

COMPORTAMIENTO DEL ESTAFILOCOCO AUREUS METICILINO
RESISTENTE PROCEDENTE DE LA COMUNIDAD, MRSA-CA EN EL
SERVICIO DE INFECTOLOGIA PEDIATRICA DEL HOSPITAL
UNIVERSITARIO HERNANDO MONCALEANO PERDOMO DE NEIVA,
COLOMBIA.

LIDY TATIANA GUZMAN CORTES

UNIVERSIDAD SURCOLOMBIANA
FACULTAD DE SALUD
ESPECIALIZACION EN PEDIATRIA
NEIVA
2010

COMPORTAMIENTO DEL ESTAFILOCOCO AUREUS METICILINO
RESISTENTE PROCEDENTE DE LA COMUNIDAD, MRSA-CA EN EL
SERVICIO DE INFECTOLOGIA PEDIATRICA DEL HOSPITAL
UNIVERSITARIO HERNANDO MONCALEANO PERDOMO DE NEIVA,
COLOMBIA.

LIDY TATIANA GUZMAN CORTES

Trabajo de grado presentado como requisito para optar al título de
Especialista en Pediatría

Asesor
Dr. DORIS SALGADO GARCIA
Pediatra

UNIVERSIDAD SURCOLOMBIANA
FACULTAD DE SALUD
ESPECIALIZACION EN PEDIATRIA
NEIVA
2010

Nota de aceptación:

Firma presidente del jurado

Firma del jurado

Firma del jurado

Neiva, agosto de 2010

DEDICATORIA

A mis maestros con cariño y admiración quienes a través de la transmisión de sus conocimientos y experiencias, fortalecieron en mi el deseo de superación.

A mi hijo Camilo Andres, lo mas importante de mi vida, mis padres, mis amigos por todo el apoyo incondicional.

Lady Tatiana

AGRADECIMIENTOS

El autor expresa sus agradecimientos a:

A Dios fuente infinita de amor y sabiduría.

A Mis pacientes razón de ser de mi profesión.

A Mis padres, hermanos y en general toda la familia, quienes con amor y entrega me brindaron apoyo incondicional e hicieron de mi la profesional que soy.

A todos mil gracias.....

CONTENIDO

	Pág.
INTRODUCCIÓN	15
1 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	19
2 JUSTIFICACIÓN	21
3 PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	23
4 OBJETIVOS	24
4.1 OBJETIVO GENERAL	24
4.2 OBJETIVOS ESPECIFICOS	24
5 DISEÑO METODOLOGICO	25
5.1 DEFINICIÓN DE VARIABLES	25
5.1.1 Edad	25
5.1.2 Sexo	25
5.1.3 Diagnóstico	25
5.1.4 Días de hospitalización	26
5.1.5 Resistencia y sensibilidad antibiótica	26
5.1.5.1 Antibióticos analizados	27
6 MARCO TEORICO	28
6.1 INFECCIÓN ESTAFILOCÓCICA: UNA PERSPECTIVA HISTÓRICA	28
6.2 ESTAFILOCOCO AUREUS: COMPONENTES Y PRODUCTOS	28
6.2.1 Genoma	29
6.2.2 Pared Celular	29
6.2.3 Cápsula	29
6.2.4 Las proteínas de superficie	30
6.2.5 Toxinas	31

	Pág.	
6.2.6	Las enzimas y otros componentes bacterianos	32
6.2.7	Regulación genética de la expresión de determinantes de virulencia.	32
6.3	PATOGÉNESIS	32
6.3.1	La colonización y la enfermedad	33
6.3.2	Factores de virulencia y enfermedad	33
6.3.3	Patogenia de la infección por MRSA-HA	36
6.3.3.1	Historia de MRSA	36
6.3.3.2	Patogenia de la infección por MRSA-CA	36
6.3.4	El papel de Pantón valentin leucocidina (PVL) versus otros determinantes de virulencia.	37
6.4	LA COLONIZACIÓN Y CA-MRSA	39
6.5	ES MRSA MÁS VIRULENTO QUE MSSA?	39
6.6	BROTOS ESTAFILOCÓCICOS Y LA IMPORTANCIA DE LA TRANSMISIÓN	40
6.7	RESISTENCIA BACTERIANA ANTES Y AHORA	42
6.8	DEL HOSPITAL A LA COMUNIDAD	43
6.9	FISIOPATOLOGÍA DE LA INFECCIÓN ESTAFILOCÓCICA	46
6.10	ANTIBIÓTICOS: EL CICLO DEL USO Y RESISTENCIA	48
6.11	SITUACIÓN ACTUAL	49
6.12	RESUMEN	50
7	RESULTADOS	52
7.1	SEXO	52
7.2	EDAD	53
7.3	DIAGNÓSTICOS	53
7.4	RESISTENCIA	54

	Pág.
7.4.1 Resistencia a oxacilina	54
7.4.2 Resistencia a otros antimicrobianos	55
7.5 ESTANCIA HOSPITALARIA	55
8 DISCUSION Y CONCLUSIONES	57
BIBLIOGRAFIA	63

LISTA DE TABLAS

		Pág.
Tabla 1	Características de CA-MRSA en relación a virulencia, patogenicidad y características bacterianas (26).	40
Tabla 2	Características de MRSA-CA diferenciales con MRSA-HA en relación a los antibacterianos.	49
Tabla 3	Características generales de la población.	52
Tabla 4	Diagnósticos y MRSA-CA.	55
Tabla 5	Diagnósticos en infecciones por estafilococo aureus procedente de la comunidad y promedio de estancia hospitalaria.	56

LISTA DE FIGURAS

		Pág.
Figura 1	Estructura del Estafilococo aureus.	30
Figura 2	Estafilococo en leucocito polimorfonuclear en muestra de esputo. (Extendido de gram x 1000).	31
Figura 3	Pigmentación de sus colonias.	31
Figura 4	Estafilococo aureus procedente de la comunidad y distribución por edad.	53
Figura 5	Diagnósticos y Estafilococo aureus procedente de la comunidad.	53
Figura 6	Resistencia a oxacilina.	54
Figura 7	Diagnósticos en infección por Estafilococo aureus procedente de la comunidad.	54
Figura 8	Infecciones por Estafilococo aureus procedente de la comunidad y estancia hospitalaria	55
Figura 9	Algoritmo manejo de infecciones por Estafilococo aureus procedente de la comunidad.	61
Figura 10	Algoritmo manejo de infecciones por Estafilococo aureus procedente de la comunidad.	62

RESUMEN

En la última década han sido cada vez más frecuentes los informes de infecciones causadas por cepas de *Estafilococo aureus* resistente a meticilina asociadas a la comunidad (CA-MRSA, por Community-associated methicillin-resistant *S. aureus*).

El aumento de la prevalencia de MRSA en todo el mundo, junto con la descripción de cepas con sensibilidad disminuida a los glucopéptidos, que en la práctica traduce la pérdida de posibles alternativas terapéuticas, conduce a la necesidad de detectar y controlar este tipo de aislamientos.

En los últimos años, los informes sobre este tipo de infecciones se han multiplicado en diferentes regiones del planeta y revelan que los niños son una población especialmente afectada.

En el servicio de infectología pediátrica de nuestra institución hospital universitario Hernando Moncaleano Perdomo (Neiva-Huila) era cada vez más frecuente la presencia de infecciones por *estafilococo aureus* meticilino resistente procedentes de la comunidad y el inicio de tratamiento empírico discordante. Esto nos motivó a conocer el comportamiento de dicho patógeno y establecer la incidencia en nuestra población hospitalizada.

Se realizó un estudio retrospectivo, descriptivo, observacional en el periodo comprendido entre el 8 de mayo del 2007 al 30 de septiembre del 2009, revisando en primer lugar la base de datos del servicio de infectología y posteriormente las historias clínicas, seleccionándose los casos procedentes de la comunidad y extrayendo la información de los reportes de cultivos.

Es muy alarmante la resistencia encontrada a oxacilina 73.3%. Esta es un alerta epidemiológico, para todo el personal de atención en salud. No se encontró resistencia a clindamicina, vancomicina y trimetoprim sulfametoxazole en los datos analizados. Los niños presentados en este informe presentaron infecciones localizadas en piel y partes blandas con mayor frecuencia, al igual que lo comunicado en la bibliografía internacional. Es importante destacar que en todo paciente con infección localizada de piel y partes blandas se deberá obtener una muestra microbiológica de la lesión para poder confirmar la etiología, como se recomienda internacionalmente.

Es considerable además la presencia de infecciones osteoarticulares asociadas y la descripción de infecciones profundas (neumonía, endocarditis, etc) que complican la evolución de estos pacientes con la necesidad de tratamientos más agresivos y prolongados.

Se reevalúa el manejo empírico inicial con oxacilina y se plantea un nuevo esquema, con el objetivo de optimizar el tratamiento de estos pacientes y evitar las complicaciones.

Palabras claves. Estafilococo aureus, adquirido - comunidad, meticilino – resistente, niños.

ABSTRACT

In the last decade have been increasingly frequent reports of infections caused by strains of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* associated with the community (CA-MRSA, Community-associated methicillin per-resistant *S. aureus*).

The increasing prevalence of MRSA worldwide, together with the description of strains with reduced susceptibility to glycopeptides, which in practice means the loss of therapeutic alternatives, leading to the need to detect and control this type of insulation.

In recent years, reports of such infections have increased in different regions of the planet and show that children are a population particularly affected.

In the service of pediatric infectious diseases of our institution, university hospital Moncaleano Hernando Perdomo (Neiva-Huila) became increasingly frequent infections caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* from the community and the onset of discordant empirical therapy. This motivated us to know the behavior of the pathogen and establish the incidence in our hospitalized population.

We performed a retrospective, descriptive, observational, in the period from May 8, 2007 to September 30, 2009, reviewing first the service database of infectious diseases and medical records then, selecting cases from community and extracting the information of cultures reports.

It is very alarming resistance to oxacillin found 73.3%. This is an epidemiological alert for all healthcare staff. None were resistant to clindamycin, vancomycin and trimethoprim / sulfamethoxazole in the data. The children presented in this report had localized infections in skin and soft tissue more frequently, like what is reported in international literature. Importantly, in all patients with localized infection of skin and soft tissue should be obtained microbiological sampling of the lesion to confirm the etiology, as recommended internationally.

There is considerable further the presence of associated bone and joint infections and the description of deep infections (pneumonia, endocarditis, etc.) that complicate the outcome of these patients with the need for more aggressive and prolonged treatment.

Reassessment of the initial empiric treatment with oxacillin, and proposes the new scheme, in order to optimize treatment of these patients and prevent complications.

Key words: Staphylococcus aureus; Community-acquired; Methicillin-resistant; Children.

INTRODUCCION

Desde los años 60 el *Estafilococo aureus* meticilino resistente (MRSA) emergió como un patógeno nosocomial tanto en la población adulta como en la población pediátrica. Aunque el MRSA es una amenaza continua para los trabajadores de la salud en pacientes hospitalizados es más alarmante el MRSA como causa de infecciones en la comunidad. Ahora es endémico en el mundo entero. Recientemente se acuñó el término “community –associated (CA) MRSA” para describir las infecciones en personas sin factores de riesgo para distinguirlas de las infecciones asociadas al cuidado de la salud “health care associated (HA) MRSA “. (1)

Comparaciones genotípicas y fenotípicas entre MRSA-HA y MRSA-CA aislados han encontrado un importante número de diferencias entre estos 2 grupos.

Los MRSA son generalmente resistentes a otras importantes familias de antibióticos, por lo que desde la aparición de estas bacterias multirresistentes, los glucopéptidos, en particular la Vancomicina, se han convertido en las drogas de elección y muchas veces en las únicas opciones terapéuticas.(2)

La identificación, primero en Japón en 1996 y luego en otros países de MRSA de sensibilidad disminuida a la vancomicina (VISA, VRSA) y de la primera cepa con alto nivel de resistencia a la vancomicina en EE.UU. en el 2002 nos ponen frente a la posibilidad de enfrentar en un futuro, no muy lejano infecciones por *Estafilococo aureus* resistentes a todos los antibióticos en uso.

Las primeras cepas de *S. aureus* resistentes a la meticilina y por ende a todos los betalactámicos fueron aisladas en Europa en el curso de los 6 primeros meses que siguieron a la introducción de la meticilina en la terapéutica anti infecciosa en 1960. (3)

El elemento central de la resistencia a la meticilina en *S. aureus* es la adquisición horizontal del gen *mecA*, el cual se encuentra en un elemento genético móvil grande, conocido como casete cromosomal estafilocócico *mec* ("staphylococcal cassette chromosome *mec*", SCC*mec*). Este cassette no es endógeno de esta bacteria y se encuentra integrado en el cromosoma.

El gen *mecA* codifica para una proteína de unión a la penicilina (PBP) de 78 kDa, llamada PBP2a, la cual presenta baja afinidad para la meticilina y a todos los

antibióticos β -lactámicos que se han desarrollado, incluyendo las isoxazoil penicilinas (por ejemplo, la oxacilina). La proteína PBP2a continúa sintetizando peptidoglucano para la pared celular aun cuando las PBP normales estén inhibidas por los antibióticos. (4)

Este fragmento de ADN adicional promueve además la inserción de plásmidos y transposones de resistencia a otros antibióticos determinando así una evolución progresiva y continua de las MRSA hacia la multiresistencia.

En muchas áreas CA-MRSA ha adquirido el gen Panton-Valentin Leucocidina el cual le confiere virulencia y ha sido asociado con infecciones complicadas en piel, tejidos blandos y muculoesqueleticas y neumonías necrotizantes.(5)

Este extraordinario potencial genético para desarrollar resistencia a los antibióticos sumado a una variedad de mecanismos de virulencia y la habilidad para persistir en el medio ambiente ha tornado al *S. aureus* en un patógeno humano eficaz cuya importancia no ha cesado de aumentar en las dos últimas décadas.

Tal como lo evidencia diversos estudios de vigilancia, existe un incremento global de la prevalencia de MRSA al interior de la especie aunque con diferencias notables entre las diferentes regiones y países. El estudio de vigilancia de infecciones SENTRY en sus primeros informes mostró que en EE.UU. la prevalencia de MRSA es del 34,2%, en Europa 26,3%, en la región oeste del Pacífico 46% y en Latinoamérica 34,9%, La prevalencia fue baja en países como Canadá (5,7%), los Países Bajos y Suiza (inferior al 2%) mientras que se mostró mucho más alta que el promedio en países como Portugal e Italia (Más del 50%), Japón y Hong Kong (superior al 70%). En Latinoamérica, la prevalencia de MRSA de los países participantes del SENTRY fue: Argentina, 42,7%; Brasil, 33,7%; Chile, 45,3%; Colombia, 8,6%; y, México 11,4%.

Según el estudio SENTRY el *Staphylococcus aureus* es la causa etiológica más frecuente de sepsis, infecciones de piel/tejidos blandos y neumonía, y el NNIS (National Nosocomial Infectious Surveillance System, (NNIS) de EUA ,lo señala como la causa más común de neumonía nosocomial y la segunda causa de sepsis.

Debido al aumento de la prevalencia de los MRSA y otros gram positivos multi-resistentes, la vancomicina, comercializada en 1958, ha sido utilizada con mayor frecuencia en el tratamiento de infecciones severas como única alternativa terapéutica.

Sin embargo, este antibiótico está lejos de ser perfecto: Los glucopéptidos en general, vancomicina y teicoplanina, poseen solo una actividad bactericida lenta sobre los estafilococos y es frecuente observar entre los MRSA un fenómeno de tolerancia a estos antibióticos. La vancomicina tiene por otra parte un potencial nefrotóxico.

Los primeros estafilococos de sensibilidades intermedias o resistentes a los glucopéptidos (*S. epidermidis* y *S. haemolyticus*) fueron reportados hacia fines de la década de los 80. La emergencia de *Staphylococcus aureus* resistente a la vancomicina es más tardía. Hiramatsu describió en 1997 los primeros MRSA resistentes a la vancomicina y a la teicoplanina. El mecanismo que explica esta resistencia es un aumento del peptidoglucano parietal que secuestra el antibiótico y le impide llegar a su estructura blanco.

