

República Dominicana
Universidad Nacional Pedro Henríquez Ureña
Facultad de Ciencias de la Salud
Escuela de Medicina

“Porcentaje del *Staphylococcus aureus* resistente a la Meticilina (MRSA) en hemocultivo y cultivo de líquido pleural en pacientes ingresados en el Departamento de Enfermedades Infecciosas del Hospital Infantil Dr. Robert Reid Cabral en el periodo marzo – septiembre 2017”



Tesis de grado para optar por el título de:

Doctor en Medicina

Sustentantes:

Isamar Ilución Cuello Sánchez 11-1233

Narolyn Reynoso Santana 11-0290

Asesores:

Dra. Josefina Fernández (clínico)

Dra. Claridania Rodríguez (metodológico)

Distrito Nacional: 2017

INDICE

1. Introducción.....	1
2. Antecedentes	6
3. Justificación.....	9
4. Planteamiento del problema.....	10
5. Objetivos	11
5.1 General.....	11
5.2 Objetivos específicos.....	11
6. Marco teorico	12
6.1 Historia	12
6.2 Epidemiologia	12
6.3 Staphylococcus aureus.....	12
6.3.1 Morfología.....	13
6.3.2 Características del cultivo	13
6.4 Enzimas.....	14
6.4.1 Catalasa.....	14
6.4.2 Coagulasa.....	14
6.4.3 B-lactamasa.....	14
6.4.4 Otras enzimas.....	15
6.5 Toxinas	15
6.5.1 Citotoxinas	15
6.5.1.1 Toxina Alfa	15
6.5.1.2 Toxina beta	15
6.5.1.3 Toxina delta	16
6.5.1.4 Toxina gamma	16
6.5.1.5 Toxina Leucocidina P-V	16
6.5.3 Toxina-1 Síndrome Shock Tóxico (TSST-1)	17
6.5.4 Enterotoxinas.....	17
6.6 Patogénesis.....	18
6.6.1 Regulación de los factores determinantes de la virulencia	18
6.6.2 Factores de Virulencia	19
6.6.2.1 Capsula y Capa de limo (capa de polisacáridos)	19
6.6.2.2 Peptidoglicano y enzimas asociadas	19
6.6.2.3 Acidos teicoicos y acidos lipoteicoicos.....	20
6.6.2.4 Proteinas de adhesión a la superficie	20
6.6.2.5 Membrana citoplasmática	20
6.7 Enfermedades Clínicas.....	21
6.7.1 Enfermedades Mediadas por toxinas.....	21
6.7.1.1 Intoxicación alimentaria por <i>Staphylococcus</i>	21
6.7.1.2 Síndrome del shock tóxico	22
6.7.1.3 Síndrome de la piel escaldada por <i>Staphylococcus</i> (SPEE)	23
.....	23
6.7.2 Infecciones de piel y tejido blando	24

6.7.2.1 Impetigo	24
6.7.2.2 Foliculitis	24
6.7.2.3 Forúnculo	24
6.7.2.4 Carunco	24
6.7.3 Infecciones de las heridas	24
6.7.4 Hidradenitis Supurativa	25
6.7.5 Mastitis.....	25
6.7.6 Erisipela	25
6.7.7 Celulitis	26
6.7.8 Fascitis necrotizante	27
6.7.9 Piomiositis.....	27
6.7.10 Bacteriemia	28
6.7.11 Endocarditis	28
6.7.12 Pericarditis	29
6.7.13 Neumonía y empiema.....	29
6.7.14 Meningitis.....	30
6.7.15 Infecciones protésicas articulares	30
6.7.16 Osteomielitis	31
6.7.17 Artritis séptica	32
6.7.18 Bursitis séptica.....	32
6.8 Acción Antimicrobiana sobre <i>Staphylococcus aureus</i>	32
6.8.1 Mecanismos de la Resistencia	32
6.8.1.1 Exclusion	33
6.8.1.2 Blanco alterado.....	33
6.8.1.3 Desactivación Enzimática	34
6.9 Resistencia Bacteriana a los Antibióticos	34
6.9.1 Resistencia a la Penicilina	35
6.9.2 Resistencia a la Meticilina.....	35
6.9.2.1 Mecanismo de la Resistencia a Meticilina	35
6.9.3 Resistencia a los Glicopéptidos	36
6.9.4 Resistencia a la Daptomicina.....	37
6.9.5 Resistencia al Linezolid	37
6.9.6 Resistencia a cefalosporinas de última generación	38
6.9.7 Resistencia a Quinolonas	39
6.10 Tratamiento.....	39
6.10.1 Tratamiento alternativos	41
6.10.1.1 Quinupristina-Dalfopristina y Tigeciclina	41
6.10.1.2 B-Lactamas con afinidad mejorada a la proteína ligadora de penicilina 2a.....	42
6.10.1.3 Lipoglicopéptidos	43
6.11 Prevención y estrategias prospectivas	43
7. Operacionalización de las variables	46
8. Material y método.....	49

8.1 Tipo de estudio.....	49
8.2 Área de estudio	49
8.3 Población	50
8.4 Muestra	50
8.5 Criterios.....	50
8.5.1 Criterios de inclusión	50
8.5.2 Criterios de exclusión	50
8.6 Instrumento para recolección de datos	50
8.7 Procedimiento.....	51
8.8 Tabulación y análisis de datos.....	51
8.9 Consideraciones éticas.....	51
9. Referencias	79
10. ANEXOS	Error! Bookmark not defined.
10.1 Cronograma.....	Error! Bookmark not defined.
10.2 Instrumento de recolección de datos	Error! Bookmark not defined.
10.3 Costos	Error! Bookmark not defined.
10.4 Evaluación	Error! Bookmark not defined.

1. Introducción

Las infecciones causadas por el *Staphylococcus aureus* son un problema de salud mundial ya que es causante en gran proporción de infecciones desde algo tan simple como la foliculitis hasta osteomielitis, endocarditis invasora, artritis séptica y shock séptico, las cuales pueden llevar a desarrollar complicaciones severas. Este patógeno puede ser encontrado frecuentemente en neonatos, niños y adultos portando el mismo en fosas nasales, piel y ropa. Dicho patógeno es reconocido como uno de los más importantes causantes de infecciones nosocomiales en todo el mundo.¹

El *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (oxacilina) se considera un patógeno de alto riesgo, elevada morbilidad y mortalidad en comparación con el sensible a la meticilina. Frente a la utilización deliberada de antimicrobianos este patógeno se puede adquirir tanto en la comunidad como dentro de los centros hospitalarios. Appelbaum P. en su artículo publicado en el 2007 plantea que es de importancia clínica dar seguimiento a los casos que surjan que estén relacionados a resistencia a la vancomicina que es uno de los antibióticos más eficaces para el tratamiento de SARM.

Según plantea la Organización Mundial de la salud (OMS/WHO) Uno de los mayores obstáculos en el futuro será no tener un manejo adecuado de estas infecciones dado que su alta resistencia antibiótica por lo que en el futuro podría repercutir en el manejo y la evolución, satisfactoria o no del paciente.²

2. Antecedentes

En un estudio realizado en el 2007 en el Hospital Universitario Virgen de Amixaca de Murcia, España por Garcia-Vazquez et al, que lleva nombre de Estudio comparativo del paciente con bacteriemia por SASM (*Staphylococcus aureus* sensible a la meticilina) y SARM (*Staphylococcus aureus* resistente a meticilina) epidemiología y factores pronósticos. Con la finalidad de analizar los patrones clínicos y los factores pronósticos relacionados a pacientes con bacteriemia por *S. aureus* sensibles y resistentes. En el que estudiaron 213 pacientes con bacteriemia 131 pacientes (61.5%) fueron sensibles a la meticilina y 82 (38.5%) fueron resistentes. Los pacientes con SARM presentaron mayor gravedad clínica.³

En otro estudio observacional prospectivo que se llevó a cabo en el 2011 en el Hospital Universitario La paz en Madrid, España el cual lleva por nombre Prevalencia de infecciones de piel y tejidos blandos producidas por *Staphylococcus aureus* resistente a Meticilina Comunitario en Madrid con objetivo de identificar la población donde se encuentra con mayor frecuencia el *Staphylococcus aureus*. En donde fueron recogidas 59 muestras donde el 33% de estas fueron identificadas como SARM adquirida en la comunidad se plantea que este sigue siendo el la población no autóctona.⁴

En contraste, en un estudio prospectivo realizado por Navarro M. et al, en el año 2009, que lleva por nombre *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina en hospitales de Hermosillo, Sonora llevado a cabo con 288 casos positivos de *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina con el objetivo de identificar la tasa de infecciones por este patógeno plantea que la prevalencia del mismo va de un 9-18% tanto sistémico como en piel y tejido blando y en un 100% presentaron resistencia a la eritromicina. Esto nos indica que ha surgido un aumento en la tasa de infecciones tanto intrahospitalarias como adquiridas en la comunidad causadas por *Staphylococcus aureus* resistente a la Meticilina.⁵

