necrotizantes (Karampela *et al.*, 2012), favoreciendo la actividad proinflamatoria y la formación de poros; la fascitis necrotizante asociada a la presencia de *SCCmec* tipo IV y leucocidina de *Panton Valentine*; los péptidos como modulinas solubles de fenol tipo a (PSM) que producen activación, proliferación y lisis de neutrófilos que es la principal vía de defensa contra el *S. aureus*, favoreciendo la aparición de bacteremia y abscesos (Gómez *et al.*, 2009).

La neumonía por *S. aureus* se caracteriza por ser multilobar y asociada a derrame pleural que generalmente es de tipo empiema (Catena *et al.*, 2012; Contreras *et al.*, 2009; Dickson *et al.*, 2008; Gómez *et al.*, 2009 y Otera *et al.*, 2012). Además, hay una fuerte asociación como complicación de endocarditis derecha probablemente en los casos de drogadicción por vía endovenosa (Kumar *et al.*, 2010).

El SAMR-AC tiene presentación clínica heterogénea con manifestaciones frecuentes en piel y tejidos blandos y creciente como neumonía necrotizante, relacionadas con expresión de PVL con un cuadro clínico rápidamente progresivo (Catena *et al.*, 2012; Dickson *et al.*, 2008 y Karampela *et al.*, 2012), con fiebre alta, hemoptisis, leucocitosis, valores altos de PCR (>400 mg/L), choque e infiltrados de tipo alveolar con cavitación que evoluciona a síndrome de

dificultad respiratoria del adulto; asociado a hemorragia alveolar con alta positividad en cultivos (Gómez *et al.*, 2009 y Tibavizco, Rodríguez, Silva, Cuervo y Cortés, 2007).

Con hallazgos anatomopatológicos e histopatológicos similares a los descritos clásicamente, con infiltrado de predominio polimorfonuclear y necrosis licuefactiva principalmente, en piel y tejidos blandos, se encuentra infección por *S. aureus* en un 30-40% de los casos (Kradin, 2010) manifestándose como foliculitis, forunculosis, erisipela o impétigo; en el tracto genital produce lesiones primarias incluyendo impétigo, impétigo buloso, forúnculos y foliculitis; principalmente en axilas hidradenitis supurativa; mastitis, infección de sitio quirúrgico, celulitis y fascitis en las que es el micro-organismo causante más común (Kradin, 2010); miositis que puede resultar en miositis difusa con rabdomiólisis; en tracto respiratorio superior rinosinusitis bacteriana, tonsilitis crónica en la cual el *S. aureus* es responsable de un 30.3% de ellas, en hipertrofia tonsilar en un 22.9% y, con manifestaciones mucho menos comunes, pero que han sido descritas, como gastritis bacteriana y otras infecciones del tracto gastrointestinal tipo colitis pseudomembranosa, abscesos hepáticos; enfermedad granulomatosa crónica en el contexto de infecciones supurativas recurrentes con linfadenitis; glomerulonefritis postinfecciosa IgA dominante, particularmente en diabéticos, con predominancia en los depósitos de IgA en el mesangio y en jorobas subepiteliales (Kradin, 2010).

Quizás luego de las infecciones en piel, contadas como las más frecuentes, se podría hablar de la osteomielitis en las que el *S. aureus* es responsable en el 80-90% de los casos de las que tienen origen hematógeno y en las que se logra aislar un micro organismo, generalmente

asociada a implantes de cuerpos extraños. La artritis séptica por su lado, es causada en un 60-70% por bacterias Gram positivas y de estas el 44% por *S. aureus* (Kradin, 2010).

El síndrome de la piel escaldada en el que hay una colonización y producción de toxinas exfoliativas A y B, con afectación extensa de la piel, el síndrome de shock tóxico asociado a la toxina del síndrome de shock tóxico (TSST-1) (Smith *et al.*, 1983) o exotoxinas B o C, que tuvo gran impacto al asociarse con el uso de tampones (Tang, Himmelfarb, Wills & Stratton, 2010).

La botriomicosis consistente en una infección bacteriana crónica que se manifiesta como tumores o placas que se ulceran y drenan gránulos blanquecinos que semejan micetoma u otra infección fúngica. Los gránulos (colonias bacterianas macizas) se encuentran dentro de los abscesos y se disponen en grupos como racimos de uvas. Dichas lesiones se distribuyen principalmente en cabeza, cuello y extremidades, y los agentes causantes usualmente son bacterias piógenas Gram positivas, dentro de las que encontramos casos descritos de *S. aureus* (Molina, Pérez y Zulueta, 2012 y Salomón, Bravo, Del Solar y Maquera, 2000).

Al hablar de los hallazgos de los cuadros clínicos secundarios al efecto de toxinas, se podrá observar edema generalizado de los órganos, metamorfosis grasa, necrosis de los miositos y pericarditis, con infiltrado inflamatorio de predominio linfocítico, a diferencia de lo observado en los patrones histopatológicos descritos anteriormente; con células de Anichkov alrededor de las arteriolas, con pocas células plasmáticas, eosinófilos y neutrófilos; los cuales se observan en los vasos sanguíneos de pequeño calibre ocluyéndolos, asociados a trombos de

fibrina y plaquetas, depósitos prominentes de IgG y moderado de C3 en la membrana basal alveolar y endotelial (Smith *et al.*, 1983).

Con el estudio bajo microscopía electrónica, se observan células endoteliales capilares edematizadas con numerosos gránulos de *Palade*, neumocitos tipo 1 y 2 con degeneración balonizante, a nivel del pulmón y, en la piel, tejido celular subcutáneo y músculo esquelético, infiltrado perivascular de eosinófilos, linfocitos, macrófagos y neutrófilos, con predominio de eosinófilos (Smith *et al.*, 1983).

2.5. Tratamiento

La importancia del tratamiento está en un buen diagnóstico clínico y apoyado con el resultado de laboratorio (microbiológico o histopatológico), con lo cual se necesita tratar no solo la bacteria sino las colecciones purulentas y las complicaciones sistémicas que acarrea. Por lo tanto, se debe considerar el tratamiento quirúrgico como terapia muy importante en las infecciones cutáneas localizadas (abscesos) (Paganini *et al.*, 2009 y Singer & Talan, 2014) y para neumonía complicada con empiema manejos como la toracoscopia (Macedo, Furtado y Miranda, 2010).

Para el tratamiento farmacológico se debe tener en cuenta la evolución hacia la resistencia que ha tenido el *S. aureus*; entonces se recordará que con el advenimiento en el año 1941 de la Benzilpenicilina se mejoró drásticamente el pronóstico de las diversas infecciones y, especialmente aquellas debidas a esta bacteria; a partir del año 1960 se detectan cepas resistentes

a las penicilinas, debido a una mutación bacteriana con producción de beta lactamasas, codificada por el gen *blaZ*.

Posteriormente, aparece la Meticilina que es una penicilina semisintética resistente a la beta lactamasa, introducida en 1959, para la que se documentó resistencia dos años posteriores a su uso inicial. Dicha resistencia es cada día mayor, codificada en el gen MecA responsable de la síntesis de la proteína ligadora de penicilina 2a. El MecA pertenece a una isla genómica conocida como *cassette cromosómico estafilococcico (SCCmec)*, que al estar presente confiere resistencia a los antibióticos betalactámicos, incluyendo cefalosporinas (Tibavizco *et al.*, 2007).

El objetivo principal en cuanto al tratamiento es que tenga una instauración apropiada y precoz para limitar la morbimortalidad asociada (Gómez *et al.*, 2009 y Contreras *et al.*, 2009); ya que autores como Paganini (2009) refieren mayor frecuencia de tratamiento discordante en los niños con infección por SAMR-AC que para los que tenían SAMR-AH y observó retraso en el inicio de tratamiento indicado de 72 y 96 horas, posiblemente en parte por la concepción de que el SAMR-AC tiene un comportamiento más loable, sin que esto sea así (Contreras *et al.*, 2009).

Para esto, la Vancomicina ha tenido un pobre desempeño y limitaciones farmacocinéticas y farmacodinámicas, especialmente, en los casos de infecciones pulmonares; por lo que su uso como monoterapia no se considera suficiente (Catena *et al.*, 2012; Noriega *et al.*, 2008 y Otera *et al.*, 2012); y se recomienda hacer asociación con Linezolid o Clindamicina, sin que haya pruebas contundentes.

El Linezolid suprime la expresión de la toxina de PVL, α -hemolisina y TSST-1, por lo que tendría ventajas en estos casos (Gómez *et al.*, 2009 y Karampela *et al.*, 2012).

No existen estudios para la duración de antibioticoterapia en neumonía por SAMR-AC, se sugiere mínimo 14 días hasta 6 semanas en bacteremia complicada (Gómez *et al.*, 2009).

Nuevas alternativas y futuros escenarios para disminuir la morbimortalidad de las infecciones por *Staphylococcus aureus* es la implementación de vacunas eficientes capaces de prevenir dichas enfermedades, lo cual requiere de mucho más estudio (Forero y Sosa, 2009; Kurlenda & Grinholc, 2012 y Xia *et al.*, 2013).

3. Diseño del Estudio

3.1. Tipo de estudio

Descripción de una serie de casos, captados de manera retrolectiva.