Las cepas resistentes a la vancomicina pueden ser "homogéneas" (VISA, GISA, VRSA), con MICs a la vancomicina iguales o superiores a 8µg/mL, o heterorresistentes (hétero-VRSA) con MICs de 1 a 4µg/mL pero con subpoblaciones bacterianas resistentes. Cepas homogéneas han sido responsables de infecciones resistentes a los tratamientos con vancomicina mientras que resultados contradictorios con el uso de vancomicina han sido observados con las cepas hétero-VISA.

Hiramatsu descubrió que las cepas hétero-VRSA tenían en los hospitales japoneses una prevalencia promedio de 9% entre las MRSA, estas cepas han sido también detectadas en otros países pero con una prevalencia inferior al 1,5%.

El explosivo aumento de la prevalencia de MRSA y de enterococos resistentes, nos ha hecho aún más dependientes de este antibiótico. Su uso sin embargo no carece de riesgos, la aparición de cepas de *Estafilococo aureus* de sensibilidad disminuida o resistente a la vancomicina en diversos países y de *Enterococcus* resistentes a los glucopéptidos nos obliga a buscar alternativas terapéuticas.

Otro aspecto importante a tratar son las medidas para evitar la diseminación. Según investigadores de los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC) de Estados Unidos, alrededor de 2 millones de habitantes del país son portadores de *Estafilococo aureus* resistente a metilina en sus fosas nasales. En su estudio examinaron la presencia de la bacteria en las fosas nasales de 9.622 participantes en una encuesta de ámbito nacional realizada entre 2001 y 2002. Encontraron que el 32,4% presentaban la bacteria, y en el 0,8% de los casos se trataba de *Estafilococo aureus* resistente a metilina. Extrapolando las cifras a la población de Estados Unidos se observa que cerca de 90 millones de habitantes serían portadores de *S. aureus* en sus fosas nasales y en 2,3 millones de casos se trataría de la bacteria resistente a metilina.

Por otra parte, en Sur América se han documentado casos de SARM-AC con características similares a los casos reportados en USA, las cepas aisladas presentan de igual manera, susceptibilidad a la gran mayoría de grupos antimicrobianos, dichos casos fueron reportados en Uruguay, Brasil y Colombia principalmente. (6)

El MRSA es ya una de las principales causa de infección nosocomial en la región de América Latina, y el número de informes de infecciones adquiridas en la comunidad de MRSA también está aumentando. Sin embargo, la magnitud del problema no se entiende completamente, especialmente ya que los datos tienden a provenir de los grandes hospitales, mientras que gran parte de la población es servida por pequeños centros comunitarios de salud que no cuentan con amplias instalaciones para realizar vigilancia microbiológica. En conclusión, los programas de mayor alcance y coordinados para proporcionar informes periódicos de vigilancia de MRSA son necesarias en toda la región de América Latina.(6)

En Colombia, tras la aparición e identificación de los casos de SARM-AC, se realizó un estudio documentado en cuatro ciudades (Cali, Cartagena, Villavicencio y Bogotá) en un periodo comprendido entre 2006-2007, en los cuales se evidenciaron casos con complicaciones tales como fascitis necrotizante, bacteriemia, abscesos paraespinales, artritis o meningitis, con una tasa de mortalidad del 20% en eventos causados por SARM-AC lo que implica un problema serio y creciente en nuestro país.(7)

En Colombia datan otros estudios, entre ellos, uno publicado en el 2007 donde se analizaron los patrones de susceptibilidad a los antibióticos de aislamientos ambulatorios de *S. aureus* de los años 2001 a 2005 de la base de datos del Grupo para el Control de la Resistencia Bacteriana en Bogotá (GREBO) para determinar aquellos con perfil sugestivo de SARM- AC .Durante todo el periodo del estudio la prevalencia de SARM osciló entre 15,5 % y 32 % de los aislamientos ambulatorios. Los aislamientos compatibles con SARM-AC, presentaron durante el periodo de estudio porcentajes de aparición entre 2,2 % y 4,8 % . Fue un estudio retrospectivo a partir de una base de datos que está hecha con énfasis en la vigilancia de la resistencia nosocomial y no de pacientes ambulatorios. Esto explica el bajo porcentaje de pacientes ambulatorios. (8)

La vigilancia tiene especial importancia para el control de los antibióticos, ya que está dirigida a lograr la utilización racional de los medicamentos. Además, permite a las autoridades locales y a los proveedores de salud, apoyados en este tipo de investigaciones realizar intervenciones oportunas frente a la resistencia antibiótica como lo es el caso de MRSA -AC.

1. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La resistencia antimicrobiana es una grave amenaza en Salud Pública, cepas de estafilococo aureus resistente a meticilina, son de particular interés debido a su virulencia y resistencia a múltiples antibióticos.

Importantes cambios en las características epidemiológicas y microbiológicas de las infecciones por estafilococo aureus, incluyen el continuo incremento en la prevalencia de estafilococo aureus meticilino resistente nosocomial (asociado a pacientes hospitalizados), y la emergencia de estafilococo aureus meticilino resistente adquirido en la comunidad.

Cada año se incrementan los reportes que mencionan las infecciones estafilocócicas como causa de muerte. Esta bacteria está emergiendo en la población general (comunidad), en quienes no tienen factores de riesgo establecidos, afectando a niños y adultos jóvenes. Debido a que la bacteria, se concentra en las vías nasales y se transmite en general por contacto de la piel, es mandatorio a seguir ciertas estrategias para evitar su diseminación.

Esta emergencia de Estafilococo aureus resistente a meticilina adquirido en la comunidad en la población general, tiene una importancia clínica, porque no son susceptibles a beta-lactámicos, los cuales son usados como terapia empírica inicial en varias infecciones en piel y tejidos blandos de la comunidad.

Según estudios del CDC, tres cuartos de los casos adquiridos en la comunidad, fueron infección de la piel, pero el 23% de los casos requirieron hospitalización.

Aunque la mayoría de las infecciones por Estafilococo aureus resistente a meticilina adquiridas en la comunidad no han sido severas. Algunos de los afectados que tuvieron infección de piel y de tejidos blandos, desarrollaron complicaciones tales como neumonía fulminante necrotizante, bacteriemia, endocarditis, u osteomielitis. Infecciones fatales (neumonía fulminante necrotizante) han ocurrido en niños previamente sanos.

La multi-resistencia en MRSA es también un factor clave de trascendencia clínico-terapéutica y sobre los costos sanitarios, por la necesidad de tratamientos antibióticos parenterales que prolongan la estancia media de los pacientes afectados. Además, el uso masivo y selectivo de glucopéptidos, puede llegar a desencadenar cada día más, por presión selectiva, la resistencia a este tipo de compuestos, con consecuencias imprevisibles.

En lo que nos concierne, se ha evidenciado que la población pediátrica es un grupo de riesgo para adquirir infecciones por MRSA-CA lo que hace importante conocer nuestra epidemiología local, destacando la importancia de la realización de un abordaje y manejo adecuado para disminuir la morbimortalidad por este tipo de patologías.

2. JUSTIFICACIÓN

Staphylococcus aureus es uno de los microorganismos que se aísla con mayor frecuencia en las infecciones nosocomiales y comunitarias y presenta una patogenicidad variable que le permite causar desde infecciones banales hasta infecciones con compromiso vital (endocarditis, septicemias, meningitis, etc). Su protagonismo ha crecido en los últimos años gracias al mayor aislamiento de *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (MRSA) y a la aparición de cepas con resistencia a los glicopéptidos.

En los últimos años se observado un considerable aumento de la resistencia a meticilina en *Staphylococcus aureus*, siendo esta favorecida principalmente por el uso indiscriminado de antibióticos. Esto ha provocado la diseminación de las cepas por los centros hospitalarios de todo el mundo, y es uno de los mayores retos terapéuticos en la actualidad.

Las causas del incremento de la resistencia a antibióticos son variadas. En primer lugar las debidas al uso indiscriminado de los antibióticos por parte del médico. En segundo lugar estarían las derivadas del enfermo, en ocasiones pacientes inmunodeprimidos (VIH, neoplasia, etc.), con largas hospitalizaciones, tratamientos prolongados y dispositivos permanentes (vías periféricas, sondas, etc.) que favorecen la selección de cepas resistentes. Con causa en el propio enfermo son las resistencias subsecuentes a la automedicación y al incumplimiento terapéutico una vez comenzada la mejoría clínica del cuadro. Igualmente contribuiría a este problema la dispensación de antibióticos sin receta médica en las farmacias. Existen, además, resistencias derivadas de la farmacocinética del antimicrobiano, ya que la disminución en la concentración plasmática del antibiótico podría favorecer la selección y el crecimiento de cepas resistentes. Por último, las instituciones sanitarias deberían contribuir a paliar este grave problema aumentando las campañas informativas en la población y entre los profesionales sanitarios sobre un uso racional de antimicrobianos.

Siempre que el médico se enfrenta a una infección bacteriana es importante precisar no sólo el tratamiento antimicrobiano de elección sino las posibles alternativas a usar, teniendo en cuenta el perfil del germen que se sospecha, la existencia de alergias medicamentosas referidas por los pacientes y la no disponibilidad y/o elevado costo del antibiótico a prescribir.

En nuestro ejercicio diario es cada vez más frecuente la detección de cultivos positivos para estafilococos resistentes a la meticilina, en niños con infecciones procedentes de la comunidad, sin factores de riesgo previos y con inadecuada respuesta clínica al inicio de tratamiento empírico con oxacilina. Lo cual motivo la realización de este estudio.

3. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

Dada la frecuencia cada vez mayor de cultivos con reportes de estafilococo aureus resistente a oxacilina en pacientes hospitalizados en el servicio de infectología pediátrica procedentes de la comunidad y el cambio de tratamiento empírico instaurado inicialmente nos preguntamos:

¿Cuál es la incidencia de cultivos positivos para estafilococo aureus resistentes a oxacilina en el servicio de Infectología Pediátrica del Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo de Neiva, en pacientes hospitalizados durante el periodo comprendido entre el 8 de mayo del 2007 al 30 de septiembre del 2009 con infecciones procedentes de la comunidad?

4. OBJETIVOS

4.1 OBJETIVO GENERAL

Determinar la incidencia de *Estafilococo aureus* meticilino resistente en pacientes con infecciones procedentes de la comunidad en servicio de Infectología Pediátrica del Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo de Neiva.

4.2 OBJETIVOS ESPECIFICOS

- Determinar las patologías más frecuentemente asociadas a MRSA-CA.
- Establecer los grupos de edad más afectados por MRSA-CA.
- Describir las complicaciones asociadas a infecciones por MRSA-CA.
- Establecer el protocolo de manejo empírico inicial para infecciones por *Estafilococo aureus* meticilino resistente procedente de la comunidad en el hospital universitario Hernando Moncaleano Perdomo de la ciudad de Neiva.
- Socializar estrategias para prevenir su diseminación.

5. DISEÑO METODOLOGICO

Es un estudio retrospectivo, descriptivo, observacional. Se revisó la base de datos del servicio de infectología pediátrica ,en un periodo del 8 de mayo de 2007 al 30 de septiembre del 2009; detectando los pacientes con cultivos positivos para *Estafilococo aureus* , revisando posteriormente las historias clínicas correspondientes , seleccionando los casos provenientes de la comunidad.

5.1 DEFINICIÓN DE VARIABLES

5.1.1 Edad

- Definición conceptual. Número de años cumplidos en rangos.
- Dimensión: número de años cumplidos.
- Indicador: Cálculo a partir de fecha de nacimiento en su documento de identidad.
- Tipo de Variable: Nominal.

5.1.2 Sexo

- Definición conceptual: determinación de género.
- Dimensión: Masculino, femenino.
- Indicador: variable dicotómica a partir de género.
- Instrumento: historia clínica.
- Tipo de Variable: Dicotómica.

5.1.3 Diagnóstico

- Se tomo de la base de datos Epiinfo servicio de infectología pediátrica y a la historia clínica, teniendo en cuenta los cultivos positivos para *Estafilococo aureus*.La infección por CA-MRSA se ha definió como el aislamiento del microorganismo en un paciente externo o dentro de las 72 horas del ingreso al hospital en un paciente sin los siguientes factores utilizados para definir el riesgo de HA-MRSA: hospitalización o cirugía reciente, tratamiento antibiótico prolongado, enfermedad crónica subyacente, presencia de sonda vesical u otro dispositivo, estar en contacto con el medio de la salud.

- Tipo de Variable: politómica.

Se encontraron los siguientes diagnósticos:

- Infecciones de piel y tejidos blandos: celulitis, abscesos, pio dermitis.
- Infecciones osteoarticulares: artritis séptica, osteomielitis.
- Infecciones profundas: endocarditis, neumonía, absceso para esofágico tromboflebitis, piomiositis.
- Sepsis e infecciones en piel y tejidos blandos
- Sepsis e infecciones osteoarticulares.

5.1.4 Días de hospitalización

- Definición conceptual: número de días de hospitalización desde su ingreso al servicio de urgencias hasta el egreso del servicio de infectología pediátrica.
- Dimensión: Menor de 7 días, de 7 a 14 días, de 15 a 28 días, mayor a 28 días.
- Indicador: variable politómica, 4 rangos.
- Instrumento: base de datos Epiinfo servicio de infectología pediátrica e historia clínica.
- Tipo de Variable: politómica.

5.1.5 Resistencia y sensibilidad antibiótica

Se determino resistencia y sensibilidad antibiótica según reporte de hemocultivo.

Las opciones son:

- Sensible.
- Resistente.
- Sin dato.

5.1.5.1 Antibióticos analizados

- Oxacilina.
- Clindamicina.
- Vancomicina.
- Trimetoprim sulfametoxazole.

6. MARCO TEORICO

6.1 INFECCIÓN ESTAFILOCÓCICA: UNA PERSPECTIVA HISTÓRICA

El estafilococo aureus coagulasa positivo es una bacteria gram positiva y es uno de los patógenos humanos con más éxito. La colonización asintomática por Estafilococo aureus (*S. aureus*) de la piel y mucosas, especialmente de los orificios nasales anteriores, es muy común, cerca del el 20% de la población, es portadora crónica de *S. aureus* y el 60% es portadora intermitente. Además de su frecuente transporte como comensal, *S. aureus* es la principal causa de infecciones en de infecciones en piel y tejidos, sangre y tracto respiratorio inferior, en el mundo entero. (10)

La enfermedad estafilocócica tiende a aparecer en ciclos dados por brotes frecuentes seguido por períodos más tranquilos. Cepas epidémicas, a veces conducen a brotes en todo el mundo. La virulencia está determinada por diversos factores bacterianos: la adhesión, la penetración y la evasión, que presumiblemente se combinan con factores del huésped y factores ambientales que promueven la transmisión o la invasión.

A pesar de que se ha aprendido mucho sobre la genética y la microbiología de los estafilococos en las últimas décadas, aún no se entiende completamente lo que provoca que un organismo comensal se convierta en invasor. Sin embargo, algunos aspectos de la enfermedad estafilocócica continúan siendo constantes:

- La aparición de nuevas cepas,
- Su propagación dentro de los hospitales y la comunidad,
- El desarrollo de resistencia a los antibióticos y
- La necesidad de permanecer vigilantes contra este organismo omnipresente.(10).

6.2 ESTAFILOCOCO AUREUS: COMPONENTES Y PRODUCTOS

S. aureus es miembro de la familia Micrococcaceae (Fig 1). El género *Staphylococcus* está compuesto por cocos gram positivos de 0,5 a 1,5 μm de diámetro, que se agrupan en parejas y en tétradas, y que en forma característica

se dividen en más de un plano para formar racimos irregulares (fig 2). La pared celular contiene peptidoglucano y ácido teicoico.

S. aureus se distingue de otras especies de estafilococos por la pigmentación de oro de las colonias y los resultados positivos para las pruebas de coagulasa, fermentación del manitol y desoxirribonucleasa.