Otro estudio observacional prospectivo realizado por Monzote López A. et al, en el año 2013 en el Hospital pediátrico Juan Manuel Márquez de la Habana, Cuba, con el propósito de indagar en la tasa de infecciones por *Staphylococcus aureus* asociado a la atención de la salud y adquirido en la comunidad que se basa en el diagnóstico microbiológico de líquidos pleurales en el periodo 2009-2013 que incluyo todas las muestras (N=245) de líquido pleural tomadas en dicho periodo, de estas aislándose un microorganismo en 18.8% de las muestras (N=46) se encontró que en un 30.5% de las 46 muestras fueron positivas a *Staphylococcus aureus* y de esta en su mayoría fueron resistentes a la Meticilina, como dato adjunto se detectó su alta resistencia a la eritromicina y a la clindamicina como tratamiento antibiótico comparte el resultado de la

resistencia a la eritromicina con el estudio citado anteriormente realizado en Hermosillo, Sonora.⁶

Durante el periodo 2010-2014 Pérez G., Martiren S., Reijtman V., et al, en el Hospital de Pediatría Prof. Dr. Juan P. Garrahan con el objetivo de conocer el porcentaje con el que se encuentra *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina en la comunidad en el que se tomó como criterio de inclusión infecciones adquiridas en la comunidad, con al menos, un hemocultivo tomado dentro de las primeras 48 horas de internación nos dio a conocer que las infecciones por *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina adquirido en la comunidad predominaron en niños sanos en un 65% (n=136) y con una mortalidad nueve por ciento de estos pacientes.

Lautaro de Vedia y colaboradores, en el periodo 2006 – 2012 en el Hospital F.J Muñiz de Buenos Aires, Argentina con el título de *Staphylococcus aureus* meticilino resistente adquirido en la comunidad (SAMR-AC): nueva amenaza. El mismo con el objetivo conocer la frecuencia de *S. aureus* meticilino resistente adquirido en la comunidad, examinando sus características clínicas - evolutivas y analizar factores de riesgo. Donde obtuvieron los siguientes resultados: la neumonía por SAMR-AC se presentó en individuos jóvenes, mayoritariamente hombres. En el 81.8% de los casos el foco primario fue infección de piel y estructuras relacionadas (IPER), 95.4% presento criterios clínicos de sepsis, 72.7% tuvo compromiso radiológico bilateral y 45.5% desarrollo derrame pleural. El 40.9% requirió ventilación mecánica y el 45.4% utilizo drogas vasoactivas. El 81.8% de los pacientes no alcanzo criterios de estabilidad clínica al cabo de la primera semana y la mortalidad fue del 36.3%, significativamente superior al resto de los microorganismos.⁷

En un estudio descriptivo, retrospectivo realizado en el 2011 por K. Luciani et al en niños con edad comprendida entre 1 mes a 15 años atendidos en el Hospital del niño de Panamá con infección invasiva o superficial por *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (SARM) en Panamá con el objetivo de describir la frecuencia, características clínicas y factores de riesgo asociados a la enfermedad por SARM, establecer la prevalencia de colonización y la susceptibilidad a antimicrobianos de las cepas aisladas. Los resultados de este estudio demostró 89.9% de los pacientes presentaron infección por SARM, 38.5% de los cuales fueron adquiridos en la comunidad, el 53.8% de los sujetos con SARM presento infección invasora. No se identificaron factores de riesgo para el desarrollo de infecciones por SARM. La prevalencia de portador nasal fue 8.3%. Las tasas de resistencia a eritromicina y clindamicina fueron de 15.4%.⁸

En un estudio descriptivo, multicentrico realizado en el 2013 por Tamariz. J. et al con el objetivo de determinar la frecuencia de *Staphylococcus aureus* meticilino resistente

adquirido en la comunidad fueron aislados 296 cepas de *S. aureus*, de las cuales 106 (58%) fueron encontrados positivos revelo que existen niveles elevados de *Staphylococcus aureus* meticilino resistente mas solo un 5.6% de estas fueron de la comunidad por lo que la mayoría fueron asociados al centro de salud.⁹

Reynoso Ruiz M. En el Hospital Dr. Robert Reid Cabral, realizo en el periodo marzo – mayo 2016 un estudio con la finalidad de conocer los agentes etiológicos más frecuentes y se comprobó que en orden de frecuencia el *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina se encuentra en primer lugar como causante de sepsis en la población infantil.¹⁰

En el 2015 Espinal E., realiza en el Hospital Infantil Dr. Robert Reid Cabral una investigación con el objetivo de determinar la prevalencia de las complicaciones cardiacas en pacientes con estafilococemia. Se concluyó que una de las complicaciones más frecuentes que se pueden ver en los pacientes con estafilococemia en el derrame pericárdico seguido por endocarditis y que el *Staphylococcus aureus* tiene una resistencia a la meticilina reportada en hemocultivo de un 42.8 por ciento.¹¹

3. Justificación

El *Staphylococcus aureus* es responsable de una amplia gama de cuadros clínicos que van desde infecciones en la piel y los tejidos blandos hasta enfermedades sistémicas muy graves que amenazan la vida.¹²

Las infecciones causadas por *Staphylococcus aureus* son una problemática que afecta a millones de personas a nivel mundial. La población infantil es una de las más afectadas, que se encuentra en mayor contacto con este patógeno y por su menor respuesta inmunológica tienden a presentar más complicaciones. Es preciso conocer el porcentaje de *Staphylococcus aureus* resistente a la Meticilina en relación con el *Staphylococcus aureus* sensible, esto con la finalidad de recopilar datos actualizados acerca de la resistencia de este microorganismo en la población infantil que acude al Hospital Dr. Robert Reid Cabral el cuál es uno de los hospitales con mayor flujo de pacientes provenientes de todo el país para promover la prevención, detección y control a tiempo de las complicaciones.

En la actualidad la tasa de infección por *Staphylococcus aureus* resistente a la Meticilina continúa en aumento, por lo que conocer el comportamiento en la población infantil fortalecerá su manejo.

4. Planteamiento del problema

El *Staphylococcus aureus* es un patógeno que por sus características microbiológicas y las adaptaciones que ha desarrollado a lo largo del tiempo tiene la posibilidad de rápida diseminación y esto ha llevado a un incremento en la resistencia antibiótica. Las infecciones son un problema de importancia; hoy en día los pacientes tanto hospitalizados como en la comunidad pueden adquirir infecciones frecuentemente causada por microorganismos resistentes a antibióticos.²

Pese a esta situación muchos centros hospitalarios han optado por realizar investigaciones basándose en estudios microbiológicos para conocer los patógenos que podemos encontrar dentro del centro y cuál es su espectro de resistencia antibiótica.

Por lo que nos surge la siguiente pregunta:

¿Cuál es el porcentaje del *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina en cultivos de líquido pleural y hemocultivos ingresados en el Departamento de Enfermedades Infecciosas del Hospital Dr. Robert Reid Cabral dentro del periodo comprendido entre marzo – septiembre 2017?

5. Objetivos

5.1 General

Identificar el porcentaje de pacientes infectados con *Staphylococcus aureus* resistente a Meticilina en sangre y cultivos de líquidos pleurales en pacientes hospitalizados en el Departamento de Enfermedades Infecciosas del Hospital Dr. Robert Reid Cabral en el periodo comprendido entre marzo – septiembre 2017.

5.2 Objetivos específicos

- Establecer la sensibilidad y la resistencia a la meticilina en las pruebas positivas a *Staphylococcus aureus*.
- Describir las características sociodemográficas de los pacientes.
- Analizar el espectro de resistencia antibiótica que presentan los aislamientos de *Staphylococcus aureus*.
- Identificar patología que presenta a la llegada y tratamientos previos del paciente.
- Conocer las complicaciones de los pacientes infectados por MRSA.
- Establecer la duración de la hospitalización y la evolución de los pacientes ingresados dentro del centro.

6. Marco teórico

6.1 Historia

La introducción de la Meticilina en 1960 fue seguida inmediatamente por casos de cepas de *Staphylococcus aureus* resistentes. En el 1961 en Londres fueron reportados 5000 de *Staphylococcus aureus* donde 1:5000 fueron encontrados resistentes a la meticilina. Más adelante, en los años 60 aumentaron las muestras que resultaban positivas al *Staphylococcus aureus* resistente a penicilina, tetraciclina, eritromicina y neomicina en adición a meticilina y cefalosporinas. Cepas resistentes fueron aisladas en los Estados Unidos entre los años 1960 y 1975. Dentro de este periodo hubo una disminución en la resistencia a antibióticos porque fue implementada la utilización de los antibióticos convenientes en cada microorganismo aislado y no de forma deliberada sin considerar la resistencia que el mismo pueda causar en a lo largo del tiempo.¹³

En la década de los 70 hubo una disminución significativa de aproximadamente un dos por ciento en distintos países de Europa, posiblemente asociadas a la disminución del uso de las tetraciclinas y estreptomicina.

Para 1981 fue registrada una nueva epidemia en Londres la cual causo infecciones severas incluyendo entre ellas septicemia, endocarditis y meningitis. Para 1991 ya habían sido registradas 14 epidemias asociadas a la misma cepa y a pesar de que se trataba de mantener un control intrahospitalario aumentaba la diseminación.