Los datos se consiguieron de las historias clínicas y de los informes de autopsias realizadas entre los años 2005 y 2015 en el Hospital Universitario de Santander (institución de tercer nivel de complejidad), de aquellos casos que cumplieron con los criterios de inclusión.

3.2. Población

3.2.1. **Población blanco.** Personas que fallecen secundario a infección por *Staphylococcus aureus*.

3.2.2. **Población de estudio.** Pacientes que fallecieron por infección por *S. aureus*, a quienes se realizó autopsia médico científica en el Hospital Universitario de Santander entre los años 2005 y 2015.

3.3. Criterios de Inclusión

Personas a las que se les haya realizado autopsia con diagnóstico previo de infección por *Staphylococcus aureus* o que en el examen anatomopatológico se evidencien colonias bacterianas de cocos Gram positivos dispuestos en “racimos de uvas”, ya sea en frotis de fluidos corporales o en cortes histológicos teñidos con Hematoxilina y Eosina.

3.4. Criterios de Exclusión

Personas a las que se les haya realizado autopsia médico científica con impresión diagnóstica de infección por *S. aureus*, sin que esta sea la causa de muerte.

Aquellos casos en los que no haya hemocultivo que apoye el diagnóstico o sin hallazgo en la autopsia de colonias bacterianas de cocos Gram positivos dispuestos en “racimos de uvas”.

3.5. Muestra

Todos los casos de autopsias en los que la causa de muerte fue infección por *Staphylococcus aureus* entre los años 2005 y 2015.

Se tomaron los casos en este intervalo de tiempo, ya que a partir del 2005 se crea el Hospital Universitario de Santander.

Hipótesis: El 40% de los pacientes que fallecen secundario a infección por *S. aureus*, presentan miocarditis como hallazgo histopatológico en las autopsias.

Según esta hipótesis, con miocarditis en $40\pm 10\%$ de los casos, se calcularía una muestra de 93 pacientes; sin embargo, se tomaron por conveniencia, todos los casos que cumplieron con los criterios de inclusión en el período de tiempo propuesto.

3.6. Variables

Tabla 1. Operacionalización de las variables captadas

Variable	Tipo de variable	Escala	Descripción
Generales			
Número de autopsia	Cualitativa, discreta, de razón, de carácter independiente	Según la asignación dada por años	Número asignado consecutivamente por el servicio de Patología, registrado en el informe de autopsia
Edad	Cuantitativa, discreta, de carácter independiente	Edad en años	Edad en años cumplidos del paciente
Sexo	Cualitativa, nominal, dicotómica de carácter independiente	1. Hombre 2. Mujer	Según sexo biológico

Procedencia	Cualitativa, nominal, dicotómica, de carácter independiente	1. Rural 2. Urbana 1. Rural 2. Urbana	Según se registró en historia clínica Según se registró en historia clínica
Tiempo de evolución	Cuantitativa, discreta, nominal, de carácter independiente	En días	Según registro en historia clínica.
Antecedente de infección por influenza, dengue u otra infección viral	Cualitativa, nominal, politómica, de carácter independiente	Nombre de la enfermedad	Según registro en historia clínica.
Antecedente de enfermedad crónica de la piel	carácter independiente	1. Si 2. No	
Antecedente de enfermedad del SNC			
Antecedente de Cirugía			
Antecedente de defectos inmunológicos			
Antecedente de uso de drogas psicoactivas			
Antecedente de insuficiencia renal			

Diagnóstico de ingreso	Cualitativa, nominal, dependiente	Nombre del diagnóstico	Según registro en la historia clínica
Clínicas			
Fiebre	Cualitativas,	1. Si	Según registro en
Lesiones en piel	nominales, de	2. No	la historia clínica
Dolor osteoarticular	carácter		
Tos	independiente		
Disnea			
Nuevo soplo cardíaco			
Paraclínicas			
Hemoglobina	Cuantitativas,	mg/dL	Según registro en
Hematocrito	ordinales, de	%	la historia clínica.
Recuento de leucocitos	razón,	En unidades de mil	
Diferencial	independiente	%	
Proteína C Reactiva		< y > 6 mg/dL	
Hemocultivos	Cualitativas,	Gérmen aislado	
Radiografía de tórax	nominal, independiente	Informe	
Anatomopatológicas			
Impétigo	Cualitativas, nominales,	Todas por infección por <i>S. aureus</i>	Según registro en el informe de
Foliculitis	dependientes	Presencia:	autopsia

Forúnculos		1. Si	Según registro en
Hidradenitis supurativa		2. No	el informe de
Mastitis		Fue la causa de	autopsia
Infección de sitio quirúrgico		muerte:	
Erisipela		1. Si	
Celulitis		2. No	
Fascitis			
Miositis			
Rinosinusitis			
Tonsilitis crónica			
Gastritis bacteriana			
Enfermedad Granulomatosa			
Crónica			
Abscesos hepáticos			
Sepsis/Bacteriemia			
Neumonía necrotizante			
○ Abscesos			
pulmonares			
○ Empiema			
Endocarditis		Todas por infección	
Miocarditis	Cualitativas,	por <i>S. aureus</i>	
Pericarditis	nominales,	Presencia:	
Meningitis	dependientes	1. Si	

Encefalitis	2. No	
Osteomielitis	Fue la causa de	Según registro en
Artritis séptica	muerte:	el informe de
Glomerulonefritis postinfecciosa	1. Si	autopsia
IgA dominante	2. No	
Síndrome de la piel escaldada		
Síndrome de shock tóxico		
Botriomicosis		

3.7. Procedimientos

3.7.1. **Recolección de la información.** Se extrajo la información de los informes de autopsia y de las historias clínicas en el formato expresamente diseñado.

Para diligenciar el instrumento, la autora revisó detalladamente los informes de las autopsias y las historias clínicas, en búsqueda de la información, transcribiéndola al formato.

Las historias clínicas de los pacientes incluidos fueron revisadas en medio físico y magnético, previa autorización de la directora del departamento de Patología y del departamento de estadística del Hospital; las cuales fueron solicitadas por el Dr. Julio César Mantilla, tutor del estudio y patólogo del Hospital Universitario de Santander y la autora, previo aval del comité de ética.

Se identificaron los casos con un número asignado consecutivamente según el orden dado por el número de autopsia y el año en que se realizó y, se mantuvieron bajo confidencialidad, en un cajón bajo llave en el departamento de Patología, ya que las historias clínicas y los informes de autopsias sólo fueron consultadas por la autora y, en algunos casos, por el tutor.

3.7.2. **Análisis de la información.** La información obtenida con el documento se transcribió por duplicado, con dos digitadores independientes y luego se compararon las bases de datos a fin de buscar y corregir inconsistencias; este proceso se llevó a cabo con EpiInfo 6.04c.

El análisis de los datos se realizó con Stata, versión 12.1 (StataCorp, College Station, Texas, Estados Unidos, 2013).

Se llevó a cabo un análisis univariado de las variables propuestas, cuantificando cuáles presentaron el menor y el mayor número de casos para aquellas que son cualitativas y se trabajó en torno a la mediana.

Para el análisis multivariado, se relacionaron las variables dependientes con las independientes, describiendo las asociaciones más relevantes.

4. Consideraciones Éticas

La presente investigación se realizó de acuerdo con la norma nacional vigente (resolución 008430 de 1993) para investigación en salud y la norma internacional (Declaración de Helsinki).

Se mantuvo el anonimato, la privacidad y la confidencialidad de la información personal, según el Decreto 1377 de 2013 por el cual se reglamenta parcialmente la Ley 1581 del 2012 del Congreso de la Republica, así como la Resolución de Rectoría de la UIS No. 1227 de agosto 22 de 2013 que regulan los asuntos de protección de datos personales y, de esta manera, se mantuvo la autonomía. A los casos se les asignó un número consecutivo, para su identificación dentro del estudio, el cual no correspondía al número de autopsia ni a otro dato que permitiera identificar a la persona. El análisis de los datos se realizó de manera colectiva, por lo que al publicar los resultados será imposible identificar a un individuo en particular. No se vislumbran problemas con los principios de beneficencia, maleficencia ni con el de justicia.

La investigación realizada no presentó riesgo para seres humanos, ya que los sujetos de estudio ya habían fallecido y se contó con consentimiento informado, firmado previamente por los familiares, para la realización de la autopsia médico científica, en el cual reza: "...sobre los procedimientos investigativos que realizará el médico patólogo".

Además, el estudio se basó en el decreto 786 de 1990 en el que se reglamenta la práctica de las autopsias, en cuyo capítulo V "De las Autopsias Clínicas", Artículo 15, se hace referencia

a la práctica de viscerotomías: “...para recolectar órganos u obtener muestras de componentes anatómicos o líquidos orgánicos para fines de docencia o investigación...”.

5. Resultados

5.1. Variables sociodemográficas.

En total se captaron 30 pacientes. La mayoría de los casos se presentaron en el año 2007 (9 casos, 30%), seguido por el año 2012 con 4 casos (13%). Durante el año 2005 no se registró ningún caso. Ver figura 1.