Los estafilococos son bacterias aerobias facultativas o anaeróbicas gram-positivos que pueden persistir en ambientes en dificultades, como las condiciones ácidas, las altas concentraciones de sodio, y las variaciones de temperatura. Los estafilococos pueden sobrevivir en fómites, en el polvo, o en la ropa por lo menos durante varios días.(11,12)

6.2.1 Genoma. El genoma está formado por un cromosoma circular (de aproximadamente 2800 pares de bases), con pro-fagos, plásmidos y transposones. Los genes que regulan la virulencia y resistencia a los antibióticos se encuentran en el cromosoma, así como en los elementos extra cromosomales. Estos genes pueden ser transferidos entre las diferentes cepas de estafilococos, diferentes especies y también entre otras bacterias gram positivas mediante elementos extra cromosómicos.(11,12)

6.2.2 Pared Celular. La pared celular del estafilococo está formada por un 50% de peptidoglucano de su peso seco. El péptidoglucano está compuesto de subunidades alternas de los polisacáridos ácido N-acetilglucosamina y ácido N-acetilmurámico con enlaces β 1,4. Estas cadenas de polisacáridos tienen, a su vez, enlaces cruzados por cadenas de tetrapéptidos unidas al ácido N-acetilmurámico y por un puente de pentaglicina específico para *S. aureus*. El péptidoglucano puede tener actividad endotóxica y estimular la liberación de citoquinas por los macrófagos, activación de la vía del complemento y agregación plaquetaria. (11,12)

Existen diferencias en la estructura del péptidoglucano en las diferentes cepas de estafilococos que podrían explicar su variación en relación con la capacidad de producir el síndrome de coagulación intravascular diseminada. Otros componentes importantes de la pared celular del estafilococo son los ácidos teicoicos con ribitol, unidos covalentemente al péptidoglucano. El ácido lipoteicoico es un polímero de glicerol y fosfato unido al glicolípido terminal anclado a la membrana citoplasmática. (11,12)

6.2.3 Cápsula. La mayoría de los estafilococos producen micro-cápsulas. De los 11 serotipos de polisacáridos micro-capsulares que han sido identificados, los tipos 5 y 8 influyen el 75 por ciento de las infecciones en humanos. Muchos aislamientos de *S. aureus* resistentes a la metilina son de tipo 5. La composición química de cuatro de estos polisacáridos anti-fagocíticos ha sido determinada, incluidos los tipos 5 y 8, y los cuatro han demostrado estar

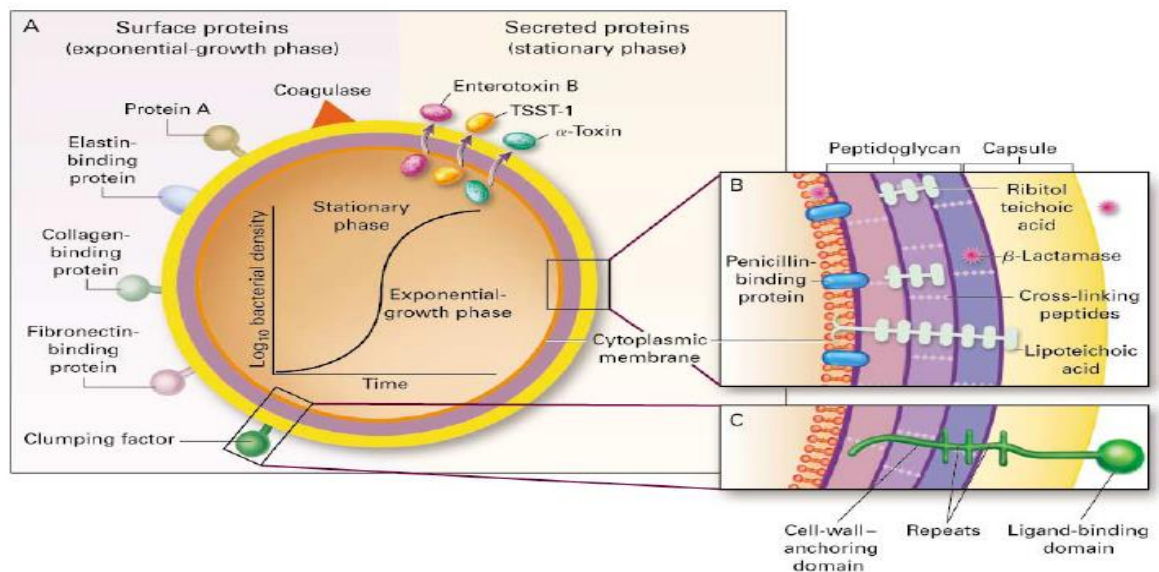
químicamente

relacionados.

(11,12)

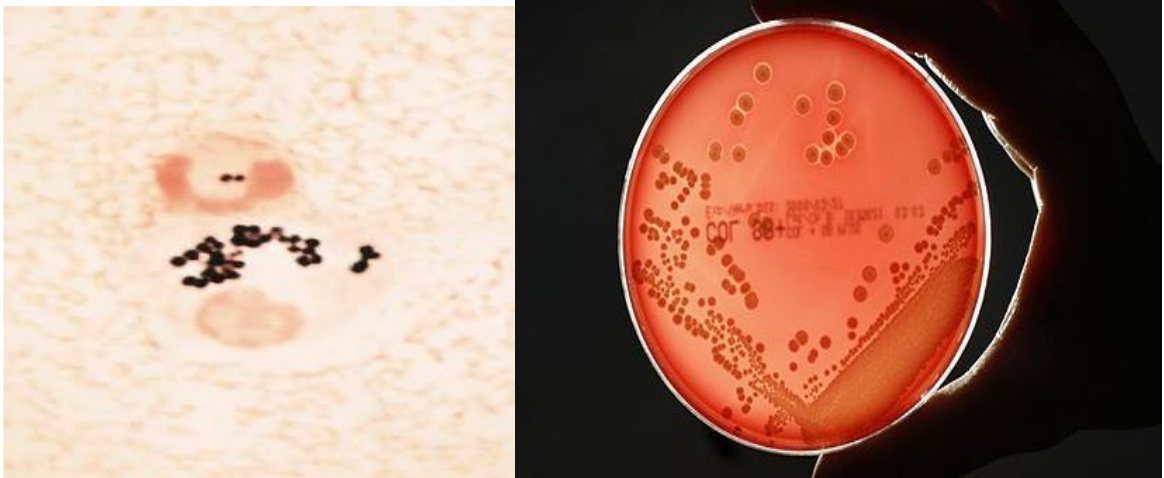
6.2.4 Las proteínas de superficie. Muchas proteínas de superficie estafilocócicas tienen ciertas características estructurales en común. Éstas incluyen una secuencia de señal secretoria en el extremo amino terminal, con aminoácidos de carga positiva, los cuales se extienden hasta el citoplasma; un extremo hidrofóbico que se extiende hasta la membrana; y una región de anclaje a la pared celular, todos ubicados en el extremo carboxílico. Un dominio de adherencia en el amino-terminal, que está expuesto en la superficie de la célula bacteriana, permite que alguna de estas proteínas actúen como adhesinas. La proteína A, es el prototipo de estas proteínas, y tiene propiedades antifagocíticas que están basadas en su capacidad de unión a la porción Fc de las (Fig. 1). Varias de estas proteínas de superficie relacionadas se unen a moléculas de la matriz extracelular, y han sido denominadas como MSCRAMM (componentes de la superficie bacteriana que reconocen las moléculas de adhesión de la matriz celular). Estas proteínas desempeñan un papel importante en la capacidad de los estafilococos para colonizar los tejidos del huésped. (11,12)

Figura 1. Estructura del Estafilococo aureus



.Factores patogénicos de Estafilococo aureus, con productos estructurales y secretados que juegan un papel como factores de virulencia. A, de superficie y proteínas secretadas. B y C, secciones transversales de la envoltura celular. TSST-1, el síndrome de shock tóxico toxina 1. (11)

Figura 2 Estafilococo en leucocito polimorfonuclear en muestra de esputo. (extendido de gram x 1000). **Figura 3** Pigmentación de sus colonias.



6.2.5 Toxinas. El estafilococo produce muchas toxinas, las cuales se clasifican según su mecanismo de acción. Citotoxinas como la proteína alfa-toxina de 33 kd que produce formación de poros e induce cambios pro-inflamatorios en las células de mamíferos. Estos daños celulares podrían explicar las manifestaciones del síndrome séptico. Los superantígenos de la toxina pirogénica están estructuralmente relacionados y comparten varios grados de homología de su secuencia de aminoácidos. Funcionan como superantígenos, uniéndose a las proteínas clase II del complejo mayor de histocompatibilidad, produciendo gran proliferación de células T y liberación de citoquinas. (11,12,13,14)

Diferentes dominios de la molécula de enterotoxina son responsables de dos enfermedades causadas por estas proteínas: el síndrome del shock tóxico estafilocócico (SSTS) y la intoxicación alimentaria.

A pesar de una homología pequeña de sus secuencias aminoácidas, la toxina 1 del síndrome del shock tóxico es estructuralmente similar a las enterotoxinas B y C. El gen para la toxina 1 de SSTS está presente en el 20% de todos los aislamientos de *S. aureus*. (11,12)

Las toxinas exfoliativas, que incluyen las toxinas epidermolíticas A y B, causan eritema cutáneo y desprendimiento, tal como se observa en los casos del síndrome de piel escaldada. El mecanismo de acción de estas toxinas es controversial. La panton valentin leucocidina es una toxina leucocitolítica epidemiológicamente asociada con infecciones cutáneas severas.(14,15)

6.2.6 Las enzimas y otros componentes bacterianos. Los estafilococos producen varias enzimas, proteasas, lipasas e hialuronidasas que destruyen tejidos. Estos productos bacterianos pueden facilitar la diseminación de la infección a los tejidos adyacentes.

La β -lactamasa es una enzima que inactiva la penicilina. Las proteínas fijadoras de penicilina son enzimas localizadas en la membrana citoplasmática implicadas en el ensamblaje de la pared bacteriana. Una proteína fijadora de penicilina nueva es responsable de la resistencia del estafilococo a las penicilinas penicilinasas-resistentes y a las cefalosporinas.(11,12,13)

La coagulasa es un activador de la protrombina que convierte el fibrinógeno en fibrina. *S. aureus* tiene diversos componentes y productos que contribuyen con la patogénesis de la infección. Estos componentes y productos tienen funciones que se superponen y que pueden actuar solos o en sinergia. (11, 12,13)

6.2.7 Regulación genética de la expresión de determinantes de virulencia. La virulencia del estafilococo está determinada y regulada genéticamente. Se han identificado genes universales que coordinan la expresión de varios grupos de genes del estafilococo. El gen estudiado más extensamente, agr, induce la expresión de una exoproteína (proteína extracelular), mientras que suprime la expresión de una proteína de superficie a través de un octapéptido sensible a la densidad bacteriana. Las proteínas de superficie son predominantemente sintetizadas durante la fase de crecimiento exponencial y las proteínas secretorias se sintetizan durante la fase estacionaria. Esta expresión secuencial de los genes pudiera tener importancia clínica. (16,17)

Diferentes fases de la infección estafilocócica parecen requerir diferentes grupos de determinantes de virulencia. Durante las primeras fases de la infección, la expresión de las proteínas de superficie que unen las moléculas de la matriz extracelular, favorecen la colonización exitosa de los tejidos del huésped, mientras que la síntesis de exoproteínas favorece la diseminación a tejidos adyacentes. Esta hipótesis es avalada por estudios en animales donde la inactivación de genes reguladores reduce la virulencia bacteriana.(16,17,18)

6.3 PATOGÉNESIS

Estafilococo aureus es un patógeno muy versátil capaz de causar una amplia gama de enfermedades en los seres humanos. Sin embargo, el papel de los diferentes factores de virulencia en el desarrollo de infecciones sigue siendo entendido en forma incompleta. Algunos tipos de clones están bien equipados para causar enfermedad a través del mundo, mientras que otros causan fácilmente enfermedades entre los miembros de una comunidad. Aunque las cepas de S. aureus meticilino-resistente (MRSA) no son necesariamente más virulentas que cepas de S. aureus sensibles a la meticilina, algunas cepas de MRSA contienen factores genéticos de fondo que pueden aumentar su virulencia, o pueden causar ciertos síndromes clínicos. (14)

6.3.1 La colonización y la enfermedad. S. aureus es un microorganismo comensal y patógeno. Los orificios nasales anteriores son el principal nicho ecológico. Aproximadamente el 20% de los individuos son colonizados de forma persistente vía nasal por S. aureus, y el 60% son colonizados de forma intermitente. Sin embargo, muchos otros sitios también pueden ser colonizados, incluyendo las axilas, ingle, y tracto gastrointestinal. (12,14)

La colonización prevé un reservorio de bacterias que pueden introducirse ya sea por el afeitado, la aspiración, la inserción de un catéter permanente, o la cirugía. La colonización aumenta claramente el riesgo de infección posterior. Las personas con infecciones por S. aureus son por lo general infectados con la cepa de su colonización. En un estudio de la bacteriemia, las cepas de la sangre eran idénticas a las cepas nasales aisladas en el 82% de los pacientes. Esto se ha asociado a la capacidad de S. aureus de adherirse a las células del huésped y de evadir la respuesta inmune. (14)

6.3.2 Factores de virulencia y enfermedad. El arsenal de factores de virulencia de S. aureus es amplio, y tanto los productos estructurales como los productos secretados juegan un papel importante en la patogénesis de la infección (Figura 1). Dos rasgos importantes de estos factores son que un factor de virulencia puede tener varias funciones en la patogénesis y que múltiples factores de virulencia pueden realizar la misma función. (14, 15,16)

En el establecimiento de una infección por S. aureus hay numerosas proteínas de superficie llamadas "componentes adhesivos de la superficie bacteriana que reconocen moléculas matriz" (MSCRAMMs), que median la adhesión a los tejidos del huésped. Pueden adherirse a moléculas como el colágeno, la fibronectina y el fibrinógeno, y diferentes MSCRAMMs pueden adherirse a un mismo componente de tejido. Las MSCRAMMs parecen desempeñar un papel clave en la iniciación de las infecciones endovasculares, óseas y articulares, y en las infecciones de dispositivos de prótesis. (5,12)

Diferentes cepas de *S. aureus* pueden tener diferentes constelaciones de MSCRAMMs y así pueden causar ciertos tipos de infecciones. Una vez que el *S. aureus* se adhiere a los tejidos del huésped o a materiales protésicos, es capaz de crecer y persistir de diversas maneras. *S. aureus* puede formar biopelículas en el huésped y superficies de prótesis, lo que le confiere la capacidad de persistir y evadir las defensas del huésped y la acción de los antimicrobianos.

La capacidad de formar y residir en "biofilms" es una razón por la cual las infecciones de dispositivos protésicos, puede ser tan difíciles de erradicar sin retirar el dispositivo. In vitro, *S. aureus* también puede invadir y sobrevivir dentro las células epiteliales, incluyendo las células endoteliales, que teóricamente también puede permitir que se escape de los mecanismos de defensa, en particular en la endocarditis.(13,14)

S. aureus es también capaz de formar colonias pequeñas - variantes (SCVs), que puede contribuir a la infección persistente y recurrente. In vitro, SCVs con capaces de "escondarse" dentro de las células del huésped sin causar acogida e importantes daños en las células y son relativamente protegidas de los antibióticos y las defensas del huésped; y más tarde puede convertirse en un fenotipo más virulento, dando lugar posiblemente a una infección recurrente. (13,14)

S. aureus tiene muchas otras características que le ayudan a evadir el sistema inmune del huésped durante una infección. Su defensa principal es la producción de unas micro cápsulas antifagocíticas. La cápsula también puede inducir la formación de abscesos. La proteína A se une la porción Fc de la inmunoglobulina y, en consecuencia, puede prevenir la opsonización. *S. aureus* también puede secretar la proteína inhibidora de la quimiotaxis o la proteína de adhesión extracelular, que interfieren con la extravasación de los neutrófilos y la quimiotaxis al sitio de la infección. Además, *S. aureus* produce leucocidinas que causan la destrucción de leucocitos por la formación de poros en la membrana celular. Durante la infección por *S. aureus* produce numerosas enzimas, como las proteasas, lipasas y elastasas, que le permiten invadir y destruir los tejidos del huésped y la metástasis a otros sitios. (12,13,14)

Stafilococo aureus es también capaz de producir choque séptico. Esto lo hace mediante la interacción con el sistema inmune del huésped y la activación de vías de la coagulación. Peptidoglicano, ácido lipoteicoico, y α – toxinas pueden jugar un papel muy importante.