6.2 Epidemiología

El uso inadecuado de los antibióticos es uno de los factores más importantes por los que se ha llegado a la alarmante situación actual: empleo de antibióticos sin prescripción médica, tiempo inapropiado de consumo, incumplimiento de los horarios de administración e infra dosificación.¹⁴

El *Staphylococcus aureus* es un patógeno que habita normalmente en la piel. Es frecuentemente encontrado en perineo, la vagina, las axilas y la bucofaringe. Se conoce que aproximadamente 25 a 50% de los sujetos sanos pueden estar colonizados por *S. aureus* de manera persistente o transitoria.

La incidencia de las infecciones causadas por el *Staphylococcus aureus* van desde 28 a 43 por cada 100,000 habitantes por año lo que nos lleva a conocer que se maneja cifras elevadas de infecciones a base de este patógeno.¹⁵

Hasta el año 2005 se habrían registrado aproximadamente un 50 por ciento de las hospitalizaciones asociadas a *S. aureus* y los mismos se asociaron a una estadía hospitalaria tres veces mayor y cinco veces con más riesgo de muerte dentro del centro hospitalario.¹⁶

Asimismo, la Organización Mundial de la Salud (OMS) plantea que en algunos entornos, hasta un 90% de las infecciones por *S. aureus* son resistentes a la meticilina, lo cual significa que el tratamiento con los antibióticos habituales no funciona.¹⁷

6.3 Staphylococcus aureus

Staphylococcus aureus es un microorganismo que se encuentra ampliamente diseminado en el ambiente ya que posee características particulares de virulencia y resistencia a los antibióticos, lo cual representa un grave problema de salud, esto es, gracias a que su distribución se extiende a nivel mundial y el impacto en la morbimortalidad es considerable a nivel comunitario e intrahospitalario.¹⁸

6.3.1 Morfología

En los cultivos en desarrollo, las células de *Staphylococcus aureus* son uniformemente Gram positivas y de tamaño regular semejantes a racimos de uvas o en cadenas cortas. En cultivos con mayor tiempo de colectados, en lesiones en vías de resolución y en la presencia de ciertos antibióticos, es frecuente que las células demuestren una mayor variabilidad en tamaño y que muchas pierdan su Gram positividad.¹⁹

Los *Staphylococcus* son bacterias esféricas de aproximadamente 1µm de diámetro dispuestas en racimos irregulares. También se observan cocos individuales, pares, tétradas y cadenas en medios de cultivo líquidos. Los cocos jóvenes son intensamente Gram positivos; al envejecer, muchas células se vuelven gramnegativas. Los *Staphylococcus* no son móviles y no forman esporas. Bajo la influencia de fármacos como la penicilina, los *Staphylococcus* experimentan lisis.²⁰

6.3.2 Características del cultivo

Los *Staphylococcus* crecen rápidamente en casi todos los medios bacteriológicos, bajo condiciones aerobias o microaerofilicas. Se desarrollan con más rapidez a temperatura de 37°C, pero forman pigmento mejor a una temperatura ambiente (20°C a 25°C). Las colonias en medios sólidos son redondas, lisas elevadas y brillantes. *Staphylococcus aureus* suele formar colonias de color gris a amarillo dorado profundo. Los *Staphylococcus* producen catalasa, lo cual los distingue de los *Streptococcus*. Los *Staphylococcus* fermentan lentamente muchos carbohidratos y producen ácido láctico, pero no gas.²¹

En los medios de cultivo tradicionales la mayoría de las especies crecen después de incubarse durante 18-24 horas, formando colonias de 0.5-1.5 mm de diámetro. Las colonias de *Staphylococcus aureus* se observan lisas, elevadas, brillantes y de bordes enteros, presentan consistencia cremosa y pigmentación que va del amarillo a dorado debido a la producción de carotenoides, la mayoría de las cepas producen β-hemólisis o hemólisis total alrededor de las colonias cuando se cultivan en agar sangre. *Staphylococcus aureus* se diferencia de las demás especies por producir coagulasa que se manifiesta por su capacidad para coagular el plasma, es resistente al calor, a la desecación y puede crecer en medios con grandes cantidades de NaCl siete puntos cinco por ciento.

El *Staphylococcus aureus* crece bien en medios de cultivos no selectivos, como el agar sangre, agar chocolate, cerebro corazón infusión agar (BHI, por sus siglas en inglés) y medios líquidos para hemocultivo donde se recupera fácilmente. Se debe usar un medio selectivo en muestras clínicas donde hay bacterias Gram negativas junto con *Staphylococcus aureus*. El medio recomendable y usado por la mayoría de los laboratorios es el agar sal manitol o medio de Chapman por su elevado contenido de sal que inhibe el crecimiento de la mayoría de las bacterias Gram negativas. Este medio permite realizar la identificación presuntiva de *Staphylococcus aureus* por la pigmentación amarilla característica de *Staphylococcus aureus*. Debido a que esta bacteria fermenta el manitol se genera un cambio de color en el medio que vira de rojo pálido a amarillo. Otros medios utilizados para el aislamiento de *Staphylococcus aureus* son el agar sangre suplementado con colistina y el ácido nalidíxico y agar feniletanol que también inhibe el crecimiento de las bacterias Gram negativas.²²

6.4 Enzimas

Los *Staphylococcus* pueden producir enfermedad por medio de la capacidad para multiplicarse y diseminarse ampliamente en los tejidos y a través de su producción de muchas sustancias extracelulares. Algunas de estas sustancias son enzimas y toxinas.

6.4.1 Catalasa

Los *Staphylococcus* producen catalasa, lo cual convierte el peróxido de hidrogeno en agua y oxígeno. La prueba de catalasa diferencia los estafilococos, que son positivos, de los estreptococos, que son negativos.²⁰

6.4.2 Coagulasa

Staphylococcus aureus produce coagulasa, una proteína semejante a una enzima que coagula el plasma oxalado o citratado. La coagulasa se une a la protrombina; en conjunto pueden volverse enzimáticamente activas e iniciar la polimerización de fibrina. La coagulasa puede depositar fibrina en la superficie de los *Staphylococcus*, alterando tal vez su ingestión por las células fagocíticas o su destrucción dentro de tales células.²⁴

El papel de la coagulasa en la patogenia de la enfermedad es especulativo, pero la coagulasa puede provocar la formación de una capa de fibrina alrededor del absceso estafilocócico, de forma que la infección quede localizada y los microorganismos estén protegidos de la fagocitosis.²³

6.4.3 B-lactamasa

La penicilinas actualmente es producida por casi todas las cepas de *Staphylococcus aureus*. Es una β - que inactiva la penicilina hidrolizando el anillo β -lactámico.²²

Son enzimas, producidas por bacterias con peptidoglucano y por algunos hongos, utilizadas para defenderse de antibióticos betalactámicos, o bien son utilizadas por la bacteria para sintetizar su pared bacteriana. El hombre las ha utilizado como terapéutico en la clínica. Se han descrito más de 190 enzimas de tipo B-lactamasa, y constituyen la mayor causa de resistencia bacteriana hacia antibióticos con anillos betalactámicos.²⁴ Las B-lactamasas son proteínas especializadas con estructura cuaternaria de B-hoja. Están divididas en clases de acuerdo a su peso molecular, punto isoeléctrico y sitio activo entre otros.

6.4.4 Otras enzimas

La hialuronidasa hidroliza los ácidos hialurónicos, presentes en la matriz acelar del tejido conjuntivo. La fibrinolisisina, llamada también estafilocinasa, puede disolver los coágulos de fibrina. Todas las cepas de *Staphylococcus aureus* y más del 30% de todas las cepas de *Staphylococcus* negativos para coagulasa producen varios tipos distintos de lipasas, que hidrolizan los lípidos y garantizan la supervivencia de los *Staphylococcus* en las regiones sebáceas del organismo. *Staphylococcus aureus* produce también unas nucleasas termoestables, que puede hidrolizar el ADN viscoso.²³

6.5 Toxinas

Staphylococcus aureus produce un gran número de toxinas, entre las que figuran cinco toxinas citolíticas que dañan la membrana (alfa, beta, delta, gamma y leucocidina de Panton-Valentine [P-V]), dos toxinas exfoliativas (A y B), 18 enterotoxinas (A a R) y la toxina-1 del síndrome del shock toxico (TSST-1).

6.5.1 Citotoxinas

Las citotoxinas pueden provocar la lisis de los neutrófilos, lo que da lugar a la liberación de las enzimas lisosomales que posteriormente dañan los tejidos circundantes.

6.5.1.1 Toxina Alfa

La toxina alfa, que puede estar codificada tanto en el cromosoma bacteriano como en un plásmido, es un polipéptido de 33.000 D producido por la mayoría de las cepas de *Staphylococcus aureus* que causan enfermedad en el ser humano. La toxina altera el musculo liso de los vasos sanguíneos y es toxica para muchas células, como los eritrocitos, los leucocitos, los hepatocitos y las plaquetas. El rápido flujo de la salida de potasio y de entrada de Sodio, Calcio y otras moléculas pequeñas conduce a aumento de volumen por osmosis y a lisis. Se cree que la toxina alfa es un mediador importante del daño tisular en la enfermedad estafilocócica.