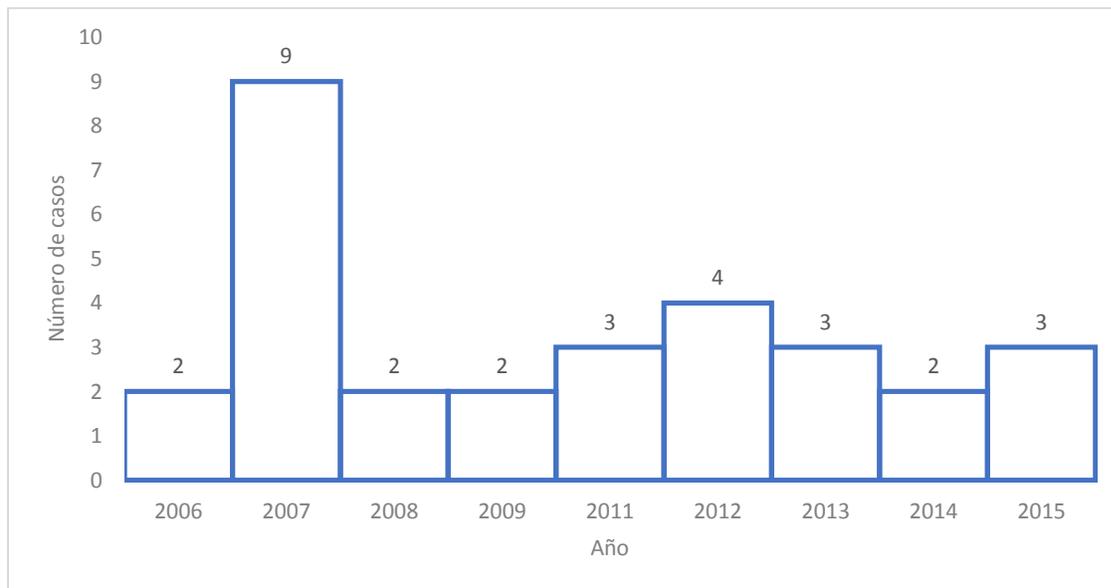


Figura 1. Número de casos por año

La edad de los pacientes se encontró entre 2 y 76 años, con mediana de 25 años. Ver figura 2.

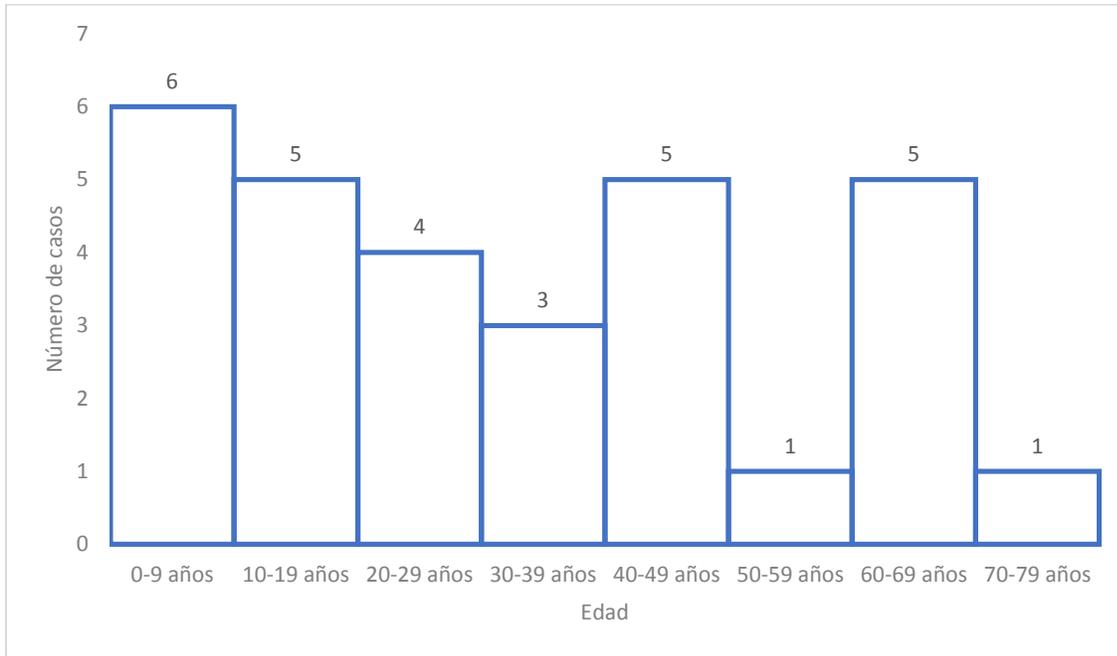


Figura 2. Edad de los pacientes

De los 30 casos, 28 correspondieron a hombres (93%) y 2 a mujeres (7%); 19 (63%) eran del área urbana, 9 (30%) de área rural y de 2 casos (7%) no se tuvo información.

5.2. Variables clínicas.

La mayoría de los casos consultaron al Hospital Universitario de Santander, institución de tercer nivel de complejidad, entre el segundo y el sexto día de sintomatología, con rango de tiempo de

evolución entre 0 y 60 días. Ver figura 3. En la tabla 1 se muestran las comorbilidades encontradas.

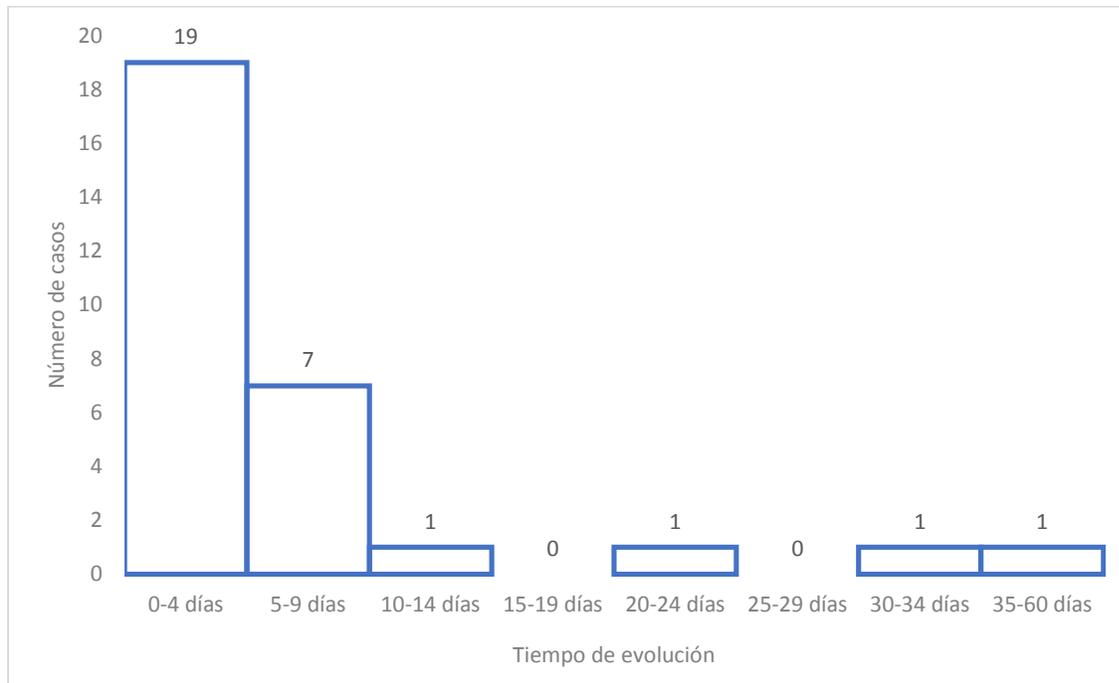


Figura 3. Número de casos por tiempo de evolución.

Tabla 2. Comorbilidades

Comorbilidad	Presencia (%)		
	Si	No	Sin información
Influenza	0 (0%)	22 (73%)	8 (27%)
Dengue	3 (10%)	20 (67%)	7 (23%)
Otra enfermedad viral	0 (0%)	22 (73%)	8 (27%)
Enfermedad crónica de la piel	1 (3%)	21 (70%)	8 (27%)
Enfermedad del Sistema Nervioso Central	0 (0%)	22 (73%)	8 (27%)
Cirugía previa	1 (3%)	21 (70%)	8 (27%)
Defectos inmunológicos	1 (3%)	21 (70%)	8 (27%)
Consumo de sustancias psicoactivas	0 (0%)	22 (73%)	8 (27%)
Insuficiencia renal	4 (13%)	19 (63%)	7 (23%)
Trauma previo	2 (7%)	21 (70%)	7 (23%)

Adicionalmente, se encontraron como antecedentes 1 caso (3%) con diabetes, 4 (13%) con hipertensión arterial, 1 (3%) con asma, 1 (3%) con consumo de bebidas alcohólicas, 1 (3%) con cáncer gástrico, 1 (3%) con episodio convulsivo, 1 (3%) con estenosis aórtica, 2 (7%) con tuberculosis, 1 (3%) con ICC y 1 (3%) con hipotiroidismo.

El caso con antecedente de estenosis aórtica presentó clínicamente soplo cardiaco y en la autopsia se encontró endocarditis y miocarditis.

Ocho casos (27%) presentaron múltiples comorbilidades.

En la figura 4 se muestra la frecuencia de síntomas encontrados, observando predominio de fiebre y disnea relacionadas con sepsis y compromiso respiratorio, respectivamente. Ver tablas 2 y 4 y figura 6.