Además de causar shock séptico, algunas cepas de *S. aureus* producen superantígenos, implicados en cuadros de intoxicación por alimentos y el síndrome de shock tóxico. A diferencia de los componentes estructurales que se

han señalado anteriormente, estos superantígenos pueden producir un síndrome similar a la sepsis secundario a una "tormenta de citoquinas". Algunas cepas también producen epidermolisinas exfoliativas o toxinas capaces de causar el síndrome de la piel escaldada o el impétigo bulloso.

La regulación de la expresión de factores de virulencia de estafilococos desempeña un papel central en la patogenia. Para reducir la demanda metabólica indebida, la expresión se produce de forma coordinada sólo cuando sea requerido por la bacteria. La expresión de MSCRAMMs ocurre generalmente durante la fase logarítmica de crecimiento (replicación), mientras que las proteínas secretadas, tales como las toxinas, se producen durante la fase estacionaria. (18)

Durante la infección, la expresión temprana de las proteínas MSCRAMM facilitan la colonización inicial de los tejidos, mientras que la posterior elaboración de toxinas facilita la extensión. El gen regulador accesorio (AGR) es un sistema de detección de quórum que desempeña un papel crítico en la regulación de la virulencia de los estafilococos. Se ha estudiado ampliamente y ha sido revisado por Yarwood y Schlievert y Novick, entre otros. Los mutantes agr parecen haber disminuido la virulencia, y determinados tipos agr se asocian con síndromes clínicos particulares. (18)

Los factores del huésped también pueden afectar la susceptibilidad a la enfermedad estafilocócica pero, en general, están mal caracterizados. En un estudio grande, fueron evaluados el transporte nasal de *S. aureus* nasal y el desarrollo posterior de bacteriemia por *S. aureus* y la mortalidad en pacientes hospitalizados quirúrgicos. Entre aquellos que desarrollaron una bacteriemia por *S. aureus*, no portadores, tenían una mortalidad más alta que los portadores. La mayoría de las infecciones que se produjeron entre los portadores fueron ocasionadas por sus cepas de colonización. La colonización puede conferir cierta inmunidad protectora cuando la infección por estafilococos se desarrolla.

Los anticuerpos también parecen proteger contra el desarrollo del síndrome de shock tóxico, que ocurre casi exclusivamente en aquellos que carecen de anticuerpos contra la toxina implicada en el momento de la enfermedad aguda.(18)

Como se describe, *S. aureus* tiene numerosos mecanismos para producir la enfermedad y para evadir defensas. Sin embargo, es importante señalar que no todas las cepas de *S. aureus* son iguales. Las distintas cepas pueden contener diferentes adhesinas o toxinas o pueden diferir en su capacidad para producir la bio-película y resistencia a la fagocitosis.(19)

6.3.3 Patogenia de la infección por MRSA-HA

6.3.3.1 Historia de MRSA. La meticilina fue introducido por primera vez en 1959-1960, y en menos de 1 año fueron aislados estafilococos resistentes. La resistencia a la meticilina es conferida por el gen *mecA*, que codifica una proteína de unión a penicilina (PBP2a) con menor afinidad por β -lactámicos. *MecA* es parte de un elemento genético móvil llamado "cromosoma cassette estafilococico (SCC) MEC ". SCCmec está flanqueado por los genes del cromosoma cassette recombinasa (CCRA , CCRB o CCRC), que permitió la transmisión horizontal intra e interespecífica de SCCmec. El depósito inicial de SCCmec no está claro, pero puede haber sido un estafilococo coagulasa negativo. Un número limitado de linajes MRSA han surgido de la transferencia de SCCmec.(20)

Las infecciones por MRSA- HA históricamente han sido causados por clones de difusión internacional, incluyendo 5 clones principales (Península Ibérica, Brasil, Hungría, Nueva York y Japón) que han sido descritas de diversas maneras , con el uso de una nomenclatura diferente. Posteriormente, estos clones resistentes a múltiples fármacos se difundieron a nivel mundial y representan la mayoría de las infecciones por SARM HA-en varias regiones. Ciertamente, la resistencia a múltiples antibióticos, desempeña un papel importante en el establecimiento de una posición dominante en el entorno hospitalario. Sin embargo, los investigadores también han propuesto que estos clones han aumentado la virulencia, como se denota por su aumento de la transmisibilidad o su capacidad de colonizar el huésped.(16)

Un ejemplo de un tipo clonal de éxito es el fagotipo 80/ 81 , responsable de la infección nosocomial y la pandemia de infecciones adquiridas en la comunidad en toda la década de 1950 por *S. aureus*. La prevalencia comenzó a desvanecerse en 1960, tras la introducción de la meticilina. El fagotipo 80/81 ST30, clon exitoso contiene el SCCmec IV, así como de PVL .(19)

6.3.3.2 Patogenia de la infección por MRSA-CA . Hasta la década de 1990, MRSA rara vez causaba infecciones entre los miembros de la comunidad sin la exposición a los centros de atención de salud (excepto en los usuarios de drogas inyectables). Un brote de infecciones CA-MRSA se produjeron entre 1989 y 1991 entre los indígenas australianos en el oeste de Australia sin contacto con cuidadores de la salud. Infecciones de CA-MRSA también se extendieron a las personas de las regiones vecinas. A finales de 1990, varios casos de infecciones agresivas por MRSA, se produjeron en los Estados Unidos, en individuos sin factores de riesgo establecidos para esta bacteria. (19)

Cuatro niños murieron por infecciones de CA-MRSA en Minnesota y Dakota del Norte desde 1997 hasta 1999. Todos los casos fueron rápidamente fatales y se asociaron con neumonía necrotizante, abscesos pulmonares y sepsis. La cepa responsable de estas infecciones era USA 300 (ST1) tipo PFGE y USA 400 (también conocido como la cepa MW2). Posteriormente, se reportaron brotes de clones de infecciones en piel y tejidos blandos causadas por CA-MRSA. También se informaron casos entre los presos, homosexuales, soldados, y los atletas, especialmente jugadores de fútbol. La cepa responsable de estas infecciones fue ST8 y USA300 tipo PFGE (21).

Además de causar neumonía necrotizante, CA-MRSA causa complicaciones infecciosas en situaciones en las que el *S. aureus* es un patógeno inusual.

Estas han incluido casos de fascitis necrotizante causada por USA 300 tipo PFGE así como los casos de piomiositis, púrpura fulminante con síndrome de shock tóxico y síndrome de Waterhouse-Friderichsen.

El número de infecciones por CA-MRSA parece ir en aumento, y las cepas responsables de estas infecciones han entrado en el ámbito de la atención de la salud, difuminando la línea entre las cepas "comunidad" y "hospital". Las cepas que causan estas infecciones virulentas llevan SCCmec tipos IV a VI, que son más pequeños y por lo tanto, probablemente más móviles, apoyando la hipótesis de que se transfieren fácilmente de cepa a cepa. El tipo IV es el más pequeño SCCmec que confieren resistencia a la meticilina. Esto difiere de las cepas nosocomiales multirresistentes de SARM que llevan grandes tipos SCCmec (tipos I a III) y se cree esto limitaría la transferencia fácil de los elementos.(22)

Las infecciones procedentes de la comunidad son prevalentes en todo el mundo. La base para el aparente aumento de la virulencia de las cepas CA-MRSA no es completamente entendida. Numerosos factores han sido propuestos, tales como aumento de la aptitud, la mejora de la evasión del sistema inmune del huésped, y la producción de toxina única. Debido a que estas cepas suelen contener PVL, que suele estar ausente en HA-MRSA, algunos de los investigadores postulan que esta proteína, con la actividad leucocitolítica y dermonecrótica, es responsable.(16)

6.3.4. El papel de Pantón valentín leucocidina (PVL) versus otros determinantes de virulencia. Hay una fuerte asociación epidemiológica entre la PVL y la aparición de infecciones por CA-MRSA.

Es raro encontrar PVL en MSSA y HA-MRSA aislados. (22) En un estudio de 593 cepas de *S. aureus* en Francia, PVL estuvo ausente en HA-MRSA aislados, pero se asoció con todas las cepas de CA-MRSA. En otro estudio, PVL fue

omnipresente en una gran muestra de cepas de CA-MRSA aisladas de todo el mundo. En los brotes de infecciones de piel y tejidos blandos y neumonía necrotizante antes mencionados fueron causados por cepas PVL-positivos.(24)

Según Lina y col. PVL se asoció significativamente con la neumonía adquirida en la comunidad (85% de las cepas), en comparación con la neumonía adquirida en el hospital (0%). PVL también se asoció significativamente con cepas causantes de infecciones de la piel invasivas, tales como la forunculosis (93%) y abscesos cutáneos (50%), en comparación con foliculitis superficial (0%). PVL no se observó en las cepas asociadas con endocarditis infecciosa, infecciones del tracto urinario, síndrome de shock tóxico, o mediastinitis, aunque unas pocas cepas fueron probadas.

Además de los datos epidemiológicos que sugieren que PVL puede ser un factor de virulencia de CA-MRSA, hay una justificación científica de esta asociación. Leucotoxinas estafilocócicas, incluyendo PVL, se secretan como toxinas bicomponentes de proteínas S y F. Dependiendo de la combinación particular de las proteínas S y F, una toxina se forma con diferentes propiedades leucocitolíticas, eritrocitolíticas, y dermonecroticas(13,14). PVL consta de LukS-PV y de LukF-PV que abren poros en las membranas de los leucocitos in vitro, produciendo lisis celular. Esto puede causar que las células como los neutrófilos puedan liberar enzimas y citoquinas inflamatorias (concentraciones subliticas de PVL también parecen inducir la liberación de estas sustancias). PVL también parece inducir la apoptosis de los neutrófilos en concentraciones más bajas a través de una vía mitocondrial, mientras que, en concentraciones superiores, PVL induce la necrosis. In vivo, PVL causa dermonecrosis cuando se inyecta por vía intradérmica en conejos.(23)

Teniendo en cuenta esta evidencia y la fuerte asociación epidemiológica entre cepas CA-MRSA que contienen PVL y neumonía necrotizante y la piel y las infecciones de tejidos blandos, es posible que la PVL es en parte responsable de la virulencia mejorada de CA-MRSA (otras leucocidinas pueden también desempeñar un papel). Sin embargo, estudios recientes que comparan la virulencia de cepas PVL-positivas y PVL-negative han tenido resultados contradictorios. Estos estudios sugieren que la asociación de la PVL con mayor virulencia de S. aureus es compleja y la investigación controvertida. Por otra parte, Wang y col. recientemente descubrieron que las modulinas fenol-solubles, una clase previamente desconocida de péptidos secretados por S. aureus, son reguladas en el CA-MRSA, en comparación con cepas HA-MRSA, y causan inflamación, destruye los neutrófilos, y son responsables de la virulencia en modelos de absceso y de bacteriemia en ratón. Otras toxinas, tales como las enterotoxinas, también pueden desempeñar un papel importante en estas infecciones (13,14,23)

6.4 LA COLONIZACIÓN Y CA-MRSA

Los humanos y otros mamíferos son el reservorio natural de *S. aureus*. La colonización asintomática es frecuente en los seres humanos y se detectan con más frecuencia en los orificios nasales anteriores. Otras áreas que pueden ser colonizadas incluyen la piel, las uñas, la faringe, axilas, el perineo y la vagina (que pueden ser más frecuentes para CA-MRSA de MSSA). Las tasas de colonización de 25% a 50%, con tasas más altas observadas en personas con enfermedades dermatológicas (por ejemplo, eczema), uso de agujas frecuentes (por ejemplo, los consumidores de drogas intravenosas), dispositivos intravasculares permanentes (por ejemplo, pacientes en diálisis), y los trabajadores de la salud. Los niños tienen una tasa de colonización más alta, posiblemente debido a su frecuente exposición a las secreciones del tracto respiratorio. Tres patrones de colonización por *S. aureus* se han observado: aproximadamente el 20% de la población es persistentemente colonizada, el 60% es intermitente colonizada, y el 20% no colonizada.(14,24)

6.5 ES MRSA MÁS VIRULENTO QUE MSSA?

Hay un debate activo en cuanto a si MRSA es más virulento que MSSA. Algunos estudios epidemiológicos, incluyendo un meta-análisis, encontraron una mayor morbilidad y / o mortalidad por MRSA nosocomial (por ejemplo, infecciones del torrente sanguíneo, infecciones del sitio quirúrgico, y neumonía), en comparación con los de MSSA, sin embargo, estos estudios pueden ser confusos porque no todos tienen en cuenta factores importantes como el tiempo de la iniciación de el tratamiento adecuado o co-morbilidades del paciente.(23,25)

Una revisión retrospectiva reciente encontró mayor mortalidad de la bacteriemia por MRSA, pero no la neumonía por MRSA. Otros estudios no demuestran una mayor mortalidad asociada con bacteriemia nosocomial MRSA y/o neumonía asociada a ventilador, en comparación con las infecciones SASM. Una investigación que comparó infecciones de la piel por MRSA-CA y por MSSA-CA no encontró resultados más graves para las infecciones de CA-MRSA. Hasta la fecha, no hay pruebas convincentes de que MRSA, en general, es más virulento que MSSA. Aunque esta discusión sigue sin resolverse, y la infección de MRSA invasiva se asocia con mayores costos y limitadas opciones de tratamiento (14,23).

Tabla 1 Características de CA-MRSA en relación a virulencia, patogenicidad y características bacterianas (26)

	CA-MRSA	HA-MRSA
Velocidad media de duplicación bacteriana	10 min	40 min (hay cepas que tardan >10 h)
Producción de Leucocidina de Panton Valentine (PVL)	>90%	<20%
Alelos del gen <i>SCC mec</i> determinantes de resistencia	>80%, IV-V	>80%, I-II-III
Producción de exfoliatinas y enterotoxinas	Frecuente	Raro

6.6 BROTES ESTAFILOCÓCICOS Y LA IMPORTANCIA DE LA TRANSMISIÓN.

A pesar de que los estafilococos fueron implicados en la enfermedad en 1880, cuando Alexander Ogston, los vinculo a abscesos, enfermedades neonatales, tales como pénfigo neonatal (ahora conocido como síndrome de piel escaldada) se describieron desde la década de 1700. Los recién nacidos fácilmente se colonizan por estafilococos en las fosas nasales, la garganta y el ombligo, y las cepas adquiridas poco después del nacimiento pueden formar parte de la flora normal o pueden conducir a las enfermedades de diversos tipos, como forúnculos, mastitis, síndrome de piel escaldada, y bacteriemia (14,27).

La primera epidemia de guardería ocurrió en los Estados Unidos en 1889 y los posteriores brotes ocurrieron en los 1900s. Los brotes de Estafilococos entre los adultos también son comunes en hospitales, en particular, en unidades quirúrgicas, donde la presencia de heridas profundas y dispositivos médicos como catéteres, proporcionan un entorno propicio para su crecimiento. La incidencia de enfermedad por estafilococos nosocomiales se ha incrementado en las últimas décadas, en parte debido a la mayor utilización de accesos intravasculares y la mayor prevalencia de las inmunodeficiencias.(16)

Lo que causa el cambio de la enfermedad endémica a la epidémica no está claro, pero el requisito previo es que el organismo se transmite fácilmente. Además hay factores bacterianos y del medio ambiente que parecen contribuir a la rápida propagación de estafilococos en el hospital o en la comunidad. A pesar de la presencia de muchas cepas de estafilococos en el mismo hospital, solo unas pocas causan epidemia, lo que sugiere que hay diferencias propias de las bacterias que pueden contribuir a su virulencia.