6.5.1.2 Toxina beta

La toxina beta, conocida también como esfingomielinasa C, es una proteína termolábil de 35.000 D producida por la mayoría de las cepas de *Staphylococcus aureus* que

provocan enfermedad en el ser humano y los animales. Esta enzima presenta especificidad para la esfingomielina y la lisofosfatidilcolina, y es toxica para diversas células, entre las que se encuentran los eritrocitos, los fibroblastos, los leucocitos y los macrófagos. Cataliza la hidrólisis de los fosfolípidos de la membrana en las células susceptibles, y la lisis es proporcional a la concentración de esfingomielina expuesta en la superficie celular. Se cree que este mecanismo es responsable de las diferencias de sensibilidad de las distintas especies a la toxina.

6.5.1.3 Toxina delta

La toxina delta es un polipéptido de 3.000 D producido por casi todas las cepas de *Staphylococcus aureus* y la mayoría de las restantes especies estafilocócicas. La toxina tiene un amplio espectro de actividad citolítica, afecta a los eritrocitos, muchas otras células de los mamíferos y las estructuras de las membranas intracelulares. Esta toxicidad de membrana relativamente inespecífica concuerda con la noción que afirma que la toxina actúa como un surfactante que altera las membranas celulares mediante una acción de tipo detergente.

6.5.1.4 Toxina gamma

La toxina gamma (fabricada por la mayoría de las cepas de *Staphylococcus aureus*) y la leucocidina P-V son toxinas formadas por dos componentes que constan de dos cadenas de polipéptidos: el componente S (proteínas de elución lenta) y el componente F (proteínas de elución rápida). Se han identificado tres proteínas S (HlgA, HlgC, LukS-PV) y dos proteínas F (HlgB, LukF-PV). Las bacterias que producen ambas toxinas distintas. Estas seis toxinas pueden lisar los neutrófilos y los macrófagos, y la actividad hemolítica más intensa se asocia a HlgA/HlgB, HlgC/HlgB y HlgA/LukF-PV.

6.5.1.5 Toxina Leucocidina P-V

La toxina leucocidina P-V (LukS-PV/LukF-PV) es leucotóxica, pero carece de actividad hemolítica. La toxina leucocidina P-V ha generado gran interés recientemente porque, aunque se encuentra en menos de cinco por ciento de todas las cepas de *Staphylococcus aureus resistente a meticilina* que circulan por los hospitales, se identifican en prácticamente todas las cepas de *Staphylococcus aureus resistente a meticilina* asociadas a las infecciones comunitarias.

Esta toxina es un importante marcador de identificación propio de estas cepas. La lisis celular provocada por estas toxinas mediadas por la formación de poros con aumento de la permeabilidad a los cationes y la inestabilidad osmótica.²³

6.5.2 Toxina Exfoliatina o exfoliativa

La exfoliatina que produce *Staphylococcus aureus* se enlaza a un gangliósido específico de la membrana celular que únicamente se encuentra en el estrato granuloso de la

epidermis queratinizada de niños pequeños y muy pocos adultos. Allí ocasiona una división intercelular de la epidermis entre el estrato espinoso y el estrato granuloso, supuestamente a causa de la disrupción de las uniones intercelulares.²⁵ Estas toxinas epidermolíticas de *Staphylococcus aureus* son dos proteínas distintas que tienen el mismo peso molecular. La toxina A epidermolítica es el producto de un gen cromosómico y es termoestable (resiste a la ebullición durante 20 minutos). La toxina B epidermolítica es mediada por plásmido y es termolábil. Las toxinas epidermolíticas producen la descamación de la epidermólisis estafilocócica aguda al disolver la matriz de mucopolisacárido de la epidermis.²⁰

6.5.3 Toxina-1 Síndrome Shock Tóxico (TSST-1)

La toxina 1 del síndrome del choque tóxico (TSST-1, por sus siglas en inglés). Anteriormente se denominaba exotoxina pirógena o enterotoxina F, y se considera una proteína termoestable sintetizada por genes cromosómicos. Actúa como superantígeno e induce la liberación de citosinas por macrófagos y linfocitos T. A bajas concentraciones, produce la extravasación de las células endoteliales, y a altas concentraciones tiene un efecto citotóxico. Algunas cepas de *Staphylococcus aureus* tienen la capacidad de producir bacteriocinas, de naturaleza peptídica que inhibe el crecimiento de otras bacterias.¹⁸ La TSST-1 se une a moléculas MHC clase II, estimulando al linfocito T, lo que favorece las manifestaciones diversas del síndrome de choque tóxico. La toxina se acompaña de, choques y afectación multiorgánica, lo que comprende un exantema descamativo. El gen de la TSST-1 se detecta en casi 20% de las cepas de *Staphylococcus aureus*, incluido *Staphylococcus aureus resistente a meticilina*.²⁰

6.5.4 Enterotoxinas

Se ha identificado 18 enterotoxinas estafilocócicas (A-R), de las que la enterotoxina A es la que con más frecuencia se asocia a las intoxicaciones alimentarias. Las enterotoxinas C y D se encuentran en los productos lácteos contaminados, y la enterotoxina B produce colitis pseudomembranosa estafilocócica. La prevalencia o la importancia clínica de las restantes toxinas se conocen en menor medida. Se ignora cuál es el mecanismo exacto de acción de la toxina. Las enterotoxinas tienen un diseño perfecto para provocar las enfermedades de origen alimentario, ya que son estables, aunque se calienten hasta los 100°C durante 30 minutos y resisten a la hidrólisis por las enzimas gástricas y yeyunales. Por tanto, cuando se contamina un producto alimentario con *Staphylococcus* productores de enterotoxinas y se producen las toxinas, ni un recalentado ligero de la comida ni la exposición a los ácidos gástricos resultarán protectores. Estas toxinas se producen en el 30-50% de las cepas de *Staphylococcus aureus*. No se comprende el mecanismo preciso de la actividad de las toxinas. Estas son superantígenos capaces de inducir la activación de los linfocitos T y la liberación de citosinas. Los cambios histológicos característicos observados en el estómago y el yeyuno consisten en la infiltración de neutrófilos en el

epitelio y la lámina propia subyacente, con pérdida de las células en borde de cepillo del yeyuno.²⁵

6.6 Patogénesis

La patología de las infecciones estafilocócicas depende de la capacidad de las bacterias para evadir la fagocitosis, producir proteínas de superficie que median en la adherencia de las bacterias a los tejidos del hospedador y producir destrucción tisular por medio de la elaboración de toxinas específicas y enzimas hidrolíticas. La expresión de factores de virulencia en *Staphylococcus* se halla bajo el complejo control de sistemas reguladores, y el más importante es el AGR (del inglés accessory gene regulator, regulador del gen accesorio). Este sistema de control por quorum sensing permite la expresión de adhesión y promueve la colonización tisular cuando la densidad de bacterias es baja y de enzimas hidrolíticas y toxinas cuando la densidad es alta.²²

6.6.1 Regulación de los factores determinantes de la virulencia

La expresión de los factores estafilocócicos determinantes de la virulencia es regulada por varios sistemas que son sensibles a las señales ambientales. Estos sistemas constan de dos proteínas (sistemas de dos componentes), una cinasa sensora y un regulador de respuesta. La fijación de sensores a ligandos extracelulares específicos, o a un receptor, produce una cascada de fosforilación que da lugar a la fijación del regulador a secuencias específicas de DNA, lo que finalmente lleva a la activación de las funciones de regulación de la transcripción. El *Staphylococcus aureus* contiene varios sistemas reguladores de dos componentes bien descritos. Éstos comprenden agr, el mejor descrito, sae RS, srrAB, arlSR y lytRS.²⁰

El regulador del gen accesorio (agr) es esencial en el control de percepción de quórum de la expresión génica. Controla la expresión preferente de adhesinas de superficie (proteína A, coagulasa y proteína fijadora de fibronectina) así como la producción de exoproteínas (toxinas como TSST-1), lo que depende de la fase del crecimiento (y por tanto de la densidad bacteriana).

A una baja densidad celular, el promotor P2 es inactivado y son bajas las concentraciones de transcripciones de proteína transmembrana, AgrB, precursor de péptido, AgrD, sensor transmembrana, AgrC y regulador de transcripción, Agr A. Conforme aumenta la densidad celular durante la fase de crecimiento estacionario, el sensor AgrC activa el regulador AgrA. AgrA es una proteína fijadora de DNA que activa al promotor P2 y al promotor P3. Este último inicia la transcripción de hemolisina δ y un efector denominado RNAlII, que disminuye la expresión de las adhesinas de superficie y activa la secreción de exoproteínas tanto a nivel de transcripción como de traducción. Agr también es controlado positivamente por una proteína fijadora de DNA denominada SarA (codificada por sar) y posiblemente por otros sistemas reguladores.