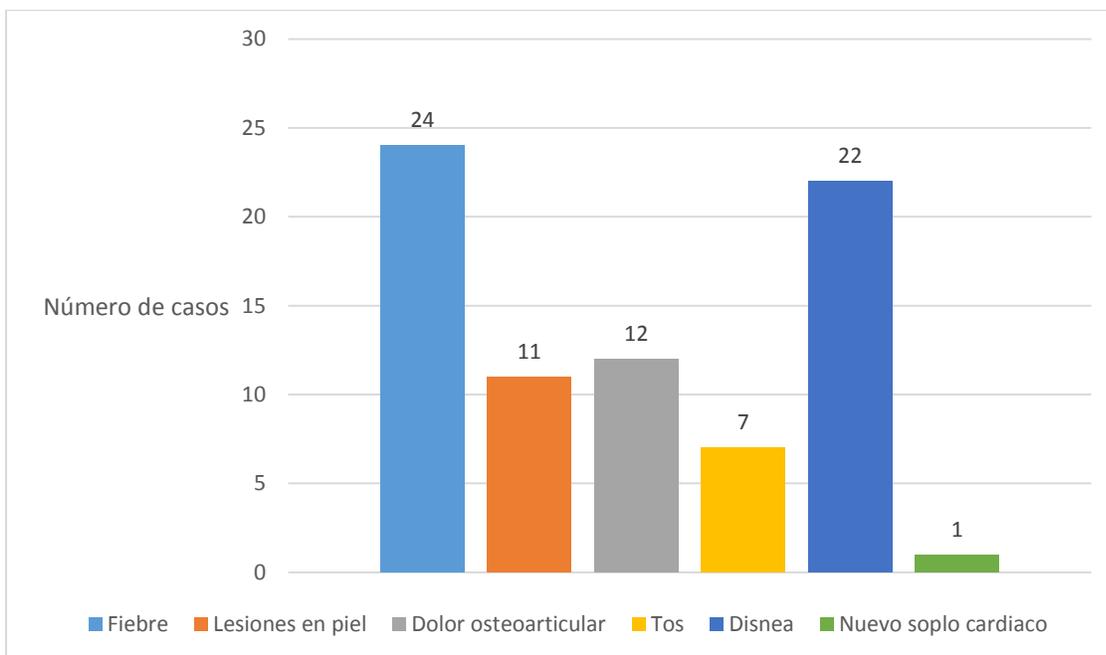


Figura 4. Síntomas

Dentro de los diagnósticos de ingreso se contaron como los más frecuentes 13 casos con sepsis, 3 de ellas por *S. aureus*, 6 casos diagnosticados como dengue, 6 casos con neumonía, 3 con infección de tejidos blandos, 3 con dolor abdominal y 3 con falla renal. Ver tabla 1.

Tabla 3. *Diagnósticos de ingreso. Se calculó el porcentaje sobre 29 casos, ya que uno de ellos ingresó muerto.*

Diagnóstico de ingreso	Número absoluto	Porcentaje
Sepsis	13	44,83
Dengue	6	20,69
Neumonía	6	20,69
Infección de tejidos blandos	3	10,34
Dolor abdominal	3	10,34
Falla renal	3	10,34
Síndrome febril agudo	3	10,34
Choque séptico	3	10,34
Varicela	2	6,90
Piomiositis	2	6,90
Falla orgánica múltiple	2	6,90
Trastorno hidroelectrolítico	2	6,90
Infección de Sistema Nervioso Central	2	6,90
Desnutrición	2	6,90
Tuberculosis pulmonar	2	6,90
Insuficiencia cardiaca congestiva	2	6,90
Peritonitis	2	6,90
Síndrome icterico	2	6,90
Hemorragia de vías digestivas altas	2	6,90
Insuficiencia respiratoria aguda	1	3,45
Abdomen agudo	1	3,45
Derrame pleural	1	3,45
Neoplasia pulmonar	1	3,45
Síndrome anémico	1	3,45
Artritis séptica	1	3,45
Trombosis venosa profunda	1	3,45

Malaria	1	3,45
Meningitis	1	3,45
Tromboembolismo pulmonar	1	3,45
Síndrome coronario	1	3,45
Hipertensión arterial	1	3,45
Diabetes Mellitus	1	3,45
Edema pulmonar	1	3,45
Miocarditis	1	3,45
Deshidratación severa	1	3,45
Obstrucción intestinal	1	3,45
Dolor torácico	1	3,45
Infarto Agudo de Miocardio	1	3,45
Síndrome de Dificultad Respiratoria del Adulto	1	3,45
Miasis cutánea	1	3,45
Glomerulonefritis postinfecciosa	1	3,45
Accidente Cerebro-vascular	1	3,45
Eritema multiforme	1	3,45
Coledocolitiasis	1	3,45
Cáncer periampular	1	3,45
Falla respiratoria refractaria	1	3,45
Estado postparo	1	3,45
Lactante menor	1	3,45
Choque por dengue	1	3,45
Anasarca	1	3,45
Síndrome nefrótico	1	3,45
Hepatopatía alcohólica	1	3,45
Total	29	100

5.3. Paraclínicos.

De los 30 casos, a 19 (63%) se les realizó cuadro hemático, cuyos detalles se muestran en la tabla

3. A 10 casos (30%) se les realizó PCR (proteína C reactiva) con valores entre 2,3 y 384 mg/dL.

Tabla 4. Resumen de los valores de cuadro hemático.

Variable	Valor menor encontrado	Valor mayor encontrado	Promedio
Hemoglobina de ingreso (mg/dL)	7,5	16,3	11,6
Hematocrito de ingreso (%)	17	49	34,7
Leucocitos totales de ingreso	2500	40870	13400
% de neutrófilos de ingreso	9	93	75,5
% de linfocitos de ingreso	3	42	13,3

Se encontró que 4 casos (13%) tuvieron hemocultivo positivo para *S. aureus.*, con 2 casos (6%) *S. aureus* meticilino resistente, 2 casos (6%) fueron negativos y para los restantes 22 (73%) no se encontraron datos en la historia clínica. Uno de los casos (3%) tuvo dos hemocultivos negativos y, adicionalmente, se cultivó *S. aureus* en líquido bronquial y líquido peritoneal en otros casos.

En la radiografía de tórax, 14 casos (47%) presentaron infiltrados multilobares, 1 caso (3%) presentó atelectasias laminares basales con posteriores derrames pleurales bilaterales, 1 (3%) caso presentó infiltrados mixtos de predominio derecho y 14 casos (47%) no tuvieron registro de Rx.

Con consolidación lobar se hallaron 6 casos (20%) y 4 casos presentaron tanto consolidación lobar como infiltrado multilobares en la radiografía de tórax.

5.4. Hallazgos macroscópicos y microscópicos de la autopsia.

Dentro de los hallazgos anatomopatológicos más frecuentes se encontraron 29 casos (97%) con septicemia, todas ellas causa de muerte, 29 casos con neumonía y 21 casos (70%) con abscesos

pulmonares. Ver figura 6. Además, como hallazgos infrecuentes y llamativos, se encontraron abscesos en glándulas suprarrenales, médula ósea, abscesos miocárdicos, vasculitis séptica, abscesos espláncnicos, adenopatías con abscesos y prostatitis aguda bacteriana severa.