Los pequeños cambios genéticos han demostrado tener grandes efectos en la virulencia.

La persistencia de estafilococos en el medio ambiente, su transporte por los trabajadores de atención de salud, y fallas en la adherencia y eficacia de las técnicas de asepsia son contribuyentes fundamentales para el inicio y mantenimiento de los brotes.

El traslado de los pacientes infectados de un hospital a otro también se ha vinculado a la propagación de cepas epidémicas. A pesar de que los portadores nasales de *S. aureus* son frecuentes, la propagación aérea no es una vía de transmisión común; sin embargo, los estafilococos nasales pueden ser distribuidos también por los niños o adultos que tienen infecciones respiratorias; los fómites son otra potencial de fuente de contaminación cruzada.

Los pacientes infectados contaminan su medio ambiente local muy fácilmente y el *S. aureus* meticilino-resistente puede sobrevivir durante semanas en las telas plásticas. Los estafilococos también se pueden propagar por todo el hospital, y el medio ambiente a través de la recolección de residuos contaminados.

Muchos informes posteriores han confirmado que los trabajadores de atención de salud son frecuentes portadores de cepas epidémicas de estafilococos en las manos y en la nasofaringe y han demostrado que sus manos son las rutas principales de la propagación de los estafilococos.(10,28)

Desafortunadamente, estas repetidas confirmaciones durante varias décadas dan fe de la dificultad de detener esta vía de transmisión. Para que las manos de los trabajadores de atención de salud sean una fuente importante de transmisión del estafilococo, varios eventos deben ocurrir: el trabajador debe adquirir la bacteria por contacto con la piel de un paciente o una superficie donde las bacterias se han desprendido, los organismos tienen que sobrevivir durante algún tiempo; la higiene de las manos debe ser inadecuada, quizá porque no se realiza correctamente, o no se realiza con un agente apropiado, y el trabajador debe entonces hacer la transferencia de las bacterias al tocar otro paciente o una superficie que el paciente posteriormente toca.(5)

Aunque se han introducido métodos asépticos en el siglo XIX, la aplicación coherente de estos ha sido difícil. Estudios en 1880 han señalado que la laxitud en la aplicación de la técnica aséptica permite a los micrococcos entrar en las incisiones y heridas de donde, una vez presentes, son difíciles de erradicar. A mediados del siglo XX, Williams y Barber observaron un exceso de confianza en los antibióticos en lugar de la técnica aséptica para prevenir la infección.(28)

El apoyo a una correlación entre la higiene y la disminución de la transmisión, está demostrada en países como los Países Bajos y Dinamarca, que aplican medidas estrictas de control de infecciones, y tienen tasas mucho más bajas de infección por MRSA que los países que no lo hacen.(10)

A pesar de la evidencia de que la higiene adecuada puede reducir la propagación de bacterias; la higiene de manos sigue siendo pobre en los hospitales, en parte debido a barreras reales o percibidas al cumplimiento estricto de los protocolos de higiene. La introducción de nuevas directrices en el 2002 con el objetivo de abordar algunos de estos temas, por desgracia, han tenido aparentemente poco efecto sobre el rendimiento real de higiene de las manos en la práctica clínica.

La aplicación de los cambios institucionales que tienen un efecto duradero sobre la buena práctica de higiene de manos será necesaria para reducir sustancialmente la incidencia de infección nosocomial por brotes de la enfermedad estafilocócica. Esfuerzos sostenidos de educación en la comunidad también puede ser necesaria para reducir la propagación fuera del ámbito hospitalario.(28)

6.7 RESISTENCIA BACTERIANA ANTES Y AHORA

Una vez que un brote de estafilococo ha iniciado, puede ser difícil de interrumpir. Los enfoques adoptados para evitar que los recién nacidos adquieran estafilococos han incluido el uso de antimicrobianos en el personal, los niños y las madres, la purificación del aire, la eliminación del contacto de los transportadores con los niños y el énfasis en la técnica aséptica. Sin embargo, este enfoque no ha sido universalmente exitoso. Dada la frecuencia y persistencia del transporte de estafilococos y de la dificultad en la identificación de una fuente de transmisión en todos los brotes, y el hecho de que menos de 10 bacterias son necesarias para colonizar el ombligo de un recién nacido, es imposible detener la propagación de estafilococos en los hospitales.

Se llevaron los estafilococos al hogar como una especie de “arma sigilosa” donde tenían el potencial de causar desastres para el niño, la madre, y el resto de la familia. Muchos de los niños colonizados, pero por lo demás sanos, desarrollaron sepsis grave, meningitis o neumonía, además de las enfermedades de la piel. Los neonatos colonizados también transmitieron los estafilococos a sus madres durante la lactancia, produciendo en ellas mastitis y el desarrollo de graves abscesos de mama, y el retorno de los estafilococos al bebé a través de la leche de la mama afectada, múltiples miembros de la familia fueron posteriormente colonizados, lo que conduce a una enfermedad recurrente durante meses.(10)

Como resultado, se instruyó a las madres de niños colonizados con 80/81 en no amamantar al bebé y la vida familiar a menudo se vio sometida a graves trastornos. La función del hospital y la vida de los trabajadores de la salud también se vieron interrumpidas cuando el personal se identificó como fuente de 80/81, ellos fueron removidos de sus funciones para evitar más diseminación.

En la década de 1960, se observó que los recién nacidos colonizados con estafilococos por una cepa que no estaba asociada con la enfermedad tenían un riesgo mucho menor para la adquisición de la cepa 80/81 y por lo tanto del desarrollo de enfermedad estafilocócica.

A partir de esta observación, una serie de experimentos se desarrollaron para probar si la colonización deliberada con una cepa menos virulenta, 502A, podría evitar la colonización de tipo 80/81 y, por consiguiente interrupción de los brotes, una práctica que llegó a ser conocida como interferencia bacteriana. La nariz o el ombligo de los lactantes fueron inoculados con éxito con 502A durante las epidemias en cuatro localidades en los Estados Unidos, la inoculación tenía más éxito si otros estafilococos no estaban presentes, apoyando la idea de que una cepa puede interferir con la colonización por otra.

Después de la inoculación exitosa, que se realizó con 502A en la nariz durante varios meses, la adquisición de 80/81 y la incidencia de lesiones por estafilococos fueron significativamente menores en los niños inoculados, que en niños sin inocular. La interferencia bacteriana también se utilizó con éxito en los adultos que sufrían infecciones recurrentes, algunas causadas por otras cepas de 80/81, aunque en los adultos primero se necesita tratamiento antibiótico para eliminar las cepas residentes antes de la inoculación con 502 A. La interferencia bacteriana también interrumpió las recurrencias crónicas en familias.

La incidencia de la cepa 80/81 disminuyó a lo largo de la década de 1960, y en 1970, este tipo era raro, después de haber sido reemplazado por cepas de otros tipos, tales como 84/85 , 65/57. La desaparición de 80/81 puede haber sido debido, en parte, a la presión selectiva de la un amplio uso de antibióticos a los que esta variedad es susceptible, tales como penicilina y tetraciclina, y la tendencia natural de los estafilococos a cambio de fagotipo por lisogenización. Sin embargo, alguna evidencia indica ahora que 80/81 ha reaparecido en una nueva apariencia como un clon de MRSA, SWP, tras la adquisición del SCCmec cassette tipo IV. (10)

6.8 DEL HOSPITAL A LA COMUNIDAD

Otra tendencia recurrente ha sido que la enfermedad estafilocócica con características particulares (tales como resistencia a los antibióticos) se produzca

primero en brotes de hospital, seguido después por el aumento de la incidencia en la comunidad.

A pesar de que cepas resistentes a penicilina fueron comunes en los hospitales en la década de 1940, las cepas adquiridas en la comunidad (CA) seguían siendo vulnerables durante mucho más tiempo. En la década de 1960, sin embargo, muchas cepas en la comunidad fueron resistentes a penicilina, (46%) y por la década de 1970, la mayoría, (90%) fueron resistentes a la penicilina. El cambio a la comunidad parece ocurrir cuando la proporción de las cepas penicilina-resistente adquiridas en el hospital (HA) alcanzó alrededor del 50%.

Del mismo modo, durante todo el decenio de 1970, más del 97% de los estafilococos aislados en la comunidad, fueron susceptibles a la meticilina, a pesar de las crecientes tasas de resistencia a la meticilina en el hospital. Enfermedades relacionadas con MRSA en la comunidad por lo general podrían estar vinculadas a factores de riesgo relacionados con una atención en salud, tales como hospitalización reciente, exposición a entornos de atención de salud, o dispositivos implantados, lo que sugiere que las infecciones por MRSA tenían un origen nosocomial, aunque la aparición de la enfermedad fue en la comunidad; los usuarios de drogas intravenosas eran uno de los pocos grupos en la comunidad que eran considerados alto riesgo de adquirir MRSA.

MRSA entonces comenzó a aparecer en otros grupos definidos, sin una clara exposición al sistema de atención de salud, incluyendo los presos, atletas, y algunos aborígenes australianos y comunidades nativas americanas. Aunque las razones para la emergencia de MRSA en estos grupos no están claras, las posibles incluyen hacinamiento, falta de higiene, factores socioeconómicos, y uso previo de antibiótico. Al igual que en los hospitales, los fómites pueden ser una fuente de contaminación en el comunidad.(29)

La evidencia también indica que MRSA puede propagarse a través de la actividad sexual, aunque no está claro si es realmente de transmisión sexual o, simplemente a través del contacto piel a piel. Hacia los años 90 la tasa de infecciones nosocomiales por MRSA era aproximadamente del 50%, y los casos esporádicos comenzaron a surgir en la comunidad en individuos previamente sanos que no tenían factores de riesgo conocidos; en el 2002, hasta el 20% de los CA-MRSA aislados fueron obtenidos de personas que no tenían ninguno de los factores de riesgo tradicionales. Debido al frecuente retraso entre la adquisición de una cepa y la aparición de la enfermedad, cierto grado de incertidumbre surgió respecto a si las infecciones asociadas a la comunidad de hecho habían sido adquiridas en el hospital y posteriormente transmitido a la comunidad. Sin embargo, los estudios genéticos y epidemiológicos han puesto de manifiesto que estos brotes fueron causadas por cepas diferentes de las responsables de las infecciones nosocomiales. (29)

La tendencia de los estafilococos a ser resistentes a los antibióticos es, en parte, un resultado de la naturaleza del genoma de estafilococos, que contiene muchos elementos móviles que permiten la reorganización de la información genética entre las cepas, y la capacidad de los bacteriófagos de introducir nuevos elementos genéticos a través de lisogenización. El gen de la penicilinasasa está codificado en un plásmido, un pequeño elemento genético extra-cromosómico que es fácilmente transferido entre las bacterias. En contraste, la resistencia a la metilicina está codificada por un cassette cromosómico estafilocócico (SCC), que lleva la resistencia en el gen mec. Hay un conjunto específico de recombinaciones que permiten la escisión y la inserción de SCCmec y son necesarias para la movilidad de la resistencia a la metilicina, lo que limita su transferencia entre las cepas. (30)

McDougal y colaboradores utilizaron la electroforesis de campo pulsado para clasificar casi 1000 cepas MRSA y SAMS. Dos de los ocho linajes identificados, USA300 y USA400, asociadas principalmente con la enfermedad de la comunidad contenían SCCmec tipo IV, mientras que la mayoría de los otros llevaban SCCmec tipos I a III y estaban asociados con infecciones nosocomiales, siendo USA100 el tipo más frecuentemente asociados con HA-MRSA.

El SCCmec tipo IV tiene alelos más pequeños y por lo tanto potencialmente más móviles, en parte porque es lo suficientemente pequeño como para ser transmitido por fagos, fueron probablemente transferidos de *Staphylococcus epidermidis*, en algún momento de la década de los 80s. CA-MRSA también se ha asociado con la más reciente identificación SCCmec tipo V. Estas y otras diferencias genéticas entre el CA-MRSA y HA-MRSA, y similitudes genéticas entre el CA-MRSA y CA-MSSA, sugieren que los CA-MRSA no se derivan de la introducción de HA-MRSA a la comunidad, sino que surgieron de la transferencia de Mec a MSSA dentro de la comunidad. (26)

A diferencia de las cepas multi-resistentes de SARM en los hospitales, las cepas MRSA de la comunidad tienden a ser susceptibles a la mayoría de los antibióticos distintos de los b-lactámicos, tal vez debido a la presión de selección inferior en el entorno de la comunidad. CA-MRSA también ha asociado con un perfil de la enfermedad más similar a la de la CA-SASM que HA-MRSA, con una alta prevalencia de infecciones de piel y tejidos blandos y una menor (pero aún significativa) incidencia de enfermedades invasoras. Sin embargo, estas infecciones de tejidos blandos puede ser especialmente agresivas y destructivas, en particular, CA-MRSA se ha asociado con la presentación inusual de lesiones de la piel y neumonía necrotizante. (30,31)

El patrón particular de la virulencia y la presentación de la enfermedad por CA-MRSA se ha vinculado a Pantón-Valentine leucocidina (PVL) una toxina transmitido por un fago, que se ha asociado con la enfermedad de la piel y la

neumonía necrotizante. PVL es comúnmente expresada en la realización de MRSA SCCmec tipo IV, sino que también ha sido aislado de infecciones de la piel y neumonía causada por MSSA. Estudios en animales han proporcionado pruebas contradictorias sobre la contribución de la PVL a la virulencia.

6.9 FISIOPATOLOGÍA DE LA INFECCIÓN ESTAFILOCÓCICA

En el hospedador, el hallazgo patológico típico es la formación de abscesos. El hecho de que la lesión sea limitada o generalizada depende de una interrelación compleja entre los determinantes de virulencia del *S. aureus* y los mecanismos de defensa del hospedador.

La patología estafilocócica podemos dividirla en localizada y generalizada; las localizadas están favorecidas por una higiene personal deficiente, por traumatismos menores y procesos dermatológicos. Las infecciones de piel por *S. aureus* se pueden clasificar también en aquéllas con exantema y las que carecen de éste.

Las enfermedades infecciosas estafilocócicas generalizadas incluyen la bacteriemia estafilocócica, la cual puede complicarse con endocarditis, infección metastásica o el síndrome séptico. La célula endotelial es básica en estos procesos patogénicos. No solamente es un blanco potencial para el daño, sino que también su activación contribuye con la progresión de la enfermedad endovascular. Los estafilococos se adhieren ávidamente a las células endoteliales y se unen a través de un mecanismo de interacción adhesina-receptor. Los estudios in vitro demuestran que después de la adherencia, los estafilococos son fagocitados por la célula endotelial.

El medio intracelular protege al estafilococo de los mecanismos de defensa del hospedador así como de los efectos bactericidas de los antibióticos. Vesga y cols. demostraron que el medio intracelular endotelial favorece la formación de pequeñas colonias variantes. Estos factores pueden favorecer la supervivencia bacteriana y contribuir con el desarrollo de infecciones persistentes o recurrentes.

(13)

Las cepas de estafilococos que causan endocarditis, se adhieren a superficies valvulares sanas o dañadas, son resistentes a las proteínas microbicidas de las plaquetas y elaboran enzimas proteolíticas que facilitan la diseminación a tejidos adyacentes. La adherencia de los estafilococos a los trombos de fibrina y plaquetas que se forman en las superficies valvulares dañadas puede involucrar la adherencia de las proteínas componentes de la superficie bacteriana que reconocen las moléculas de adhesión de la matriz extracelular (MSCRAMM) expuestas.