Se ha demostrado que por lo menos cuatro sistemas reguladores adicionales de dos

componentes modifican la expresión del gen de virulencia. Éstos se denominan sae, exoproteínas de *Staphylococcus aureus*; srrAB, respuesta respiratoria estafilocócica; arlS, sensor de locus relacionado con autólisis y lytRS. Sae regula la expresión génica a nivel de transcripción y es esencial para producir toxina α , hemolisinas β y coagulasa. Su actividad es independiente a la de agr. srrAB es importante para la regulación de la expresión del factor de virulencia que está influido por el oxígeno ambiental. El locus arlSR es importante para el control de la autólisis y también disminuye la activación del locus agr. El locus lytRS también interviene en la autólisis.

6.6.2 Factores de Virulencia

6.6.2.1 Capsula y Capa de limo (capa de polisacáridos)

La capa más externa de la pared celular estafilocócica se puede recubrir de una cápsula de polisacárido. Se han identificado once serotipos capsulares de *Staphylococcus aureus*. Los serotipos uno y dos se asocian a cápsulas muy gruesas y colonias de aspecto mucoso, pero es raro que produzcan enfermedad en las personas. Por el contrario, los serotipos cinco y ocho son responsables de la mayor parte de las infecciones humanas. La cápsula protege a las bacterias al inhibir la fagocitosis de estos microorganismos por los leucocitos polimorfonucleares (PMN). La mayor parte de los *Staphylococcus* producen una biopelícula hidrosoluble laxa (capa de limo o biopelícula) formada por monosacáridos, proteínas y pequeños péptidos en una cantidad que depende de factores genéticos y de las condiciones de crecimiento. Esta sustancia extracelular une las bacterias a tejidos y cuerpos extraños, como catéteres, injertos, prótesis valvulares y articulares y derivaciones. Esta propiedad es particularmente importante para la supervivencia de los *Staphylococcus* coagulasa negativos, los cuales son relativamente avirulentos.

6.6.2.2 Peptidoglucano y enzimas asociadas

El peptidoglucano representa la mitad de la pared celular en peso, característica que comparten todas las bacterias grampositivas. El peptidoglucano está formado por capas de cadenas de glucanos construidas con 10 o 12 subunidades alternantes de ácido N-acetilmurámico y N-acetilglucosamina. Las cadenas laterales de oligopéptidos están unidas a las subunidades de ácido N-acetilmurámico y se entrecruzan por medio de puentes peptídicos. Por ejemplo, las cadenas de glucanos de *Staphylococcus aureus* se entrecruzan mediante puentes de pentaglicina unidos a la L-lisina en una cadena oligopeptídica y a la D-alanina en la cadena adyacente. A diferencia de lo que sucede en las bacterias Gram negativas, la capa de peptidoglucano en los microorganismos Gram positivos se compone de numerosas capas entrecruzadas, lo que confiere una mayor rigidez a la pared celular. Las enzimas que catalizan la construcción de la capa de peptidoglucano se llaman proteínas ligadoras de penicilina porque son las dianas para las penicilinas y otros antibióticos betalactámicos. La resistencia bacteriana frente a la

meticilina y las penicilinas relacionadas con ella viene por la adquisición de un gen (*mecA*) que codifica una nueva proteína ligadora de penicilina, que tiene una baja afinidad por la meticilina y las penicilinas y cefalosporinas relacionadas. El gen *mecA* se localiza en el cromosoma del casete estafilocócico *mec* (*SCCmec*) y se describen seis secuencias génicas en este casete (tipos I-VI). Esta información es importante porque las cepas de *Staphylococcus aureus resistente a meticilina*, que antes se limitaban a infecciones hospitalarias, aparecen actualmente en la comunidad y son responsables de la mayor parte de las infecciones estafilocócicas.

6.6.2.3 Ácidos teicoicos y ácidos lipoteicoicos

Los ácidos teicoicos constituyen otro destacado componente de la pared celular. Los ácidos teicoicos son polímeros fosfatados específicos de especie que se unen de manera covalente a residuos de ácido N-acetilmurámico de la capa de peptidoglucano o a través de una unión lipofílica a la membrana citoplásmica (ácidos lipoteicoicos). Aunque los ácidos teicoicos son poco inmunogénicos, estimulan una respuesta humoral específica cuando se encuentran unidos al peptidoglucano.

6.6.2.4 Proteínas de adhesión a la superficie

Se ha identificado una gran colección de proteínas de superficie en *Staphylococcus aureus* que son importantes para la adherencia a las proteínas de la matriz del hospedador unida a los tejidos del hospedador (p. ej., fibronectina, fibrinógeno, elastina, colágeno). La mayoría de estas proteínas de adhesión a superficies están unidas de modo covalente al peptidoglucano de la pared celular en *Staphylococcus* y han sido designadas como proteínas MSCRAMM (del inglés microbial surface components recognizing adhesive matrix molecules, componentes de la superficie microbiana que reconocen moléculas de la matriz adhesivas). Las proteínas MSCRAMM mejor caracterizadas son la proteína A estafilocócica, las proteínas A y B ligadoras de fibronectina y las proteínas A y B del factor de agregación. Las proteínas del factor de agregación (también denominadas coagulasa) se unen al fibrinógeno y lo convierten en fibrina insoluble, lo que hace que los *Staphylococcus* se agreguen o formen grupos. La detección de esta proteína constituye la prueba de identificación principal de *Staphylococcus aureus*. Dos proteínas MSCRAMM recientemente descritas, las proteínas de superficie G y H de *Staphylococcus aureus*, se han asociado con enfermedad invasiva.

6.6.2.5 Membrana citoplasmática

La membrana citoplásmica se compone de un complejo de proteínas, lípidos y una pequeña cantidad de carbohidratos. Actúa de barrera osmótica para la célula y proporciona una sujeción para la biosíntesis celular y las enzimas respiratorias.²³

6.7 Enfermedades Clínicas

Staphylococcus aureus causa enfermedad mediante la producción de toxinas o a través de la invasión directa y la destrucción del tejido. Las manifestaciones clínicas de algunas enfermedades estafilocócicas se deben casi exclusivamente a la actividad de la toxina (por ejemplo: SPEE, intoxicación alimentaria por *Staphylococcus* y SST), mientras que otras afecciones son consecuencia de la proliferación de los microorganismos, la cual da lugar a la formación de abscesos y la destrucción tisular como ejemplo las infecciones cutáneas, endocarditis, neumonía, empiema, osteomielitis y artritis séptica. La producción de enfermedad en presencia de un cuerpo extraño como puede ser una astilla, catéter, anastomosis, prótesis valvular o articular) requiere un número significativamente menor de estafilococos. Del mismo modo, los pacientes con alteraciones congénitas asociadas a defectos en la quimiotaxis o la respuesta fagocítica (como el síndrome de Job, el síndrome de Wiskott-Aldrich o la enfermedad granulomatosa crónica) son más vulnerables a las enfermedades estafilocócicas.

6.7.1 Enfermedades Mediadas por toxinas

6.7.1.1 Intoxicación alimentaria por *Staphylococcus*.

La intoxicación alimentaria por estafilococos, una de las enfermedades más frecuentes transmitidas por los alimentos, representa una intoxicación en mayor medida que una infección. La enfermedad se debe a la acción de una toxina bacteriana presente en los alimentos más que al efecto directo de los microorganismos en el paciente. Los alimentos que se contaminan con mayor frecuencia son las carnes elaboradas, como el jamón y el cerdo curados con sal, los bollos rellenos de crema, la ensalada de patatas y los helados. El crecimiento de *Staphylococcus aureus* en las carnes curadas con sal se corresponde con su capacidad de proliferar en presencia de concentraciones elevadas de sal. A diferencia de lo que ocurre con muchas otras formas de intoxicación alimentaria, en las que el reservorio animal desempeña una relevante función, la intoxicación alimentaria por *Staphylococcus* es consecuencia de la contaminación de los alimentos por un portador humano. Aunque la contaminación se puede evitar al impedir que los sujetos con enfermedades estafilocócicas cutáneas evidentes preparen las comidas, aproximadamente la mitad de las infecciones procede de portadores con colonización asintomática de la nasofaringe. Cuando los *Staphylococcus* se han introducido en los alimentos a través de un estornudo o una mano contaminada, estos deben permanecer a temperatura ambiente o más elevada para que los microorganismos crezcan y liberen la toxina. Los alimentos contaminados no presentan un aspecto ni un sabor desagradables.¹² El calentamiento posterior de los alimentos comporta la destrucción de las bacterias, pero no inactiva las toxinas termoestables.

El inicio de la enfermedad es abrupto y rápido, con un período medio de incubación de 4 horas tras la ingestión de la comida, lo que también corresponde a una enfermedad

producida por una toxina preformada. Los *Staphylococcus* ingeridos no producen moléculas adicionales de la toxina, por lo que la evolución de la enfermedad es rápida y sus síntomas duran generalmente menos de 24 horas. La intoxicación alimentaria por *Staphylococcus* se caracteriza por la aparición de vómitos importantes, diarrea, dolor abdominal y náuseas. Se ha descrito la presencia de sudoración y cefalea, pero no de fiebre. La diarrea es acuosa y no sanguinolenta, y puede producirse deshidratación como consecuencia de la importante pérdida de líquidos.