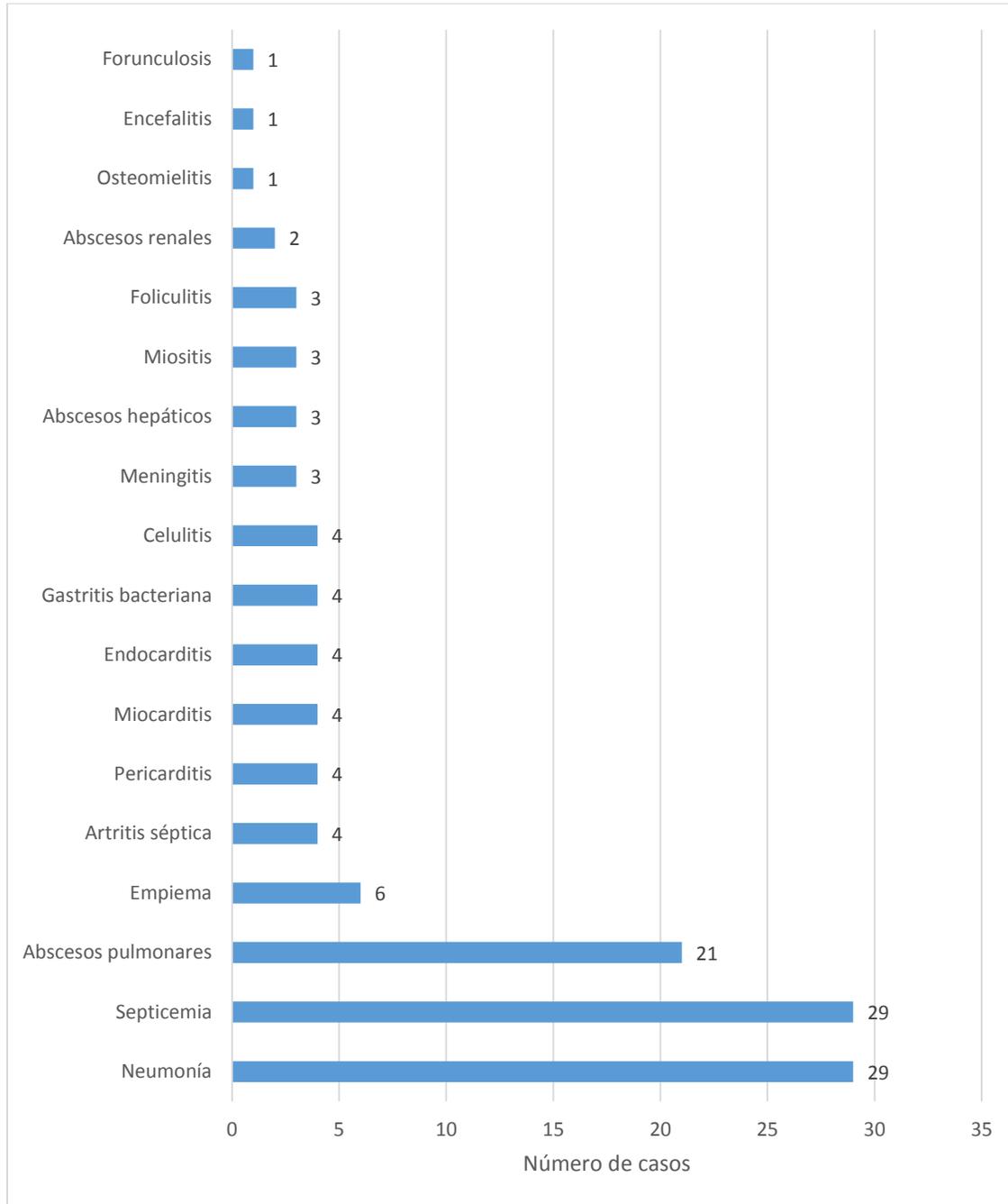


Figura 5. Hallazgos de la autopsia.

No se obtuvieron en los protocolos de autopsia casos con impétigo, hidradenitis supurativa, mastitis, infección de sitio quirúrgico, erisipela, fascitis, rinosinusitis, tonsilitis crónica, ni enfermedad granulomatosa crónica y ninguno tuvo glomerulonefritis, síndrome de piel escaldada, síndrome de choque tóxico ni botriomicosis.

La mayoría de los casos tuvo por lo menos 3 hallazgos anatomopatológicos relacionados con la infección por *S. aureus*. Aquellos que tuvieron 1 o 2 hallazgos fueron los que sufrieron infección por virus dengue concomitante y presentaron neumonía como manifestación de la infección por *S. aureus*. Ver figura 7.

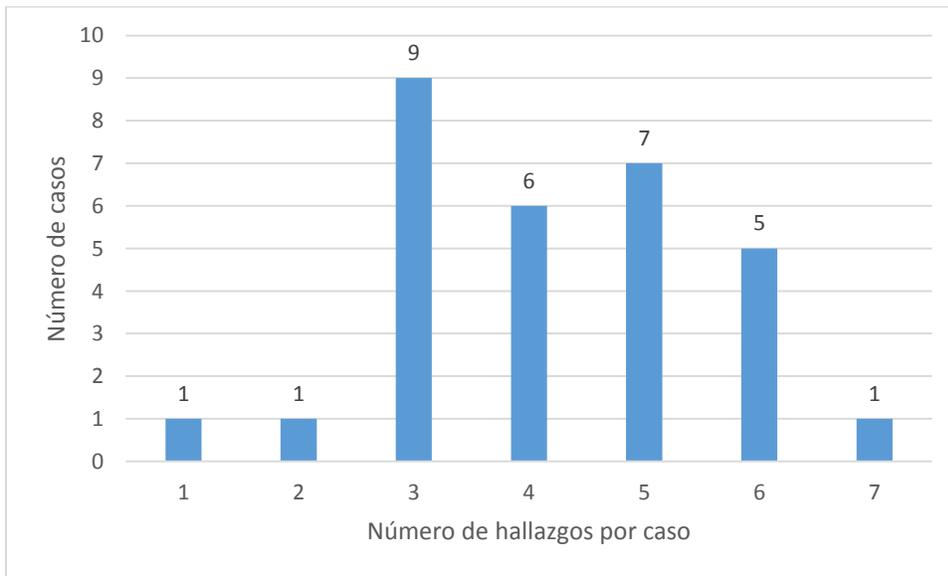


Figura 6. Número de hallazgos anatomopatológicos por caso

En la tabla 4 se muestran los sistemas corporales comprometidos por infección por *S. aureus* en los casos estudiados. Al relacionar las manifestaciones clínicas con los sistemas corporales afectados llama la atención que, aunque casi la totalidad de los casos presentó compromiso respiratorio, sólo 6 casos (20%) manifestaron tos; 29 casos mostraron sepsis de los cuales 24 tuvieron fiebre; de los 4 casos que tuvieron endocarditis, a sólo 1 (3%) se le detectó soplo cardíaco y 9 casos presentaron lesiones en piel al momento de la autopsia, sin embargo, solo se describen 6 casos clínicamente con compromiso cutáneo. Ver tabla 5.

Tabla 5. *Sistemas corporales comprometidos en cada paciente*

Paciente	Sistema corporal						Tej. Blandos
	SNC	Resp.	GI	GU	CV	Piel	
1		X					X
2		X					
3		X			X		
4		X		X	X	X	
5		X	X	X		X	
6		X				X	
7		X					
8	X			X	X		
9	X	X					
10	X	X		X	X	X	
11		X		X			X
12		X					
13		X	X				
14		X					
15		X					
16		X			X		
17		X			X	X	X
18		X	X	X			
19		X					
20		X				X	
21		X	X				

22	X	X		X	X		
23		X				X	
24		X	X		X		X
25		X					
26	X	X				X	X
27		X	X			X	X
28		X	X		X		
29		X					
30		X					
Total	5	29	7	7	9	9	6

SNC: sistema nervioso central, Resp.: respiratorio, GI: gastrointestinal, GU: genitourinario, CV: cardiovascular.

Tabla 6. Manifestaciones clínicas relacionadas con los sistemas corporales afectados

Manifestación clínica	Sistema corporal						
	SNC	Resp.	GI	GU	CV	Piel	Tejidos blandos
Fiebre	3/5 (60%)	23/29 (79%)	7/7 (100%)	6/7 (86%)	7/9 (78%)	8/9 (89%)	5/6 (83%)
Lesiones en piel	4/5 (80%)	10/29 (35%)	2/7 (29%)	4/7 (57%)	5/9 (56%)	6/9 (67%)	6/6 (100%)
Dolor osteoarticular	2/5 (40%)	11/29 (38%)	5/7 (71%)	2/7 (29%)	5/9 (56%)	7/9 (78%)	5/6 (83%)
Tos	3/5 (60%)	6/29 (21%)	1/7 (14%)	1/7 (14%)	4/9 (45%)	3/9 (33%)	2/6 (33%)
Disnea	3/5 (60%)	21/29 (72%)	7/7 (100%)	4/7 (57%)	6/9 (67%)	6/9 (67%)	6/6 (100%)
Soplo cardíaco	1/5 (20%)	1/29 (3%)	0 (0%)	1/7 (14%)	1/9 (11%)	0 (0%)	0 (0%)

SNC: sistema nervioso central, Resp.: respiratorio, GI: gastrointestinal, GU: genitourinario, CV: cardiovascular.

Por otro lado, un caso que tenía como antecedente infección crónica de la piel, presentó durante su evolución lesiones descritas clínicamente y como hallazgo de autopsia. De los 3 casos que presentaron dengue como comorbilidad hubo un caso con dolor osteoarticular, sin

compromiso de tejidos blandos por *S. aureus*, los dos restantes no presentaron osteomialgia. Un caso tuvo antecedente de cirugía, se le realizaron 2 hemocultivos que fueron negativos, la radiografía mostró infiltrados multilobares y en la autopsia se encontró neumonía multilobar y gastritis bacteriana relacionada con su antecedente quirúrgico. De los 12 casos con compromiso de piel y tejidos blandos, solo 2 tuvieron antecedente de trauma. En 12 casos (40%) se realizó diagnóstico en el momento del ingreso al hospital.

No fue posible determinar si la infección por *S. aureus* fue adquirida en la comunidad o en el ámbito hospitalario, por la poca información ofrecida en la historia clínica.

No se encontró una relación relevante entre variables anatomopatológicas y paraclínicas, ya que no a todos los pacientes se les realizaron paraclínicos. De igual manera, tampoco hubo una tendencia significativa en cuanto a la relación entre variables anatomopatológicas y generales.

6. Discusión y Conclusión

El *S. aureus* es una bacteria que causa infecciones en pacientes de todas las edades, desde lesiones en piel, sistema osteoarticular, hasta neumonía necrotizante y abscesos en múltiples órganos con bacteremia (Adem *et al.*, 2005; Catena *et al.*, 2012; Otera *et al.*, 2012; Shinefield & Ruff, 2009 y Xia *et al.*, 2013); presente tanto en la comunidad como en el ámbito hospitalario,

con gran prevalencia en infecciones de piel y tejidos blandos (Contreras *et al.*, 2009; Dhaona *et al.*, 2012; Karampela *et al.*, 2012; Lam, Bauer & Neuner, 2012 y Otto, 2012) y, de manera similar a lo informado en la literatura mundial, es una bacteria con gran prevalencia en los hospitales colombianos, lo que ha llevado a que se realicen estudios de su caracterización molecular (Contreras, 2010; Cortes, Gómez, Cuervo y Leal, 2007; Machuca *et al.*, 2013; Machuca *et al.*, 2014; Ocampo *et al.*, 2014; Rojas, Galván y Lazala, 2012 y Tibavizco *et al.*, 2007). Por otro lado, a nivel local es la bacteria más frecuentemente encontrada en el servicio de Pediatría de la institución donde se realizó el presente estudio durante los años 2006 a 2008, según lo descrito por Forero (2009), con gran predominio de *Staphylococcus aureus* meticilino resistente (SAMR), lo cual es preocupante sumado a la emergencia mundial de esta bacteria (Vandenesch *et al.*, 2003 y Xia *et al.*, 2013), considerada como una de las superbacterias por el Centers for Disease Control and Prevention (CDC, 2016).