La endocarditis por estafilococo ocurre también en válvulas sanas. La invasión de las células endoteliales por el estafilococo puede iniciar las alteraciones celulares, incluyendo la expresión de factor tisular que promueve la formación de vegetaciones. (31)

La capacidad para invadir el tejido endovascular también favorece la diseminación a otros tejidos. Alternativamente, el estafilococo pudiera unirse directamente al endotelio. El rol potencial de las MSCRAMM se ilustra de la mejor manera mediante una proteína de unión al colágeno. Su presencia facilita la infección de huesos y articulaciones en animales.(13,31)

Los eventos celulares que conducen al shock séptico son similares en la infección estafilocócica y la infección por bacterias gramnegativas. En ambos casos, los monocitos y los macrófagos tienen un rol central, a pesar de que los polimorfonucleares, células endoteliales y plaquetas también juegan su papel. Los monocitos liberan el factor de necrosis tumoral α e interleukina-1(IL-1), interleukina-6 (IL-6) e interleukina-8 (IL-8) después del contacto con estafilococos intactos, peptidoglicano o ácido lipoteicoico.

En contraste, la expresión de IL-1 e IL-6 por las células endoteliales requiere de la fagocitosis de las bacterias.

Como resultado de las citoquinas y activación celular, las vías del complemento y coagulación se activan, se metaboliza el ácido araquidónico y se libera el factor plaquetario. Estos eventos, a su vez, causan fiebre, hipotensión, extravasación capilar, coagulopatía intravascular diseminada, depresión de la función miocárdica y disfunción multiorgánica. Varios de los componentes estafilocócicos parecen ser capaces de iniciar el síndrome séptico. Los peptidoglicanos, especialmente cuando se combinan con ácido lipoteicoico, reproducen muchas de las respuestas de endotoxina en el modelo animal de sepsis. La alfa toxina, por sí sola, reproduce muchos de los hallazgos de la sepsis, incluyendo hipotensión, trombocitopenia e hipoxia en el modelo animal.

La tasa global de mortalidad por bacteriemia estafilocócica, ha permanecido inalterada durante los últimos 15 años, está entre el 11 y el 43. La bacteremia causada por cepas resistentes a la meticilina no está asociada con mayor mortalidad. La frecuencia de complicaciones por la bacteremia estafilocócica es alta, con un rango de entre el 11 y el 53%. Tanto como el 31% de los pacientes con bacteremia que no tienen evidencia de endocarditis si demuestran infección metastásica.

6.10 ANTIBIÓTICOS: EL CICLO DEL USO Y RESISTENCIA

A pesar de los éxitos de la interferencia bacteriana, el pilar del control de estafilococos en los Estados Unidos han sido los antibióticos, y en ninguna parte son los ciclos históricos más evidentes que en el desarrollo de resistencia a nuevos antibióticos. Antes de la introducción de de antibióticos en la década de 1940, las infecciones invasivas por estafilococos eran a menudo fatales.

La Penicilina redujo considerablemente la tasa de mortalidad, pero a finales de 1940, se reportaron los primeros estafilococos resistentes a penicilina, el uso de la penicilina fue común en los hospitales, y cepas resistentes a penicilina comenzaron a superar en número susceptibles.

La resistencia de estas cepas a la penicilina se debe a la producción de penicilinasas (también conocidas como b-lactamasas), y el aumento de la resistencia impulsó el desarrollo de penicilinas semisintéticas, tales como la meticilina y oxacilina, que fueron activas frente a los estafilococos productores penicilinasas por un tiempo. De hecho, los primeros brotes de resistencia a la meticilina se informaron en sólo un año, después su introducción.

En los Estados Unidos, el porcentaje de MRSA entre los Estafilococos aureus aislados en los hospitales aumentó de 2,4% en 1975 a 29% en 1991, momento en el cual el 79% de los hospitales estaban informando casos MRSA.

En el 2003, el 59,5% de S aureus aislados en unidades de cuidados intensivos en los Estados Unidos fueron resistentes a la meticilina, con un aumento del 11% con respecto a los aumentos de los 5 años anteriores, cifras similares se han reportado en otros lugares, por ejemplo, en el Reino Unido.

La vancomicina se ha mantenido más eficaz contra los estafilococos, posiblemente debido a que se ha mantenido en reserva para ser utilizada sólo en contra de cepas de estafilococos multi resistentes, sin embargo, la susceptibilidad disminuida y franca resistencia a la vancomicina han sido reportadas. El tratamiento prolongado de las infecciones por MRSA, con dos medicamentos recientemente introducidas linezolid y daptomicina, ha dado lugar a la aparición de una menor la susceptibilidad a estos antibióticos. Estas cepas resistentes siguen siendo escasas por ahora, pero tendrán que ser cuidadosamente monitorizadas, y tal vez, es sólo cuestión de tiempo hasta que la resistencia a estos antibióticos se convierta en común. (32)

Este patrón de uso de antibióticos fuertes proporcionando la presión selectiva para el desarrollo de cepas resistentes se ha sido repetido una y otra vez. Por el

contrario, la limitación del uso de antibióticos puede limitar la aparición de resistencia. A menudo, el drenaje quirúrgico de una lesión superficial es suficiente para la resolución de la infección sin el uso de antibióticos; en un estudio, el 30% de las infecciones graves de tejidos blandos por estafilococos requieren hospitalización y son resueltas a pesar de la utilización de un antibiótico a los que la cepa causante era resistente.(29)

En la tabla 2 se resumen las diferencias en la sensibilidad de los antimicrobianos entre MRSA-HA y MRSA-CA. (26)

Tabla 2 Características de MRSA-CA diferenciales con MRSA-HA en relación a los antibacterianos

	CA-MRSA	HA-MRSA
Sensibilidad a beta lactámicos	No	No
Sensibilidad a aminoglucósidos	Sí	Raro
Sensibilidad a macrólidos	Frecuente	Raro
Sensibilidad a claritromicina	Frecuente	Raro
Sensibilidad a RFP y TMS	Sí	Frecuente

6.11 SITUACIÓN ACTUAL

La epidemiología de las infecciones por estafilococos está empezando a cambiar de nuevo, las cepas generalmente asociadas con CA-MRSA, son encontrados en las infecciones nosocomiales y algunos servicios de salud están relacionados con las cepas que están siendo adquiridas en la comunidad. Aunque CA-MRSA son en general más sensibles a los antibióticos no b-lactámicos que HA-MRSA, y por lo tanto pueden ser más fáciles de tratar en este momento, todavía no está claro con qué rapidez estas cepas se vuelven resistentes a múltiples antibióticos, y su alta virulencia es motivo de preocupación.

Lo que es evidente es que los estafilococos han demostrado ser extremadamente adaptables, y es poco probable ganar la batalla contra ellos sólo mediante el desarrollo de nuevos antibióticos, la resistencia generalizada a la que es casi ciertamente inevitable. Medidas para prevenir las infecciones por estafilococos son más propensas a ser eficaces, y una más coherente adhesión a las prácticas de higiene adecuada sería un buen comienzo. Sin embargo para lograr verdaderos avances en la prevención de la enfermedad estafilocócica, necesitamos urgentemente entender más acerca de los mecanismos de virulencia y de

transmisión, de cómo un microorganismo comensal común en uno de los más altamente patógenos. (32)

Estafilococo aureus ha sido la principal causa de infecciones humanas de la historia. Este patógeno es el principal causante de las infecciones asociadas al cuidado de la salud en los Estados Unidos, y se asoció con una carga económica notable de 14,5 mil millones dólares en el 2003. Un alto porcentaje de las infecciones en el hospital, son causadas por S. aureus meticilino-resistente (MRSA).

Estafilococo aureus asociado a la comunidad (CA) causa infecciones en individuos sanos. Históricamente, las infecciones de la comunidad por estafilococo casi siempre fueron causadas por S. aureus meticilino-sensible (MSSA) en lugar de MRSA, pero esta distribución ha cambiado dramáticamente en los últimos 10 años. Dos informes en los finales de 1990 marcaron el comienzo de una nueva era en la epidemiología del MRSA, aislados en gel de campo pulsado, USA400 se convirtió en el prototipo del genotipo del CA-MRSA. Aunque la cepa USA400 fue una causa importante de infecciones de CA-MRSA a través del 2005, ha sido sustituida casi por completo por un genotipo conocido como USA300, que es ahora epidémico en los Estados Unidos. La epidemia por CA-MRSA es causada por aparición de cepas clonales USA300 que han aumentado la virulencia (fenotipo hipervirulento). La Hipervirulencia se define como la capacidad de CA-MRSA de causar daños extensos en infecciones en

personas previamente sanas, que probablemente se debe en parte a la capacidad de de USA300 y USA400 para eludir la muerte por los leucocitos polimorfonucleares humanos (PMN) y causar la destrucción rápida de estas células. (5)

En general, la capacidad de las bacterias de causar enfermedades en los seres humanos es causada por la evasión de la defensa innata del huésped, que incluye la resistencia a los péptidos antimicrobianos y muerte por las células fagocíticas. Puesto que los neutrófilos polimorfo nucleares, constituyen el mayor número de leucocitos de las personas, son la principal línea en la defensa celular contra las infecciones por S. aureus. De manera eficiente, los tejidos del huésped pueden ser dañados por la liberación accidental de componentes citotóxicos de los PMN.(18)

6.12 RESUMEN

A pesar de los considerables progresos realizados en la comprensión de la patogénesis de la infección por S. aureus, muchas preguntas siguen sin respuesta. El papel de muchos de los factores de virulencia en la patogénesis de

la enfermedad estafilocócica no está claro. Este es un resultado, en parte, de la redundancia de la función y / o la naturaleza ubicua de los muchos de los factores de virulencia, además de la naturaleza compleja de regulación de la virulencia de los factores. En particular, el papel de LPV en virulencia estafilococos sigue siendo incierto. Además, como se mencionó anteriormente, en particular cepas clonales tienen la capacidad de persistir durante años y de establecerse a nivel mundial. Por qué algunos tipos clonales tienen esta capacidad sigue siendo desconocido. Otros tipos de clones se han establecido de lo contrario entre los miembros de la comunidad sana.

Para entender lo que permite que estas cepas hagan esto, cuáles son sus reservorios, y cuáles son sus medios de transmisión, se requiere de más investigación. Se espera, en el futuro, una mejor comprensión de la patogénesis de la enfermedad estafilocócica conducirá a una mejor prevención y estrategias de tratamiento.

S. aureus ha sido una causa importante de infecciones en seres humanos en toda la historia y hoy en día sigue siendo una de las principales causas de infecciones bacterianas. El patógeno ha desarrollado numerosos medios para evitar la destrucción del sistema inmunitario innato el ser humano, incluidos los que bloquean casi todas las funciones clave de los antimicrobianos y las funciones fagocíticas leucocitos. CA-MRSA es especialmente hábil para eludir la función de los neutrófilos, lo que podría explicar en parte el fenotipo de virulencia mejorada de la mayoría de los linajes de MRSA-CA.

Futuros estudios dirigidos a comprender mejor la interfaz de entre la inmunidad innata, susceptibilidad a las infecciones y la acogida de *S.aureus*, son críticos para una comprensión completa de la patogénesis.

7. RESULTADOS

Las características generales de la población y resumen de resultados se presentan en la tabla 4.

7.1 SEXO

De los 45 aislamientos, no se encontró diferencia en la afectación por género. (Tabla 3)

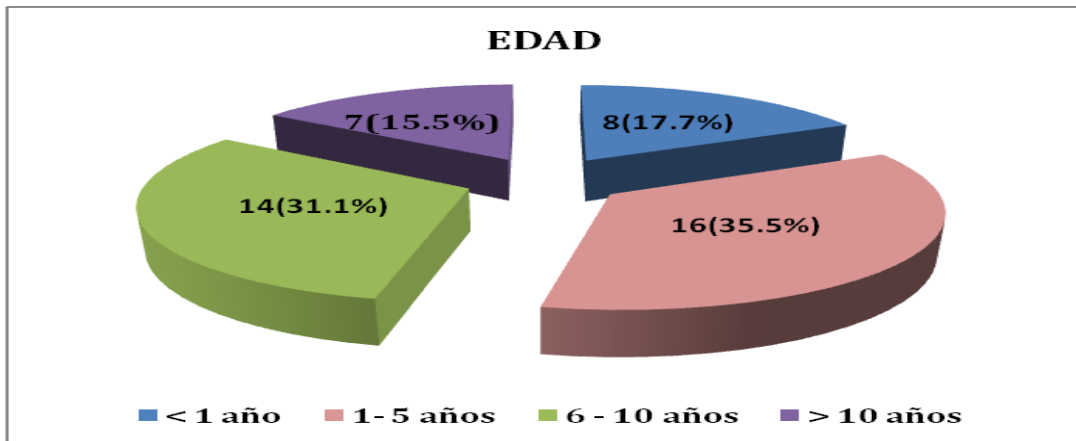
Tabla 3. Características generales de la población:

Variable	Número de pacientes (n)	Porcentaje (%)
Edad:		
• < 1 año	8	17,7
• 1-5 años	16	35,5
• 6-10 años	14	31,1
• >10 años	7	15,5
Sexo:		
• Masculino	22	48,8
• Femenino	23	51,1
Diagnósticos:		
• Piel y tejidos blandos	20	44,4
• Osteoarticulares	15	33,3
• Profundas	8	17,7
• Sepsis y piel y tejidos blandos	1	2,2
• Osteoarticulares y sepsis	1	2,2
Oxacilina:		
• Sensible	12	26,6
• Resistente	33	73,3
• Sin dato	0	0
Clindamicina :		
• Sensible	45	100
• Resistente	0	0
• Sin dato	0	0
Vancomicina :		
• Sensible	40	88,8
• Resistente	0	0
• Sin dato	5	11,1
Trimetoprim sulfametoxazole:		
• Sensible	38	84,4
• Resistente	0	0
• Sin dato	7	15,5

7.2 EDAD

En el estudio se encontró que el 53,2 % de pacientes afectados son menores de 6 años. (Figura 4)

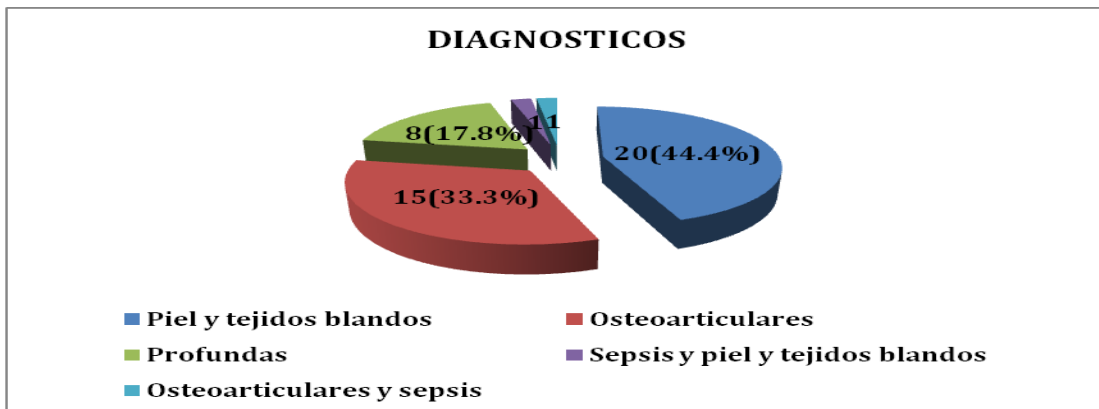
Figura 4. Estafilococo aureus procedente de la comunidad y distribución por edad.



7.3 DIAGNÓSTICOS

En cuanto a los diagnósticos más frecuentes las infecciones en piel y tejidos blandos (celulitis y abscesos) ocupan el primer lugar. (Figura 5.)

Figura 5. Diagnósticos y Estafilococo aureus procedente de la comunidad.



7.4 RESISTENCIA

7.4.1 Resistencia a oxacilina. La resistencia global a oxacilina fue del 73.3%. (Figura 6). Analizando la resistencia a oxacilina por grupos de patologías, en las infecciones de piel y tejidos blandos, que son las más frecuentes, encontramos un 75% de resistencia. En los casos de sepsis (secundaria a infecciones de piel y tejidos blandos e infecciones osteoarticulares) la resistencia a oxacilina fue total. (Figura 7)

Figura 6. Resistencia a oxacilina.