Los microorganismos productores de toxinas se pueden cultivar a partir de los alimentos contaminados cuando el proceso de preparación de los mismos no haya sido capaz de destruirlos. Las enterotoxinas son termoestables, por lo que los alimentos contaminados se pueden analizar para determinar la presencia de toxinas en una institución sanitaria pública, aunque estas pruebas rara vez se llevan a cabo. Ciertas cepas de *Staphylococcus aureus* pueden producir también enterocolitis, la cual se manifiesta clínicamente con diarrea acuosa, espasmos abdominales y fiebre. La mayoría de las cepas productoras de enfermedad fabrican tanto enterotoxina A como la leucotoxina de dos componentes LukE/LukD. La enterocolitis afecta principalmente a pacientes que han recibido antibióticos de amplio espectro que alteran la microflora normal del colon y permiten la proliferación de *Staphylococcus aureus*. El diagnóstico de enterocolitis estafilocócica tan sólo se puede confirmar después de haber descartado otras causas de infección más frecuentes como es la colitis por *Clostridium difficile*. Por lo general, las heces de los pacientes afectados contienen un número elevado de *Staphylococcus* y las bacterias normales gramnegativas suelen encontrarse ausentes. Se observa la presencia de leucocitos en las heces y de placas ulceradas en la mucosa del colon.⁴²

6.7.1.2 Síndrome del shock tóxico

El primer brote del síndrome del shock tóxico (SST) se produjo en Australia en el año 1928, donde la enfermedad se desarrolló en 21 niños, 12 de los cuales fallecieron tras haber recibido una vacuna contaminada con *Staphylococcus aureus*. Transcurridos 50 años desde este episodio, J. K. Todd describió el llamado síndrome del shock tóxico en siete niños con enfermedad sistémica, y en el verano de 1980 se publicaron los primeros casos de SST en mujeres menstruantes. Estos datos se siguieron de un aumento espectacular de la incidencia de SST, fundamentalmente en mujeres. Posteriormente se descubrió que las cepas de *Staphylococcus aureus* productoras de TSST-1 se podían multiplicar rápidamente en los tampones superabsorbentes y liberar la toxina. Después de la retirada de estos tampones, la incidencia de la enfermedad, fundamentalmente en las mujeres menstruantes, descendió rápidamente. En la actualidad, se estima que se producen alrededor de 100 casos de SST al año en EE.UU. Aunque en un principio se describió que los *Staphylococcus* coagulasa-negativos podían originar este síndrome, en la actualidad se cree que la entidad se restringe a *Staphylococcus aureus*.

Esta enfermedad se inicia con el crecimiento localizado de las cepas de *Staphylococcus*

aureus productoras de la toxina en la vagina o la herida, seguida de la liberación de la toxina en la sangre. La producción de la toxina impone una atmósfera aerobia y un pH neutro. Las manifestaciones clínicas aparecen de forma brusca y consisten en fiebre, hipotensión y exantema eritematoso macular difuso. Se observa una afectación multiorgánica afectando sistema nervioso central, digestivo, hematológico, hepático, muscular y renal, y toda la piel se descama, incluidas las palmas y las plantas. Una forma especialmente virulenta del Síndrome del Shock Tóxico es la púrpura fulminante. Este cuadro se caracteriza por extensas lesiones purpúreas en la piel, con fiebre, hipotensión y coagulación intravascular diseminada.

Los estudios serológicos han puesto de manifiesto que más del 90% de los adultos portan anticuerpos frente a TSST-1; sin embargo, más del 50% de los pacientes con SST no son capaces de desarrollar anticuerpos protectores con posterioridad a la resolución de la enfermedad. Estos pacientes carentes de protección presentan un riesgo significativo de recidiva del síndrome.

6.7.1.3 Síndrome de la piel escaldada por *Staphylococcus* (SPEE)

En el año 1878, Gottfried Ritter von Rittershain describió 297 lactantes menores de un mes que presentaban una enfermedad exfoliativa ampulosa. La enfermedad descrita por este investigador, conocida ahora como enfermedad de Ritter o SPEE, se caracteriza por el inicio brusco de un eritema peribucal localizado (enrojecimiento e inflamación alrededor de la boca) que se extiende por todo el organismo a lo largo de los dos días siguientes. Una ligera presión desprende la piel (signo de Nikolsky positivo), y poco después se forman grandes ampollas o vesículas cutáneas que se siguen de descamación epitelial. Las ampollas contienen un líquido claro, pero no microorganismos ni leucocitos, un hallazgo compatible con la asociación de la enfermedad con una toxina bacteriana. El epitelio recupera su estructura en un plazo comprendido entre siete y diez días, cuando aparecen los anticuerpos protectores. No se forman cicatrices debido a que la necrosis afecta solamente a la capa superior de la epidermis. A pesar de tratarse de una enfermedad fundamentalmente de neonatos y niños pequeños, la tasa de mortalidad es menor del cinco por ciento. Cuando se produce, la muerte suele deberse a una infección bacteriana secundaria de las zonas de piel afectadas. Las infecciones en adultos suelen afectar a hospedadores inmunodeprimidos o con nefropatías y la mortalidad puede alcanzar un 60%.

El impétigo ampolloso es una forma localizada de SPEE. Las cepas específicas de *Staphylococcus aureus* productoras de toxina como el fago tipo 71 se asocian a la formación de ampollas cutáneas superficiales. A diferencia de lo que ocurre en los sujetos con las manifestaciones diseminadas de SPEE, los pacientes aquejados de impétigo ampolloso muestran ampollas localizadas que arrojan resultados positivos en los cultivos. El eritema no se extiende más allá de los límites de la ampolla y no está

presente el signo de Nikolsky. La enfermedad se da principalmente en lactantes y niños pequeños y se transmite con facilidad.

6.7.2 Infecciones de piel y tejido blando

6.7.2.1 Impétigo

El impétigo, una infección superficial que afecta sobre todo a niños pequeños, se produce fundamentalmente en la cara y las extremidades. Inicialmente se observa una pequeña mácula, y luego se desarrolla una pústula sobre una base eritematosa. Se forma una costra después de la rotura de la pústula. Es frecuente la existencia de múltiples vesículas en distintas fases de desarrollo como consecuencia de la extensión secundaria de la infección a zonas adyacentes de la piel. El impétigo se debe generalmente a la infección por *Staphylococcus aureus*, aunque los *Streptococcus* del grupo A, de manera independiente o en combinación con *Staphylococcus aureus*, originan un 20% de los casos.

6.7.2.2 Foliculitis

La foliculitis es una infección piógena de los folículos pilosos. La base del folículo está elevada y enrojecida, y hay una pequeña acumulación de pus bajo la superficie de la epidermis. Cuando afecta a la base de los párpados se conoce como orzuelo.

6.7.2.3 Forúnculo

Los forúnculos, una extensión de la foliculitis, son nódulos elevados, dolorosos y grandes por debajo de los cuales se acumula tejido necrótico. Pueden drenar de forma espontánea o después de una incisión quirúrgica.

6.7.2.4 Carbunco

El carbunco o ántrax aparece cuando los forúnculos confluyen y se extienden hasta el tejido subcutáneo más profundo. Suele estar presente un número elevado de fístulas. A diferencia de los pacientes con foliculitis y forúnculos, los pacientes con ántrax presentan escalofríos y fiebre, lo que indica una extensión sistémica a otros tejidos a través de una bacteriemia estafilocócica.

6.7.3 Infecciones de las heridas

Las infecciones de las heridas estafilocócicas pueden tener lugar con posterioridad a una intervención quirúrgica o a un traumatismo como consecuencia de la introducción en la herida de microorganismos que colonizan la piel. Por lo general, los *Staphylococcus* no son capaces de producir infección en un individuo inmunocompetente a no ser que exista un cuerpo extraño en la herida como las grapas, astillas, suciedad. Las infecciones se caracterizan por la presencia de edema, eritema, dolor y acumulación de material purulento. La infección se puede controlar fácilmente mediante la apertura de nuevo de la herida, la extracción del cuerpo extraño y el drenaje del material purulento. El

tratamiento antibiótico específico frente a *Staphylococcus aureus* está indicado cuando se observan signos como fiebre o malestar general, o la herida no mejora después del tratamiento local.

Con la diseminación de las cepas de *Staphylococcus aureus* resistente a Meticilina en la comunidad, en este momento estos gérmenes son la causa más frecuente de infecciones cutáneas y de tejidos blandos en los pacientes que acuden a las urgencias de los hospitales de EE.UU. Este problema se complica porque la mayor parte de estos pacientes reciben tratamiento inicial con una penicilina, cefalosporina u otros antibióticos ineficaces.