Se obtuvieron 30 casos en 10 años de estudio, la mayoría de ellos durante el año 2007 sin que se hubiese podido hacer una relación con algún factor que determinara esta tendencia; con edades por debajo de los 50 años; fueron hombres en un 93% al igual que lo encontrado por Gonzalez (2005); procedentes del área urbana en un 63%; quienes consultaron durante los primeros 6 días de sintomatología, con insuficiencia renal y dengue como comorbilidades más frecuentes y 8 de los casos (27%) presentaron múltiples comorbilidades.

No se pudo caracterizar adecuadamente los factores de riesgo, posiblemente por la relativa poca cantidad de pacientes, no así como en el estudio de van Velzen (2011) donde se estudiaron 5155 casos para SAMR y encontraron como factores de riesgo para adquirir la bacteria edad mayor a 64 años, falla renal y heridas abiertas.

La mayoría presentó fiebre (80%) y disnea (73%) en relación al hallazgo de neumonía en casi todos los casos (97%). Los diagnósticos clínicos más frecuentes fueron sepsis, dengue y neumonía. Sólo a 19 casos se les hizo cuadro hemático durante su estancia hospitalaria y a 8 hemocultivo, lo que no permitió realizar una relación entre los paraclínicos y los hallazgos anatomopatológicos. Como hallazgo adicional se cultivó la bacteria en líquido bronquial y peritoneal de 2 casos independientes y la radiografía de tórax mostró infiltrados multilobares en 47% de los casos, similar a lo descrito en la literatura de pacientes con compromiso neumónico (Dickson *et al.*, 2008; Gómez *et al.*, 2009; Mongkolrattanothai, Boyle, Kahana & Daum, 2003 y Noriega *et al.*, 2008).

Hay casos publicados con co-infección por virus dengue y *S. aureus* (Araújo *et al.*, 2010; Chai *et al.*, 2007 y Hongsiriwon, 2002) y, de manera similar a lo que se encontró, la infección bacteriana tuvo lugar luego de un pródromo viral con empeoramiento severo del estado clínico, rápida evolución (de 3 a 5 días), muerte secundaria a falla multiorgánica y hallazgos en la autopsia de múltiples émbolos sépticos en diferentes órganos y colonias bacterianas; sobrepuesto a los hallazgos por infección viral, asociado a daño alveolar difuso y neumonía (Araújo *et al.*, 2010).

En uno de los tres casos del presente estudio con dengue e infección por *S. aureus* se presume que el ingreso de la bacteria pudo estar asociado a un sitio de venopunción donde se encontró celulitis, a diferencia de la hipótesis de Araújo (2010), que propone una posible pérdida de la barrera intestinal secundaria a hipotensión e ingreso de las bacterias al torrente circulatorio por traslocación. En los otros dos casos podría corresponder a estado de inmunosupresión secundaria a la infección viral (Araújo *et al.*, 2010 y Chai *et al.*, 2007).

Se han descrito casos en la literatura de infección por *S. aureus* que desarrollan síndrome de Waterhouse-Friderichsen (Adem *et al.*, 2005). Se encontraron 3 casos que, si bien no cumplen todos los criterios (fiebre, erupción cutánea, púrpura, coagulopatía y choque secundario a hemorragia en las glándulas suprarrenales) (Waterhouse, 1911), presentaron múltiples abscesos en glándulas suprarrenales, así como fue observado también por Gonzalez (2005); uno de ellos con foliculitis como posible fuente de inóculo y endocarditis, además de abscesos en otros órganos.

Hay publicaciones de casos aislados de pacientes que han sufrido inicialmente infecciones de tejidos blandos como osteomielitis con posterior bacteremia y sepsis de rápida instauración, en los que se ha aislado *Staphylococcus aureus* meticilino resistente adquirido en la comunidad (SAMR AC), han recibido tratamiento quirúrgico y antibiótico con recuperación completa (Contreras *et al.*, 2009 y Dhaona *et al.*, 2012); otros con infección cutánea y pleuroneumonía causadas por SAMR AC a quienes se trató y se recuperaron como lo describe Noriega (2008) en Chile y 2 casos colombianos estudiados por Gómez (2009) de pacientes adultos, quienes presentaron síntomas respiratorios, neumonía necrotizante, falla respiratoria hipoxémica, uno de ellos con endocarditis sobreagregada, choque séptico y disfunción multiorgánica manejados en UCI y quirúrgicamente, con adecuada respuesta al tratamiento. Catena (2012) reporta un caso de neumonía necrotizante, del cual se aisló *Staphylococcus aureus* meticilino sensible adquirido en la comunidad (SAMS AC) con leucocidina de Pantón Valentin (LPV), quien requirió tratamiento quirúrgico, antibiótico y se aplicó inmunoglobulina endovenosa, con lo que presentó mejoría total.

Dickson (2008) informa un caso que desarrolló neumonía necrotizante rápidamente progresiva causada por SAMR AC que no presentó mejoría con el tratamiento instaurado y

falleció; Paganini (2009) obtuvo de un estudio multicéntrico prospectivo 70 casos de pacientes pediátricos con infecciones por *Staphylococcus aureus* meticilino resistente adquirido en hospital (SAMR AH) de los que fallecieron 4 y, 281 casos con SAMR AC, de los que fallecieron 3; Mongkolrattanothai (2003) describió 4 casos pediátricos de infección severa por SAMR AC y SAMS AC, de los cuales uno falleció pocas horas luego del ingreso al hospital con neumonía, empiema y bacteremia secundaria a infección por SAMS AC sin que se realizara autopsia y, más recientemente, Iiczyszyn (2016) realizó caracterización de cepas de *S. aureus* causante de infecciones invasivas en 88 pacientes pediátricos en Polonia, de los cuales fallecieron 4. A ninguno de estos casos se le realizó estudio anatomopatológico.

Otera (2012) describe un caso con neumonía necrotizante rápidamente progresiva por SAMR AC que no presentó mejoría con el tratamiento y falleció, cuyo estudio anatomopatológico mostró neumonía necrotizante extensa con grandes abscesos pulmonares, daño alveolar difuso y abundantes cocos Gram positivos. Gonzalez (2005) presenta 14 casos pediátricos de infección por *S. aureus*, 12 con infección por SAMR AC y 2 con SAMS AC, 2 de ellos con descripción de microabscesos en pulmón, corazón, tejido laríngeo, glándulas suprarrenales y colon; 13 de 14 presentaron compromiso respiratorio, solo uno de ellos con neumonía necrotizante asociado a infección por influenza, haciendo énfasis en que la mayoría tenían antecedente de trauma e infecciones de tejidos blandos por SAMR AC. Adicionalmente, dado el estudio epidemiológico del comportamiento de las cepas de *S. aureus* en dicha población, propone que deben tenerse en cuenta factores como la inmunidad del huésped, hormonales y expresión de proteínas que determinen un comportamiento más agresivo de la infección.

En Minnesota, USA, el CDC (1999) reportó 4 casos de infección fatal por SAMR AC, sensible a otros antibióticos, todos pediátricos, sin factores de riesgo, a excepción de uno de ellos con antecedente de infección por *S. aureus* en la hermana mayor; 2 casos con erupción petequiral, con clínica de falla ventilatoria y hallazgo en la autopsia de bronconeumonía bilateral con abscesos, neumonía necrotizante, múltiples abscesos en diferentes órganos y uno de ellos con antecedente de trauma. A estos pacientes se les aisló la bacteria de líquido cefalorraquídeo y esputo.

La serie de casos más grande encontrada en la literatura que incluye estudio anatomopatológico es la de Mantilla (2009) con 9 casos que presentaron choque séptico por *S. aureus* con manifestaciones cutáneas; hombres jóvenes en su mayoría; quienes adquirieron la infección en la comunidad, con predominio de procedencia rural, a diferencia del presente estudio en el que la mayoría fueron del área urbana; tuvieron una evolución corta (de 4 a 6 días); en 3 casos se realizó diagnóstico premortem; 7 casos tuvieron foco primario en la piel y 2 en el sistema osteoarticular; todos tuvieron compromiso pulmonar con neumonía piógena necrotizante, similar a lo encontrado en el presente estudio, con abscesos en diferentes órganos. Se hizo énfasis en las manifestaciones cutáneas, encontrando que éstas eran mal interpretadas como secundarias a dengue, varicela, síndrome de Henöch Schölein y urticaria.

El caso más reciente de infección fatal por SAMR descrito por Tupe (2016) falleció secundario a bacteremia por *Staphylococcus aureus* que complicó el curso de un eczema herpeticum con escabiosis, en una paciente con inmunosupresión iatrogénica; la autopsia mostró compromiso pulmonar, derrame pleural y pericárdico, cambios citopáticos en piel y un absceso en el tórax.