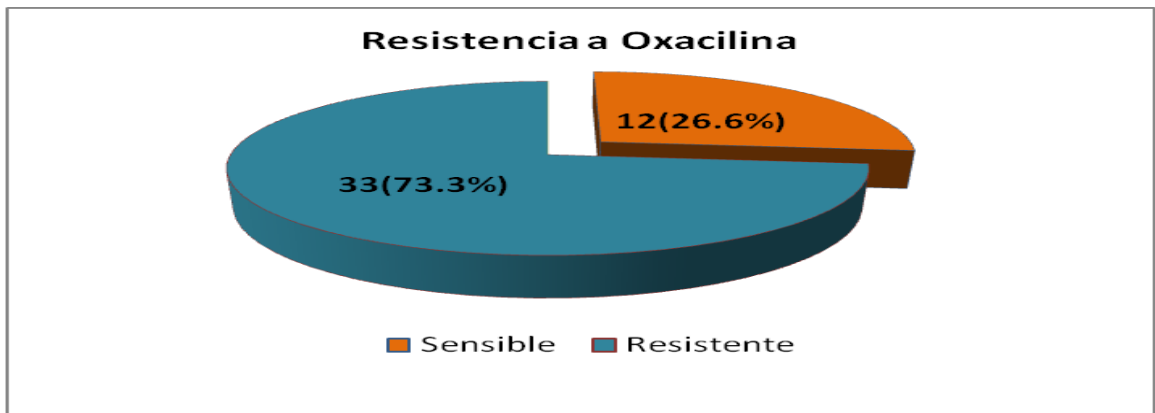


Figura 7. Diagnósticos en infección por Estafilococo aureus procedente de la comunidad.

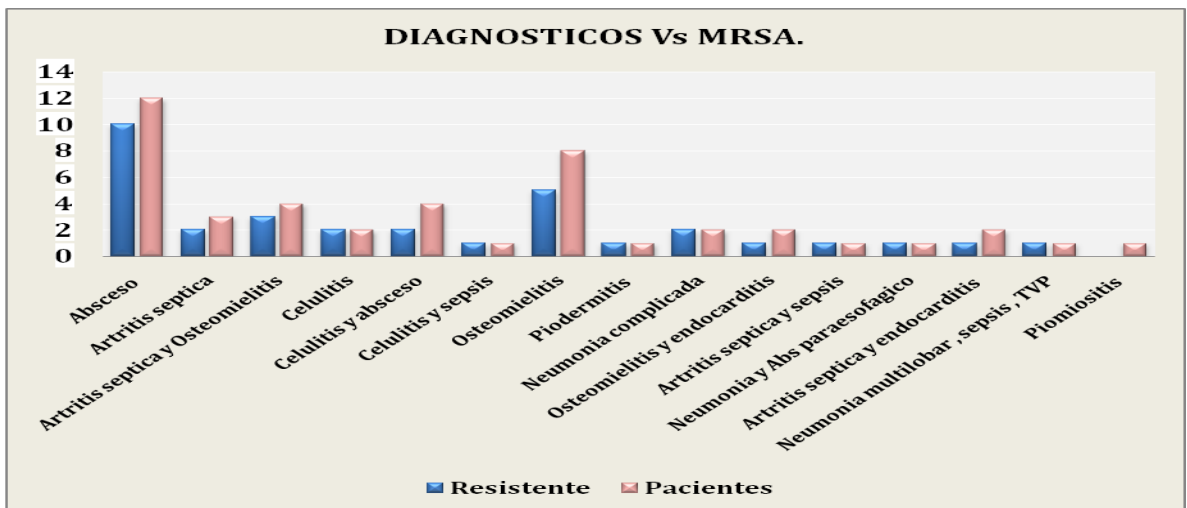


Tabla 4. Diagnósticos y MRSA-CA

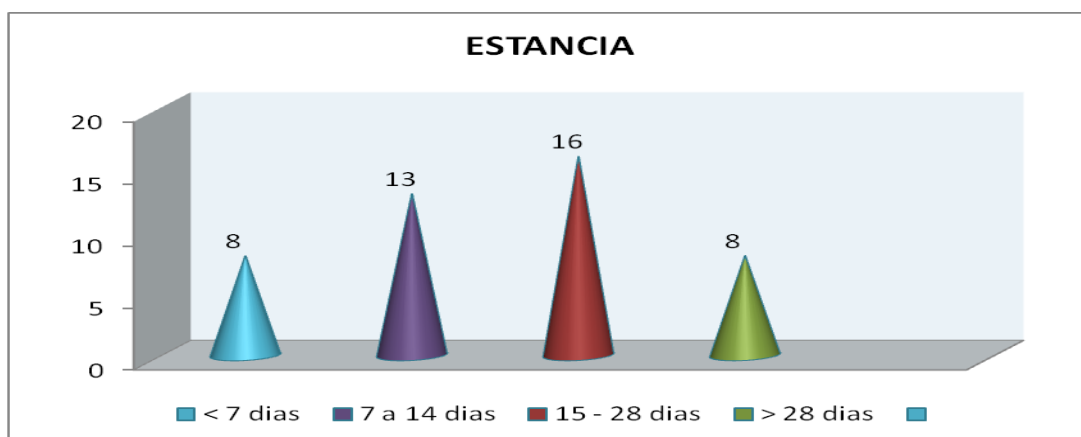
Diagnósticos	Pacientes (No)	MRSA (No)	Porcentaje (%)
Piel y tejidos blandos	20	15	75
Osteoarticulares	15	10	66.6
Profundas	8	6	75%
Sepsis y piel y tejidos blandos	1	1	100%
Osteoarticulares y sepsis	1	1	100%
TOTAL	45	33	73.3 %

7.4.2 Resistencia a otros antimicrobianos. No se encontró resistencia a clindamicina, a vancomicina, ni a trimetoprim sulfametoxazole en los cultivos analizados. (Tabla 3)

7.5 ESTANCIA HOSPITALARIA

La mayoría de los pacientes tuvieron una estancia hospitalaria entre 7 y 28 días , que representa claramente el manejo complicado de estos pacientes y la necesidad de tratamientos antibióticos prolongados debido a la respuesta lenta y complicaciones de estas patologías, en algunos casos ameritando ingreso a la unidad de cuidados intensivos pediátrico para soporte ventilatorio e inotrópico. (Figura 8)

Figura 8. Infecciones por Estafilococo aureus procedente de la comunidad y estancia hospitalaria.



En la tabla 5 se presentan los promedios de estancia hospitalaria según patologías.

Tabla 5. Diagnósticos en infecciones por estafilococo aureus procedente de la comunidad y promedio de estancia hospitalaria.

Diagnóstico	Promedio estancia hospitalaria (días)
Piel y tejidos blandos	8,8
Artritis séptica	16
Osteomielitis	19,3
Endocarditis	34,7
Neumonía multilobar, sepsis.	40
Neumonía complicada	28,8
Sepsis y piel y tejidos blandos	31
Sepsis y artritis séptica	40

8. DISCUSION Y CONCLUSIONES

La emergencia y diseminación de la resistencia antimicrobiana, es considerada actualmente como un fenómeno creciente alrededor del mundo y de gran complejidad.

Las consecuencias de la resistencia bacteriana son severas. Las infecciones causadas por microorganismos resistentes pueden ser de difícil manejo e incluso no responder al manejo antimicrobiano. Este hecho lleva a un aumento en la estancia hospitalaria y en la morbilidad. Cuando las infecciones se hacen resistentes a los agentes de primera línea se requerirán antimicrobianos más costosos o incluso más tóxicos.

Las infecciones causadas por *Estafilococo aureus* meticilino-resistente proveniente de la comunidad son un problema importante de salud pública en la actualidad. En los últimos años, los informes sobre este tipo de infecciones se han multiplicado en diferentes regiones del planeta y revelan que los niños son una población especialmente afectada.

CA-MRSA es asociado primariamente a infecciones de piel y tejidos blandos, infecciones osteoarticulares, pero evidenciamos casos de formas invasivas: bacteriemia, choque séptico, neumonía necrotizante y endocarditis. Definitivamente las afecciones de piel y tejidos blandos (abscesos y celulitis) constituyen el foco clínico más frecuente (44.4%), como se describe en la literatura mundial.

Es muy alto el porcentaje de resistencia encontrado en este estudio (73.3%), motivo por el cual es indispensable continuar la vigilancia para apoyar a los comités de control de infección y a los médicos en la prevención, la importancia de administrar un tratamiento antimicrobiano adecuado y el tomar una serie de medidas para evitar la propagación.

Es importante destacar que en todo paciente con infección localizada de piel y partes blandas se deberá obtener una muestra microbiológica de la lesión para poder confirmar la etiología, como se recomienda internacionalmente.

El trimetoprim-sulfametoxazol, la clindamicina y la vancomicina son antibióticos útiles para tratar estas infecciones; lo que nos hace replantear el tratamiento empírico inicial para evitar así una alta tasa de tratamientos discordantes al ingreso y lograr disminuir las complicaciones y la estancia hospitalaria. No se evidenció resistencia a la clindamicina lo que convierte a este antibiótico en la elección para el inicio del tratamiento empírico.

La tasa de resistencia a trimetoprim-sulfametoxazol en cepas de SAMR-AC es baja en otros estudios, y en esta revisión no se evidenció resistencia a trimetoprim sulfametoxazol, convirtiéndose en una opción útil y económica para completar tratamiento vía oral ambulatoriamente.

El tratamiento quirúrgico es muy importante para garantizar la cura de las infecciones de piel localizadas (abscesos subcutáneos) y en las infecciones osteoarticulares (artritis séptica y osteomielitis), independientemente del antibiótico administrado. En la serie de niños presentados en este estudio se evidencia una alta frecuencia de infecciones en piel y tejidos blandos e infecciones osteoarticulares 35 de 45 casos (77,7%), teniendo en cuenta solo los casos de pacientes con aislamientos positivos en los cultivos; por lo que el manejo debe ser interdisciplinario: pediatras, infectología pediátrica, cirujanos pediatras, ortopedistas y personal de enfermería para garantizar un manejo adecuado, oportuno y eficaz.

Es difícil establecer un promedio de los días de prolongación de estancia hospitalaria para cada grupo, ya que las patologías y las circunstancias son especiales para cada paciente. Ejemplo: desnutrición, complicaciones, estancia en unidad de cuidados intensivos, falta de buena red de apoyo familiar, etc.

Se proponen los siguientes esquemas de tratamiento para la infecciones ocasionadas por MRSA-CA. (30, 32, 33, 34,35, 36,37, 38,39,40). (Figura 10 ,11)

Infecciones en piel y tejidos blandos: Limpieza repetida con antisépticos no irritantes, incisión quirúrgica y drenaje siempre que la lesión fluctúe, tomando muestras para cultivo y antibiograma. Todo el material utilizado en la curación debe considerarse muy contagioso. Hay que esmerar el lavado de manos del personal sanitario implicado en las curaciones. Se valorará el uso de antibioterapia sistémica dependiendo de la extensión de la lesión y con el fin de evitar la diseminación. Se iniciará manejo empírico con clindamicina 25-40 mg/kg/ día IV dividido en 4 dosis, hasta la desaparición de signos inflamatorios y luego de 72 horas sin fiebre, completando tratamiento por 14 días de forma ambulatoria con trimetoprim sulfametoxazol 8mg/kg/ día VO dividido en 2 dosis. Se replanteará tratamiento según reporte de cultivo.

Infecciones osteoarticulares: Todo paciente con osteomielitis aguda debe ser hospitalizado. Ante la sospecha, es urgente la aspiración y drenaje del hueso. Se debe ordenar Gram y cultivo del aspirado. Se iniciará clindamicina 25-40 mg/K/día IV dividido en 4 dosis, por 7- 14 días, continuando tratamiento vía oral con trimetoprim sulfametoxazol (cálculo en base al TMP) 8 mg/kg/ día, dividido 2 dosis,

completando 21 días. Según reportes de cultivo y antibiograma se ajustará tratamiento.

El tratamiento hospitalario incluye medidas de soporte, analgésico, manejo de comorbilidades, manejo conjunto por ortopedia, Infectología pediátrica, nutrición, terapia física, ocupacional y psicología.

En los casos de osteomielitis crónica se iniciara tratamiento empírico con clindamicina 25-40 mg/kg/día dividido 4 dosis, durante 14 días y se continuará tratamiento vía oral con trimetoprim sulfametoxazol 8 mg/kg/día, dividido en 2 dosis hasta completar 3 - 6 meses, según evolución clínica. Se ajustará tratamiento según reportes de cultivos.

El tratamiento de la artritis séptica se fundamenta en el lavado y aspiración de la articulación para remover los microorganismos, las enzimas bacterianas y las partículas y detritos libres en la articulación. Se iniciará tratamiento antibiótico empírico con clindamicina 25-40 mg/kg/ día IV dividido en 4 dosis durante 7-14 días, completando tratamiento por 1 a 2 semanas más, con trimetoprim sulfametoxazol 8 mg/kg/ día (calculado en base al TMP) , vía oral dividido cada 12 h.

Neumonía: El tratamiento empírico inicial con clindamicina 25-40 mg/kg/ día dividida 4 dosis más ceftriaxona 100 mg /kg/ día dividido 2 dosis; durante 14 días. Se ajustará tratamiento según reportes de cultivos, si se confirma como agente etiológico MRSA suspender ceftriaxona .En caso de empiema y/o compromiso sistémico se precisa drenaje quirúrgico y tratamiento 21 días IV con vancomicina 60/mg/kg/día IV dividido cada 6 horas. Si hay buena evolución clínica, 14 días de tratamiento IV, completando 21 días con trimetoprim sulfametoxazole 8 mg/kg /día vía oral.

Sepsis: Se iniciará tratamiento con vancomicina 60 mg/kg/día dividido en 4 dosis, mínimo 14 días de tratamiento, la prolongación del tratamiento dependerá de la patología y las complicaciones: endocarditis bacteriana, neumonía mas empiema. Ajustar según reportes de cultivos.

Endocarditis: Se iniciará tratamiento con vancomicina 60/mg/kg/ día dividido cada 6 horas durante 28 días. Realizando los ajustes correspondientes según reportes de cultivos.

Estrategias para prevenir su diseminación: Teniendo en cuenta que muchas personas sin infección aparente portan la bacteria y puede aún propagarla, resulta complejo tomar conductas determinadas para controlar el problema. La evaluación puede ser efectiva pero también controversial. Logísticamente, resulta muy difícil hacer un cultivo en cada paciente. No hay pruebas de que la medida sea

beneficiosa en sí misma. La única medida ampliamente efectiva es el lavado adecuado de manos.

A continuación se enumeran algunas medidas a tener en cuenta para prevenir la diseminación del SARM:

- Los trabajadores de salud deben lavarse inmediatamente las manos después del contacto con sangre, fluidos biológicos de pacientes colonizados o infectados.
- Uso de guantes.
- En contacto con pacientes protegerse nariz, piel, ojos y boca.
- Llevar máscaras en pacientes con neumonías.
- Cubrir cuerpo con batas impermeables cuando sea necesaria la manipulación de los pacientes infectados.
- Utilizar las técnicas antisépticas en el equipamiento.