6.7.4 Hidradenitis Supurativa

Hidradenitis supurativa es una infección piógena de las glándulas sudoríparas apócrinas que se manifiesta como cultivos de furúnculos que se desarrollan en las áreas axilar, perineal y genital. Después del drenaje espontáneo, pueden producirse cicatrices hipertróficas. Al igual que en la forunculosis, el tratamiento se limita principalmente a los cuidados locales y a los desinfectantes tópicos. La administración de un agente antimicrobiano oral sólo está indicada en el caso de síntomas sistémicos.²⁶

6.7.5 Mastitis

Los síntomas de mastitis ocurren en hasta el 25% de las madres en los Estados Unidos que están amamantando, pero la incidencia de mastitis estafilocócica que requiere terapia es de aproximadamente el dos puntos cinco por ciento. La infección se desarrolla más comúnmente durante la segunda o tercera semana del puerperio. El diagnóstico de mastitis suele ser clínico, y los pacientes presentan una sensibilidad focal en un seno acompañada de fiebre y malestar. El tratamiento incluye analgésicos, cambios en la técnica de la lactancia materna e inversión de la estasis de la leche, a menudo con la ayuda de un consultor de lactancia. Se debe alentar la lactancia materna continua en presencia de mastitis y generalmente no representa un riesgo para el lactante. Cuando se necesitan antibióticos, es decir, en presencia de dolor agudo, síntomas sistémicos o fiebre, se prefieren los eficaces contra *Staphylococcus aureus*. El absceso mamario es la complicación más común de la mastitis. Se puede prevenir con el tratamiento temprano de la mastitis y la lactancia materna continua. Una vez que se produce un absceso, se necesita drenaje quirúrgico o aspiración con aguja.

6.7.6 Erisipela

La erisipela es una celulitis superficial con afectación linfática prominente, con un aspecto de piel de naranja con un borde elevado que está demarcado de la piel normal. A menudo complica las extremidades con edema y úlceras. Como en el impétigo, puede ser el resultado de la infección mixta de *Streptococcus pyogenes* y *Staphylococcus aureus*. En el caso de la erisipela, el dolor se asocia con lesiones cutáneas típicas. Se presentan signos clínicos de sepsis con fiebre alta. En la mayoría de los casos, no se establece un

diagnóstico etiológico. Se puede intentar un muestreo local con punción y se deben extraer hemocultivos. Se debe iniciar un tratamiento empírico rápido con antibióticos parenterales que cubran al menos tanto los *Staphylococcus* como los *Streptococcus*. En pacientes con afecciones subyacentes, como las lesiones del pie diabético, pueden producirse imágenes mixtas de erisipela y celulitis y puede ser el resultado de bacterias gramnegativas, incluyendo *Pseudomona aeruginosa*. Por lo tanto, el espectro del tratamiento empírico debe ampliarse para cubrir estos agentes hasta que los resultados microbiológicos estén disponibles. Si se sospecha de bacterias gramnegativas o *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina, puede justificarse agregar aminoglucósido o vancomicina a una β -lactama de amplio espectro.

6.7.7 Celulitis

La celulitis involucra estructuras anatómicas más profundas y no produce la típica lesión geográfica de erisipela. Por lo tanto, es más confuso y puede confundirse con lesiones inespecíficas como el trauma. La asociación de dolor y fiebre son signos importantes. La celulitis puede provenir de otros organismos, incluyendo bacterias gramnegativas, especialmente en pacientes inmunocomprometidos. Por lo tanto, la muestra microbiológica incluyendo los hemocultivos debe ser seguido rápidamente por una terapia con antibióticos de amplio espectro con cobertura anti-grampositiva y anti-gramnegativa. El examen radiológico es innecesario en la mayoría de los casos de celulitis. La resonancia magnética (MRI) y la tomografía computarizada (CT) son útiles cuando se sospecha osteomielitis subyacente, mientras que la IRM ayuda a diferenciar la celulitis de la fascitis necrotizante.

En un estudio descriptivo, prospectivo y longitudinal realizado por Mercedes Silva Rojas et al con el título de Caracterización de paciente en edad pediátrica con celulitis, atendidos en la provincia de Mayabeque, España con el objetivo de caracterizar aspectos epidemiológicos y clínicos de los pacientes pediátricos ingresados con el diagnóstico de celulitis en el servicio de pediatría del Hospital general docente Aleida Fernández Chardiet desde enero 2014 a diciembre 2015. En los resultados de este estudio se demostró que el 56.2% de los niños fueron masculinos y 41.6% en edad de 5 a 9 años. El 36.2% con factor causal de piodermatitis, con localización en la cabeza (52.4%). El 57.5% del tratamiento fue con cefazolina, con estadía entre uno y cuatro días para el 94.7% de los casos y procedentes de área rural (51.8%). Se obtuvo crecimiento bacteriano en el 81%.²⁷

6.7.8 Fascitis necrotizante

La fascitis necrotizante es la condición más severa pero que presenta los signos menos superficiales visualmente en la piel y los tejidos blandos. El dolor puede ser tan intenso que requiere la administración de opiáceos para el alivio. La afección es a menudo el resultado de *Streptococcus pyogenes*, pero *Staphylococcus aureus* puede estar implicado, especialmente en presencia de *Staphylococcus aureus* adquiridos en la comunidad.

Cualquiera que sea su causa, la fascitis necrotizante es una emergencia absoluta que requiere un desbridamiento quirúrgico inmediato y generoso y drenaje. La evolución es una cuestión de minutos en lugar de horas y puede resultar rápidamente en amputación o muerte. Se justifica un diagnóstico clínico rápido y una evaluación multidisciplinaria. La terapia con antibióticos de dosis alta y de amplio espectro es necesaria y puede reajustarse después de aislar el patógeno bacteriano. ²⁶

6.7.9 Piomiositis

La piomiositis primaria, también llamada miositis tropical, miositis infecciosa, miositis piógena y miositis purulenta trópica, es una rara infección subaguda de los músculos esqueléticos. La rareza de la enfermedad se atribuye a la resistencia de los músculos a la infección. La piomiositis se observa con frecuencia en África y el Pacífico Sur, pero es rara en el hemisferio norte. Por lo tanto, podría estar relacionado con condiciones locales específicas o propiedades bacterianas. En una revisión de 676 casos, la enfermedad ocurrió en todos los grupos de edad. Sin embargo, fue dos veces más frecuente en niños y adultos menores de 30 años que en adultos mayores, y los varones fueron afectados predominantemente. Cualquier músculo puede estar involucrado, pero los músculos cuádriceps e iliopsoas fueron más frecuentemente implicados en 26 por ciento y 14 por ciento, respectivamente. *Staphylococcus aureus* fue el agente etiológico en aproximadamente el 80 por ciento de los casos. En una serie reciente de la Cuenca Amazónica del Perú, 11 de 12 casos llevaron la PVL, lo que sugiere que la PVL podría estar involucrada. Los síntomas clínicos evolucionan en tres etapas. Primero comienzan con la aparición insidiosa de cólicos y fiebre baja, malestar general y dolores musculares. Debido a que sólo la aponeurosis está inervada, el dolor muscular manifestado puede ser retrasado por una o dos semanas antes de la formación de absceso franco. En segundo lugar, la formación de abscesos musculares se convierte en sintomática, con dolor, inflamación muscular, sensibilidad y sepsis. La mayoría de los pacientes se ven en esta etapa. Si no se trata, la enfermedad evoluciona hasta la tercera etapa, con destrucción muscular, extensión local con osteomielitis u osteoartritis, septicemia y diseminación a distancia. El diagnóstico incluye imágenes radiográficas (TC y RM) y diagnóstico bacteriológico con hemocultivos y punción muscular.

6.7.10 Bacteriemia

Staphylococcus aureus es una causa frecuente de bacteriemia. Aunque las bacteriemias producidas por la mayor parte de los microorganismos tienen su origen en un foco identificable de infección, como una infección pulmonar, del aparato genitourinario o el aparato digestivo, no se conoce el foco inicial de la infección en aproximadamente un tercio de los pacientes afectados por una bacteriemia por *Staphylococcus aureus*. Lo más probable es que la infección se extienda a la sangre a partir de una infección cutánea de aspecto inocuo. Más del 50% de los casos de bacteriemia por *Staphylococcus aureus* se adquieren en el hospital después de una intervención quirúrgica, o como consecuencia del uso continuado de un catéter intravascular contaminado. Las bacteriemias por *Staphylococcus aureus*, y en especial los episodios prolongados, se asocian a la diseminación a otras partes del organismo, como el corazón.

En un estudio de cohorte prospectivo entre enero 2010 y diciembre 2014 realizado por Pérez, Guadalupe, et al., con el título de bacteriemia por *Staphylococcus aureus* adquirido en la comunidad en niños en Buenos Aires, Argentina, que tiene como objetivo describir la resistencia a los antibióticos en las infecciones bacteriemias por *Staphylococcus aureus* de la comunidad compararon las características de las infecciones bacteremicas por *S. aureus* según la resistencia a la meticilina. El estudio sostuvo 208 niños en el cual 141 fueron de sexo masculino (68%) y la mediana edad fue 60 meses. Tenían enfermedad de base 34 pacientes (16%). En 136 niños (65%) se identificó *Staphylococcus aureus* meticilino resistente (SARM). La resistencia a clindamicina fue 9%. Se encontraron diferencias estadísticas significativas en la frecuencia de enfermedad subyacente, bacteriana persistente, sepsis al momento del ingreso, foco secundario de la infección, ingreso a unidades de cuidados intensivos y necesidad de cirugía. Fallecieron 12 pacientes (6%) todos tuvieron identificación de *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina adquirido en la comunidad.