El presente estudio fue planteado con la hipótesis de que 40% de los pacientes que fallecen secundario a infección por *S. aureus*, tendrían miocarditis; sin embargo, se encontró este hallazgo en 4 casos lo que corresponde a un 13% y, la mayoría de los pacientes presentó compromiso multiorgánico por infección por *S. aureus*, similar a lo descrito por algunos autores (Gonzalez *et al.*, 2005).

Las infecciones por SAMR pueden llegar a ser muy severas y presentarse en pacientes previamente sanos con infección adquirida en la comunidad (Gonzalez *et al.*, 2005; Karampela *et al.*, 2012 y Mongkolrattanothai *et al.*, 2003), por lo que es sumamente importante realizar una historia clínica detallada que permita orientar los posibles casos como patología infecciosa, con factores de riesgo que proporcionen una alta sospecha de infección por SAMR, especialmente, el adquirido en comunidad; tomar las muestras de laboratorio necesarias y realizar los estudios imagenológicos pertinentes, similar a lo propuesto por Tibavizco (2007), para identificar el lugar de adquisición de la bacteremia, hacer diagnóstico topográfico, de las complicaciones, tener en cuenta los factores de riesgo y pronósticos y tratar de acuerdo a las características propias de la bacteria; ya que la presentación clínica e imagenológica puede ser confusa, como ocurrió en el caso descrito por Dhanoa (2012) donde una osteomielitis por SAMR AC imagenológicamente planteó inicialmente un osteosarcoma; dado que la demora en el diagnóstico y tratamiento pueden llevar a un desenlace fatal.

Karampela (2012) hace énfasis en la alta mortalidad de las neumonías causadas por SAMR AC y en que se debe tener alta sospecha en adultos jóvenes previamente sanos.

Esta información es valiosa ya que aporta datos a las estadísticas locales y nacionales sobre la enfermedad, de las cuales hay pocos registros y, los que existen se han realizado en pacientes hospitalizados que sobreviven a la infección (Contreras, 2010; Forero y Sosa, 2009;

Machuca *et al.*, 2014 y Rojas *et al.*, 2012) o en los que se ha hecho caracterización molecular (Cortes *et al.*, 2007; Machuca *et al.*, 2013 y Ocampo *et al.*, 2014). Por otro lado, se trata de la descripción de una serie de casos grande con hallazgos clínicos y anatomopatológicos, de lo que sólo se encuentra un estudio en la literatura consultada (Mantilla *et al.*, 2009).

El estudio tuvo como limitación el número relativamente poco de casos. La principal debilidad es que no se cuenta en todos los casos con la toma de hemocultivo para confirmar el germen y el tipo de cepa implicada. Para esto se ha realizado una prueba piloto con muestras tomadas de las autopsias, de donde se ha aislado el *S. aureus* y se ha tipificado la cepa, lo que podría constituirse en un nuevo estudio.

Dicha debilidad es ajena al departamento de Patología y, a pesar de esto, se pudo identificar morfológicamente la bacteria y las lesiones descritas en la literatura, en los casos estudiados.

Existe el sesgo de la manera en la que se captaron los casos, dado que por conveniencia se tomaron todos los que había en el periodo de tiempo estudiado.

Se proponen nuevos estudios que caractericen la prevalencia de SAMR en nuestra población (Contreras, 2010; Correa, Delgado, Rangel, Bello y Reyes, 2012; Forero y Sosa, 2009; Gómez *et al.*, 2009; Machuca *et al.*, 2013; Machuca *et al.*, 2014; Ocampo *et al.*, 2014 y Rojas *et al.*, 2012) en relación a hallazgos anatomopatológicos (Mantilla *et al.*, 2009).

Estos hallazgos serán útiles en el ámbito clínico ya que, al correlacionarlos, alertarán sobre la presencia de esta infección, para identificar y caracterizar la bacteria y de esta manera instaurar un tratamiento oportuno y adecuado que permita controlar la septicemia y reestablecer la función de los órganos afectados (Dhaona *et al.*, 2012; Dickson *et al.*, 2008; Gómez *et al.*,

2009 y Karampela *et al.*, 2012). Además, podría ayudar a diseñar guías similares a las implementadas en el Reino Unido (Nathwani *et al.*, 2008), para ser aplicadas localmente de acuerdo a la epidemiología propia.

Adicionalmente, se constituye en un referente para futuros estudios anatomopatológicos, ya que muestra una serie importante de casos que padecieron diversa afectación por esta bacteria, con gran compromiso del sistema respiratorio y bacteremia que fue lo que finalmente los llevó a fallecer.

Como medidas de control de la infección y propagación especialmente del SAMR se enfatiza en la prevención de la infección y medidas de control para la transmisión cruzada en hospitales (van Velzen *et al.*, 2011).

El desafío actual es caracterizar adecuadamente las nuevas cepas de *Staphylococcus aureus*, conocer su comportamiento epidemiológico, establecer pautas de diagnóstico y tratamiento oportunos y, de acuerdo a esto, implementar el mejor tratamiento disponible, en aras de evitar secuelas y, por supuesto, la alta mortalidad a que lleva una neumonía necrotizante y una bacteremia por este germen.

El presente estudio mostró, de manera similar a lo descrito por otros autores, la rápida evolución de esta infección. En cuanto a factores de riesgo sólo se pudo encontrar una mayor cantidad de casos con insuficiencia renal comparado con los otros factores de riesgo que se han encontrado asociados, además del hallazgo de 3 casos de co-infección con dengue de lo cual hay pocas publicaciones. Hubo una gran variedad en los diagnósticos clínicos de ingreso, lo que ratifica la importancia de sospechar rápidamente la infección y realizar los estudios que permitan confirmar el diagnóstico, ya que no a todos se les realizó hemocultivo. Por otra parte, todos los

hallazgos tuvieron como característica la formación de abscesos en diferentes órganos y la sepsis secundaria a la bacteremia.

Por lo tanto, en un paciente joven con clínica de fiebre y síntomas respiratorios, con sepsis de rápida evolución, debe sospecharse infección por *Staphylococcus aureus*, más aún si tiene lesiones en piel y síntomas osteoarticulares.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Adem P., Montgomery C., Husain A., Koogler T., Arangelovich V., Humilier M., Boyle S. &

Daum R. (2005). *Staphylococcus aureus* Sepsis and the Waterhouse–Friderichsen Syndrome in Children. *N Engl J Med*, 353, 1245-51.

Araújo S., Ribeiro D., Ribeiro J., Oliveira J., Souza V.L. & Nobre V. (2010). Case report: Fatal

Staphylococcal Infection following Classic Dengue Fever. *Am J Trop Med Hyg*, 83(3), 679-682.

Catena V., Balocchi M., Lentini P., Badolati L., Baccarin M., Del Monte D. & Rubini A. (2012).

Necrotizing pneumonia caused by Panton Valentine leukocidin producing methicillin susceptible *Staphylococcus aureus* (MSSA). *Infez Med*, 3, 205-210.

Centers for Disease Control and Prevention. (1999). Four pediatric deaths from community-

acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*—Minnesota and North Dakota, 1997–1999. *JAMA*, 282, 1123–1125.

Chai L.Y.A., Lim P.L., Lee C.C., Hsu L.Y., Teoh Y.L., Lye D.C.B., Krishnan P. & Leo Y.S.

(2007). Cluster of *Staphylococcus aureus* and dengue co-infection in Singapore. *Ann Acad Med Singapore*, 36, 847–850.

Contreras G., Pérez N., Murphy J., Cleary T. & Heresi G. (2009). *Empyema necessitans* and acute

osteomyelitis associated with community acquired methicillin resistant *Staphylococcus aureus* in an infant. *Biomédica*, 29, 506-12.

Contreras K. (2010). *Incidencia de infecciones del torrente sanguíneo por Staphylococcus aureus*

en pacientes críticamente enfermos en Unidades de Cuidado Intensivo en Colombia 2004-2008 (Trabajo de grado presentado para optar al título de Especialista en Medicina Interna). Universidad Nacional de Colombia, Bogotá, Colombia.

Correa O., Delgado K., Rangel C., Bello A. y Reyes N. (2012). Nasal and vaginal colonization of methicillin resistant *Staphylococcus aureus* in pregnant women in Cartagena Colombia. *Colomb Med*, 43(1), 19-27.

Cortes J., Gómez C., Cuervo S. y Leal A. (2007). Implicaciones en Salud Pública de *Staphylococcus aureus* Meticilino Resistente Adquirido en la Comunidad en Bogotá, Colombia. *Rev Salud Pública (Bogotá)*, 9(3), 448-454.

Dhaona A., Ajit V., Mansor A., Yasim M., Ting K. & Lin K. (2012). Acute haematogenous community acquired methicillin resistant *Staphylococcus aureus* osteomyelitis in an adult: Case report and review of literature. *BMC Infect Dis*, 12, 270.

Dickson R., Martinez S. & Ortiz J. (2008). A Case of Rapidly Progressive Necrotizing Pneumonia

Caused by Community Acquired Methicillin Resistant *Staphylococcus aureus*. *Respir Care*, 53(9), 1223-1226.

Forero M. y Sosa L. (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 (Trabajo de grado para optar al título de especialista en Pediatría). Universidad Industrial de Santander, Bucaramanga, Colombia.