BIBLIOGRAFIA

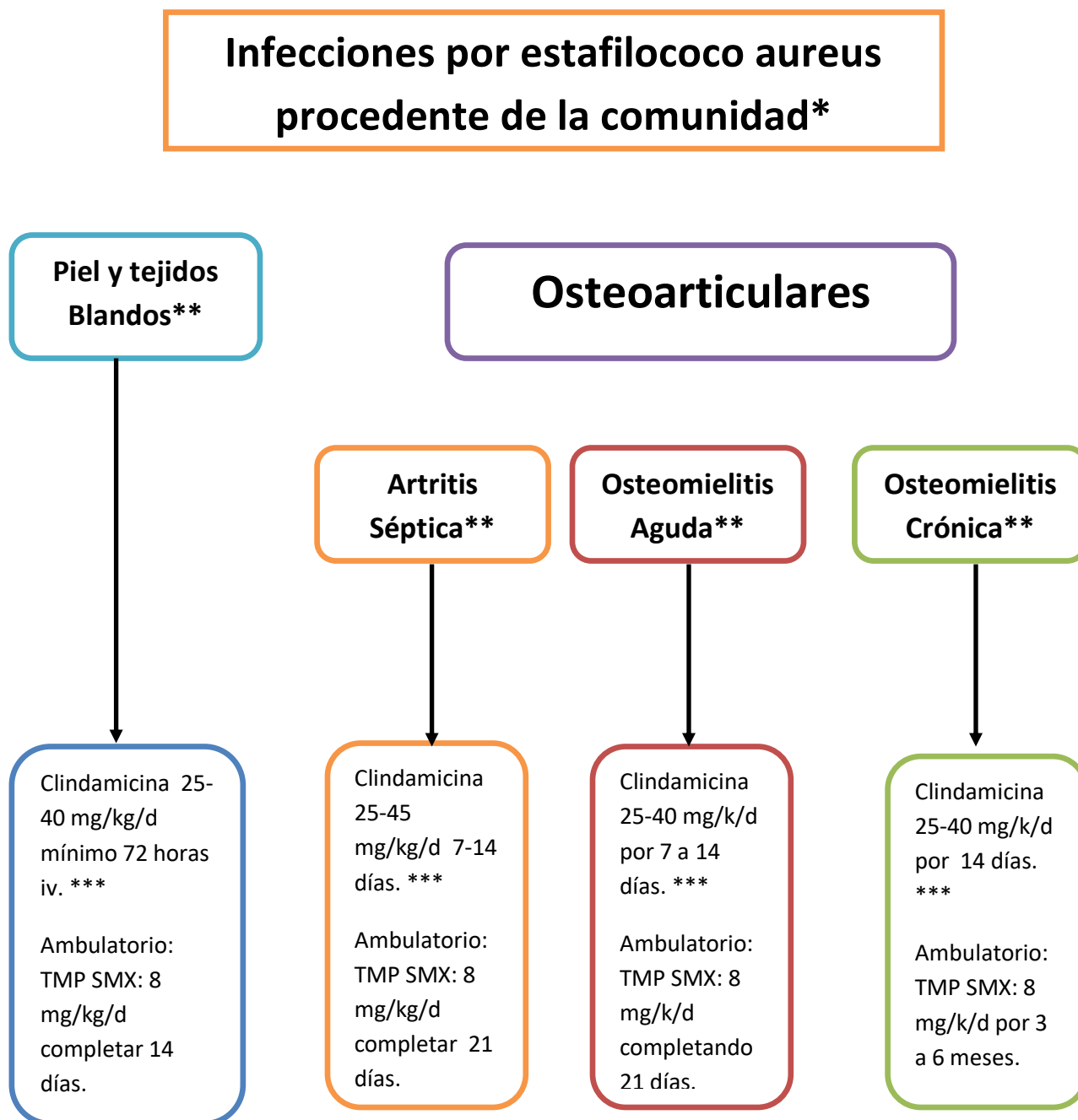
1. CURTIS G. GEMMELL .Reviews in Medical Microbiology 2006, 17:83. Future shape of MRSA infection and its control.
2. CHAMBERS, Henry F., M.D. engl j med 352;14 www.nejm.org april 7, 2005. Community-Associated MRSA — Resistance and Virulence Converge.
3. THE PEDIATRIC INFECTIOUS DISEASE Journal ,26, Number 4, April 2007
Epidemiology of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* at a Pediatric Healthcare System, 1991–2003.
4. FERGIE, Jaime, MD; Kevin Purcell, MD, PharmD, Mha *Pediatr Infect Dis J*. 2008;27(1):67-68. The Treatment of Community-Acquired Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Infections.
5. LOREN G. Miller, MD, MPH, Sheldon L. Kaplan, MD *Infect Dis Clin N Am* 23 (2009) 35–52 *Staphylococcus aureus*: A Community Pathogen.
6. GUZMAN M , Mejía C, Isturiz R ,Alvarez C. *Journal of antimicrobial agents*. Volume 34, Issue 4 , pag 304-308 , October 2009 Epidemiology of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) in Latin America
7. ALVAREZ C, Barrientes O, LEAL A, Contreras G, BARRERO L, RINCÓN S, Diaz L, N Vanegas N, and Arias C. *Emerging Infectious Diseases*. Vol. 12, No. 12, December 2006. Community-associated Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, Colombia.
8. CORTES J, GÓMEZ C, CUERVO S, LEAL A y GREBO. *Rev. Salud pública* vol.9 no.3. Bogotá July/Sept. 2007. Implicaciones en Salud Pública de *Staphylococcus aureus* Meticilino Resistente Adquirido en la Comunidad en Bogotá, Colombia
9. ARIAS, Cesar A., M.D., Ph.D., and Barbara E. Murray, M.D. *N Engl J Med* 360;5 January 29, 2009. Antibiotic-Resistant Bugs in the 21st Century: A Clinical Super-Challenge.
10. SHINEFIELD Henry R., MDa, Naomi L. Ruff, PhD *Infect Dis Clin N Am* 23 (2009) 1–15 *Staphylococcal Infections*: A Historical Perspective.

11. FRANKLIN D. Lowy, Md. The New England Journal of Medicine. August 20, 1998 Staphylococcus aureus infections.
12. LONG S., Pickering L., Prober C., Pediatrics infectious diseases.Part III . Etiologics Agents of infectious diseases. Cap 115. Staphylococcus aureus.
13. .YI-WEI TANG, MD, PhD^{a,b,*}, Charles W. Stratton, MD^aClin Lab Med 30 (2010) 179–208Staphylococcus aureus: An Old Pathogen with New Weapons
14. RACHEL J. Gordon and Franklin D. Lowy. Infection Clin Infect Dis. 2008 June 1; 46(Suppl 5): S350–S359. Pathogenesis of Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus.
15. BINH An Diep, Amy M. Palazzolo-Ballance, Pierre Tattevin. Plos one September 2008,Volume 3, Issue 9 , e3198. Contribution of Panton-Valentine Leukocidin in Community-Associated Methicillin-Resistant Staphylococcus Aureus Pathogenesis.
16. BUSTOS-MARTÍNEZ J.,Hamdan-Partida A., GUTIÉRREZ-CÁRDENAS M. Rev Biomed 2006; 17:287-305. Staphylococcus aureus: the reemergence of a pathogen in the community.
17. THOMAS R. Wallin, MD, H. Gene Hern, MD,Bradley W. Frazee, MD^b, Emerg Med Clin N Am 26 (2008) 431–455 Community-Associated Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus.
18. FRANK R. DeLeo, Binh An Diep, Michael Otto. Infect Dis Clin N Am 23 (2009) 17–34 Host Defense and Pathogenesis in Staphylococcus aureus Infections.
- 19.DEURENBERG RH, Stobberingh EE .Infection, Genetics and Evolution Volume 8, Issue 6, December 2008, Pages 747-763 The evolution of Staphylococcus aureus.
20. ALVAREZ M, Pérez E. Escobar J. EThe Pediatric Infectious Disease Journal • Volume 28, Number 10, October 2009 Pediatric Cases From Colombia Caused by a Panton-Valentine Leukocidin-PositiveCommunity-Acquired Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus ST8-SCCmecIVc Clone
21. FRANK R. DeLeo and Henry F. Chambers. The Journal of Clinical Investigation. Volume 119 Number 9 September 2009.Reemergence of antibiotic-resistant Staphylococcus aureus in the genomics era.

22. JIUN-LING WANG., Jann-Tay Wang., Shey-Ying Chen, Yee-Chun Chen. PLoS ONE March 2010 , Volume 5 , Issue 3 , e9489 Distribution of Staphylococcal Cassette Chromosome mec Types and Correlation with Comorbidity and Infection Type in Patients with MRSA Bacteremia.
23. ERICA M. C. D'Agata, Glenn F. Webb, Mary Ann Horn, Robert C. Moellering Jr., and Frank R. DeLeo, Binh An Diep, Michael Otto. Infect Dis Clin N Am 23 (2009) 17–34 Host Defense and Pathogenesis in Staphylococcus aureus Infections
24. BL JOHNSTON, JM Conly. J Infect Dis Med Microbiol Vol 19 No 2 . March/April 2008. Community-associated methicillin-resistant Staphylococcus aureus: Continuing to evolve.
25. SHIGUI RUAN. Clin Infect Dis. 2009 February 1; 48(3): 274–284. Modeling the Invasion of Community-Acquired Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus into Hospitals.
26. O. TEGLIA , E. Gregorini, R Notario, F. Fay, J Casellas , y J. Casellas .(3). Rev Med. Rosario. 73: 76 - 81, 2007. Staphylococcus aureus meticilino resistente, emergente de la comunidad
27. STEPHANIE A. Fritz, Jane Garbutt, Alexis Elward, William Shannon and Gregory A. Pediatrics 2008;121;1090-1098. Prevalence of and Risk Factors for Community-Acquired Methicillin-Resistant and Methicillin-Sensitive Staphylococcus aureus Colonization in Children seen in a Practice-Based Research Network.
28. CURTIS G. Gemmell 2006 Lippincott Williams & Wilkins . Reviews in Medical Microbiology 2006, 17:83–87. From the Division of Immunology, Infection and Inflammation, Medical School, University of Glasgow and MRSA Reference Laboratory, Glasgow, UK. Future shape of MRSA infection and its control.
29. MICHAEL Z. D, Mennella C., Mansour M, Boyle-Vavra S. and Daum R. Journal of clinical microbiology. Oct. 2008, p. 3222–3227. Predominance of Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus among Pathogens Causing Skin and Soft Tissue Infections in a Large Urban Jail: Risk Factors and Recurrence Rates.
30. PEDIATR INFECT Dis J. 2008;27(1) : 67-68. 2008. Lippincott Williams & Wilkins. The Treatment of Community-Acquired Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus Infections.
31. JOURNAL OF ANTIMICROBIAL CHEMOTHERAPY (2008) 61, 1–7i:10.1093 Community-associated MRSA (CA-MRSA): an emerging pathogen in infective endocarditis.

32. HOWARD S. GOLD, MD*, Satish K. Pillai, MD Clin Infect Dis N Am 23 (2009) 99–131. Antistaphylococcal Agents.
33. CURTIS G. Gemmell. Pediatric Child Health. 2007 April; 12: 323–324. Community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: Implications for the care of children.
34. KALPANA GUPTA, Ann MacIntyre, Gary Vanasse, and Louise-Marie Dembry.
35. Journal of clinical microbiology. Dec. 2007, p. 3930–3934 Vol. 45, No. 12 © 2007, American Society for Microbiology. Trends in Prescribing β -Lactam Antibiotics for Treatment of Community-Associated Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Infections.
36. DAVID Isaacs .Evidence-based Pediatric Infectious Diseases. 2007. Chapter
37. A.L. CASEYA, P.A. LAMBERTB, T.S.J. Elliotta, International Journal of Antimicrobial Agents 29 Suppl. 3 (2007) S23–S32 . Staphylococci.
38. DIRK M. ELSTON, MD. Dermatol Clin 25 (2007) 157–164. Methicillin-Sensitive and Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*: Management Principles and Selection of Antibiotic Therapy.
39. WALTER DEHORITY, MD Pediatr Infect Dis J 2010;29: 462–464 Use of Vancomycin in Pediatrics.
40. JAIME FERGIE, Kevin Purcel. Pediatr Infect Dis J 2008;27: 67–68) The Treatment of Community-Acquired Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Infections.
41. CHAVEZ ,Susana, -BUENO, Terrence L. Stull. Infect Dis Clin N Am 23 (2009) 865–Antibacterial Agents in Pediatrics.

Figura 9. Algoritmo manejo de infecciones por Estafilococo aureus procedente de la comunidad.



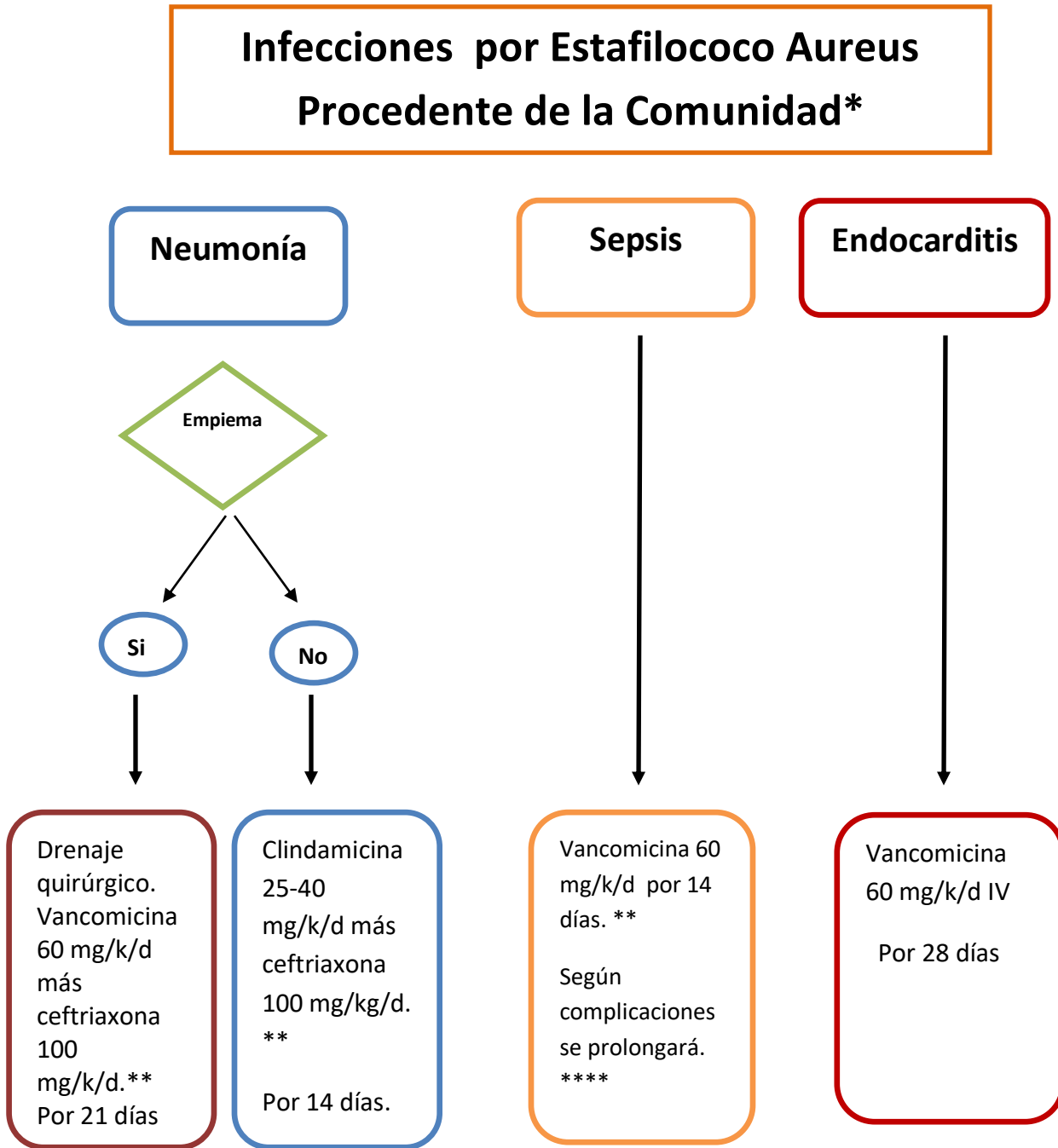
Flujograma protocolos de manejo empírico en infecciones por Estafilococo aureus.

*Siempre antes de iniciar tratamiento cultivar.

**Base del tratamiento lavado y drenaje.

***Ajustar tratamiento según reportes de cultivos.

Figura 10. Algoritmo manejo de infecciones por Estafilococo aureus procedente de la comunidad.



Flujograma protocolos de manejo empírico en infecciones por Estafilococo aureus.

* Siempre antes de iniciar manejo empírico tomar cultivos.

**Se ajustara tratamiento según reportes de cultivos. Si se confirma E. aureus, suspender ceftriaxona.

***Si hay buena respuesta clínica: 14 días de tratamiento IV, continuar VO por 7 días más.

**** Neumonía mas empiema, endocarditis.