Gómez C.H., Perilla A.M., González C., Valderrama S.L., Vanegas N., Chavarro B., Triana L.C.,

Támara J.R. y Álvarez C.A. (2009). Neumonía necrosante por *Staphylococcus aureus* extrahospitalario resistente a la meticilina: reporte de dos casos en Colombia. *Biomédica.*, 29, 523-30.

Gonzalez B.E., Martinez G., Hulten K., Hammerman W.A., Coss J., Avalos A., Mason E. &

Kaplan S. (2005). Severe Staphylococcal Sepsis in Adolescents in the Era of Community-Acquired Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*. *Pediatrics*, 115, 642-648.

Hongsiriwon S. (2002). Dengue hemorrhagic fever in infants. *Southeast Asian J Trop Med Public Health*,

Health, 33, 49-55.

Ilczyszyn W., Sabat A., Akkerboom V., Szkarlat A., Klepacka J., Sowa I., Wasik B., Kosecka M.,

Buda A., Miedzobrodzki J. & Friedrich A. (2016). Clonal Structure and Characterization of *Staphylococcus aureus* Strains from Invasive Infections in Paediatric Patients from

- South Poland: Association between Age, spa Types, Clonal Complexes, and Genetic Markers. *PLoS ONE*, 11(3), e0151937. doi:10.1371/journal.pone.0151937.
- Karampela I., Poulakou G. & Dimopoulos G. (2012). Community acquired methicillin resistant *Staphylococcus aureus* pneumonia: an update for the emergency and intensive care physician. *Minerva Anesthesiol*, 78, 930-40.
- Kradin R.L. (2010). *Diagnostic Pathology of Infectious Disease*. Philadelphia, USA: Elsevier.
- Kumar V., Abbas A.K., Fausto N. & Mitchell R.N. (2010). *Robbins Patología Humana*. Barcelona, España: Elsevier.
- Kurlenda J. & Grinholc M. (2012). Alternative therapies in *Staphylococcus aureus* diseases. *Acta Biochim Pol*, 59, 171-184.
- Lam S., Bauer S. & Neuner E. (2012). Predictors of septic shock in patients with methicillin resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Int J Infect Dis*, 16, e453-e456.
- Las superbacterias amenazan a los pacientes en los hospitales. (3 de Marzo de 2016). *Centers for Disease Control and Prevention. Comunicado de prensa*.
- Macedo M., Furtado K. y Miranda T. (2010). Necrotizing pneumonia in children submitted to thoracoscopy due to pleural empyema: incidence, treatment and clinical evolution. *J Bras Pneumol*, 36(3), 301-305.
- Machuca M., González C. & Sosa L. (2014). Methicillin resistant *Staphylococcus aureus* causes

both community associated and health care associated infections in children at the Hospital Universitario de Santander. *Biomédica*, 34(Supl. 1), 163-9.

Machuca M., Sosa L., González C. (2013). Molecular Typing and Virulence Characteristic of Methicillin Resistant *Staphylococcus aureus* Isolates from Pediatric Patients in Bucaramanga, Colombia. *PloS ONE*, 8(8), e73434.

Mandell G.L., Bennett J.E. & Dolin R. (2012). *Enfermedades Infecciosas. Principios y Práctica*. Barcelona, España: Elsevier.

Mantilla J.C., Vásquez A.J. y Díaz J.A. (2009). Manifestaciones cutáneas de la sepsis fulminante por *Staphylococcus aureus*. Un estudio de autopsias. *Rev Asoc Col Dermatol.*, 17(1), 25-33.

McKinnell J., Miller L., Eelis S., Cui E. & Huang S. (2013). A Systematic Literature Review and Meta analysis of Factors Associated with MRSA Colonization at Time of Hospital or ICU Admission. *Infect Control Hosp Epidemiol*, 34(10), 1086/673157.

Molina A., Pérez E. y Zulueta T. (2012). Úlcera plantar crónica en inmigrante africano. *Actas Dermosifiliogr*, 103(8), 733-734.

Mongkolrattanothai K., Boyle S., Kahana M. & Daum R. (2003). Severe *Staphylococcus aureus* Infections Caused by Clonally Related Community-Acquired Methicillin-Susceptible and Methicillin-Resistant Isolates. *CID*, 37, 1050–8.

Nathwani D., Morgan M., Masterton R.G., Dryden M., Cookson B.D., French G. & Lewis D.

(2008). British Society for Antimicrobial Chemotherapy Working Party on Community-onset MRSA Infections. Guidelines for UK practice for the diagnosis and management of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) infections presenting in the community. *J Antim Chem*, 61, 976-94.

Noriega L.M., González P., Hormazábal J.C., Pinto C., Canals M., Munita J.M., Thompson L.,

Marcotti A., Pérez J., Ibáñez D., Araya P., Canals C. y Vial P. (2008). *Staphylococcus aureus* comunitario resistente a cloxacilina: Comunicación de los primeros cinco casos descritos en Chile. *Rev Med Chile*, 136, 885-891.

Ocampo A., Vélez L., Robledo J. y Jiménez J. (2014). Cambios a lo largo del tiempo en la

distribución de los complejos de clones dominantes de *Staphylococcus aureus* resistente a la metilina en Medellín, Colombia. *Biomédica*, 34(Supl. 1), 34-40.

Otera H., Yamamoto G., Ohkusu K., Kozuki H., Hashimoto K. & Tada K. (2012). Necrotizing

Pneumonia in the Community. *Intern Med*, 51, 2463-2467.

Otto M. (2012). MRSA virulence and spread. *Cell Microbiol*, 14(10), 1513-1521.

Paganini H., Della M.P., Muller B., Ezcurra G., Uranga M., Aguirre C., Ensinck G., Kamiya M.,

Miranda R., Ciriaci C., Hernández C., Casimir L., Rial M.J., Schenonne N., Ronchi E., Rodríguez M. del C., Aprile F., De Ricco C., Saito V., Vrátnica C., Pons L., Ernst A., Morinigo S., Toffoli M., Bosque C., Monzani V., Mónaco A., Pinheiro J.L., López M. del P., Maninno L. y Sarkis C. (2009). Infecciones por *Staphylococcus aureus* resistente a metilina adquiridas en la comunidad en niños antes sanos y en niños relacionados al hospital en la Argentina. *Rev Chil Infect.*, 26(5), 406-412.

Rojas C., Galván J. y Lazala O. (2012). *Epidemiología de las infecciones osteoarticulares por*

Staphylococcus aureus meticilino resistente en los últimos 5 años en el Hospital de la Misericordia (Trabajo de investigación presentado para optar al título de especialista de Ortopedia y Traumatología). Universidad Nacional de Colombia, Bogotá, Colombia.

Salomón M., Bravo F., Del Solar M. y Maquera L. (2000). Botriomicosis por *Staphylococcus*

aureus: reporte de un caso. *Folia Dermatológica Peruana*, 11(2), 27-30.

Singer A. & Talan D. (2014). Management of Skin Abscesses in the Era of Methicillin Resistant

Staphylococcus aureus. *N Engl J Med*, 370, 1039-47.

Smith J.H., Krull F., Cohen G.H., Truant A.L., Goldblum R., Haque A. & Ladoulis C.T. (1983).

A Variant of Toxic Shock Syndrome. Clinical, Microbiologic, and Autopsy Findings in a Fatal Case. *Arch Pathol Lab Med.*, 107, 351-357.

Tang Y., Himmelfarb E., Wills M. & Stratton C. (2010). Characterization of three

Staphylococcus

aureus isolates from a 17 year old female who died of Tampon Related Toxic Shock Syndrome. *J Clin Microbiol*, 48(5), 1974-1977.

Tibavizco D., Rodríguez J.Y., Silva E., Cuervo S.I. y Cortés J.A. (2007). Enfoque terapéutico de

la bacteriemia por *Staphylococcus aureus*. *Biomédica*, 27, 294-307.

Tupe C., Weiler B., Verceles A. & McCurdy M. (2016). A Fatal Case Of Eczema Herpeticum

With Septic Shock Due To Methicillin-Resistant *Staphylococcus Aureus*. *Am J Crit Care*, 25, 379-382.

Vandenesch F., Naimi T., Enright M., Lina G., Nimmo G.R., Heffernan H., Liassine N., Bes M., Greeland T., Reverdy M.E. & Etienne J. (2003). Community Acquired Methicillin Resistant *Staphylococcus aureus* carrying Panton Valentin Leukocidin genes: worldwide emergence. *Emerg Infect Dis*, 9(8), 978-984.

Van Velzen E.V.H., Reilly J.S., Kavanagh K., Leanord A., Edwards G.F.S., Girvan E.K., Gould I.M., Mackenzie F.M. & Masterton R. (2011). A Retrospective Cohort Study into Acquisition of MRSA and Associated Risk Factors After Implementation of Universal Screening in Scottish Hospitals. *Infect Control Hosp Epidemiol*, 32(9), 889-896.

Waterhouse R. (1911). A case of suprarenal apoplexy. *Lancet*, 1, 577-8.

Weber M., Hartley J., Klein N., Risdon R., Malone M. & Sebire N. (2011). Staphylococcal toxins

in sudden unexpected death in infancy: experience from a single specialist centre. *Forensic Sci Med Pathol*, 7, 141-147.

Xia J., Gao J., Kokudo N., Hasegawa K. & Tang W. (2013). Methicillin resistant *Staphylococcus aureus* antibiotic resistance and virulence. *Biosci Trends*, 7(3), 113-121.