6.7.11 Endocarditis

La endocarditis aguda producida por *Staphylococcus aureus* constituye una enfermedad grave con una tasa de mortalidad de aproximadamente el 50%. Aunque los pacientes aquejados de endocarditis por *Staphylococcus aureus* pueden mostrar inicialmente síntomas inespecíficos de tipo gripal, su situación se puede deteriorar rápidamente con alteración del gasto cardíaco e indicios de embolizaciones sépticas periféricas. El pronóstico del paciente es desfavorable a no ser que se instaure un tratamiento médico y quirúrgico adecuado de forma inmediata. Una excepción a esta afirmación es la endocarditis por *Staphylococcus aureus* en los pacientes adictos a drogas por vía parenteral, cuya enfermedad afecta normalmente a las cavidades cardíacas derechas (válvula tricúspide) en mayor medida que a las izquierdas. Los síntomas pueden ser inicialmente leves, pero por lo general se registran fiebre, escalofríos y dolor torácico pleurítico producido por embolización del territorio pulmonar. Generalmente se logra la

curación clínica de la endocarditis, si bien es frecuente que existan complicaciones como consecuencia de la diseminación secundaria de la infección a otros órganos.²³

6.7.12 Pericarditis

La pericarditis purulenta puede resultar de contaminación contigua durante la cirugía, extensión local de una infección paravalvular o embolización de material séptico en las arterias coronarias. Un estudio de autopsia ha demostrado que hasta el 22% de la pericarditis fue causada por *Staphylococcus aureus*. El dolor súbito en el pecho con condiciones sépticas y tal vez taponamiento o disfunción cardíaca global durante la infección estafilocócica debería sugerir la posibilidad de esta complicación potencialmente letal. Se utiliza la ecocardiografía para determinar el estado tanto del espacio pericárdico y las válvulas también es útil antes de una pericardiocentesis y posible cirugía de emergencia para el drenaje o reparación de la válvula.²⁶

6.7.13 Neumonía y empiema

La enfermedad respiratoria por *Staphylococcus aureus* se puede producir después de la aspiración de secreciones bucales o la diseminación hematógena del microorganismo desde un foco alejado. La neumonía por aspiración se observa fundamentalmente en los sujetos muy jóvenes, los ancianos y los pacientes aquejados de fibrosis quística, gripe, enfermedad pulmonar obstructiva crónica o bronquiectasias. Las presentaciones clínicas y radiológicas de la neumonía no son características. El examen radiológico pone de manifiesto la presencia de infiltrados parcheados con consolidación o abscesos, los cuales se deben a la capacidad de secreción de toxinas y enzimas citotóxicas y de formar abscesos localizados por parte del microorganismo. La neumonía de diseminación hematógena es frecuente en pacientes con bacteriemia o endocarditis. Los *Staphylococcus aureus* resistente a Meticilina adquiridos en la comunidad son responsables de una forma grave de neumonía necrosante con hemoptisis masiva, shock séptico y una elevada mortalidad. A pesar de que esta enfermedad se ha relacionado más a menudo con niños y adultos jóvenes, no se limita a estos grupos de edades. El empiema afecta al 10% de los pacientes con neumonía, y *Staphylococcus aureus* es el agente etiológico en un tercio de los casos. En algunos casos resulta difícil llevar a cabo el drenaje del material purulento debido a que los microorganismos se pueden consolidar en áreas loculadas aisladas.²³

en un estudio descriptivo realizado por Mora Obed et al., con el título de características clínicas y pronóstico de la neumonía adquirida en la comunidad causada por *Staphylococcus aureus* resistente a la metilina que tiene como objetivo describir las características epidemiológicas , clínicas, el tratamiento y el pronóstico de una serie de casos de neumonía adquirido en la comunidad (NAC) por *Staphylococcus aureus* resistente a la metilina de dos zonas geográficas con una frecuencia muy diferente de infecciones por *Staphylococcus aureus* resistente a metilina como son Argentina y

España. Se documentaron 16 casos de NAC causados por *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina. En este la frecuencia fue de 15 casos de 547 que sería unos dos puntos siete por ciento de los casos totales de NAC en el hospital estudiado en Argentina y uno de 1,258 casos correspondiente a un cero punto cero ocho por ciento en el hospital estudiado en España. La mayoría de los pacientes eran jóvenes y no presentaron comorbilidades. La afectación multilobal, la cavitación y la afectación cutánea fueron frecuentes. Todos los pacientes presentaron hemocultivo positivo, cinco pacientes requieren ingreso a Unidad de cuidados intensivos. La mortalidad precoz que corresponde a 48 horas fue del 18.7% y la global que es igual o menor a 30 días fue de un 25%.²⁸

6.7.14 Meningitis

La meningitis por *Staphylococcus aureus* es una enfermedad infrecuente que representa sólo el del uno al nueve por ciento de los casos de meningitis bacteriana. Se han descrito dos modos diferentes de patogénesis: (1) meningitis postoperatoria, asociada a procedimientos neuroquirúrgicos, dispositivos de derivación o Trauma de la cabeza; Y (2) meningitis hematógena, algunas veces en el contexto de la endocarditis infecciosa. La meningitis postoperatoria y espontánea de *Staphylococcus aureus* son dos síndromes clínicos diferentes. La meningitis postoperatoria suele aparecer como una infección adquirida en el hospital en los jóvenes y la mayoría de los casos están asociados con dispositivos de derivación del líquido cefalorraquídeo. Por otro lado, la meningitis hematógena es una infección adquirida en la comunidad asociada con una variedad de fuentes clínicas. La tasa de mortalidad asociada con la meningitis por *Staphylococcus aureus* es alta, alrededor del 50%; La tasa de mortalidad de la meningitis espontánea suele ser mayor que la de la meningitis postoperatoria.²⁶

6.7.15 Infecciones protésicas articulares

Con el uso de la profilaxis antimicrobiana perioperatoria, las infecciones protésicas articulares son bastante raras. La tasa de infección después del reemplazo de articulación suele ser menor al uno por ciento en prótesis de cadera y hombro, menos del dos por ciento en prótesis de rodilla y menos del nueve por ciento en prótesis de codo. Las tasas de infección después de la revisión quirúrgica suelen ser considerablemente mayores.

Las infecciones asociadas a implantes son típicamente causadas por microorganismos que crecen en estructuras conocidas como biopelículas. Las infecciones dentro de las 12 primeras semanas después de la implantación se consideran tempranas o agudas. Las infecciones que ocurren de 12 semanas a 24 meses después de la implantación se consideran como infecciones de retraso, o de bajo grado y los que ocurren después de 24 meses se consideran tardíos o crónicos. *Staphylococcus aureus* es el principal

responsable de la infección temprana. En cuanto a las válvulas cardíacas protésicas, los organismos generalmente se originan en la piel y es probable que se introduzcan en el momento de la operación. Aunque los síntomas tempranos pueden ser agudos, los pacientes con infección de bajo grado o crónica pueden tener pocos síntomas generales y los signos clínicos pueden ser dolor local y aflojamiento de la prótesis. Las articulaciones protésicas siguen siendo susceptibles a la siembra hematológica durante toda su vida. El riesgo general de infección protésica de las articulaciones después de la bacteriemia de todos los patógenos fue sólo del cero punto tres por ciento. Sin embargo, en el caso de la bacteriemia por *Staphylococcus aureus*, este riesgo fue tan alto como el 34 por ciento para las articulaciones protésicas y el siete por ciento para los dispositivos protésicos no articulares. Los resultados de hemocultivos son a menudo negativos. Se debe considerar el diagnóstico molecular con PCR. Si la prótesis se elimina quirúrgicamente, se deben tomar múltiples muestras microbiológicas en varios sitios de la prótesis y la cavidad ósea porque las bacterias pueden permanecer agrupadas en áreas circunscritas, incluyendo cemento óseo.

Si la duración de los signos y síntomas clínicos es inferior a 3 semanas; El implante es estable; Y está disponible una terapia eficaz contra los microorganismos de biofilm. Los requisitos previos para el intercambio en una etapa son el estado satisfactorio de los tejidos blandos, la ausencia de enfermedades graves coexistentes y la ausencia de bacterias difíciles de tratar. En todos los demás casos, se prefiere un intercambio en dos etapas, con un intervalo de 2 a 4 semanas entre ambos procedimientos.

6.7.16 Osteomielitis

La osteomielitis por *Staphylococcus aureus* puede derivar de la diseminación hematológica en el hueso, o puede constituir una infección secundaria como consecuencia de un traumatismo o bien de la extensión de una infección desde una zona adyacente. La diseminación hematológica en los niños procede generalmente de una infección cutánea estafilocócica, y suele afectar a las metáfisis de los huesos largos, una zona de crecimiento óseo muy vascularizada. Esta infección se caracteriza por la presencia de dolor de inicio brusco en la zona ósea afectada y de fiebre elevada. Los hemocultivos son positivos aproximadamente en un 50% de los casos. La osteomielitis hematológica que se observa en los adultos aparece habitualmente en forma de osteomielitis vertebral, y rara vez en forma de infección de los huesos largos. El síntoma inicial es un intenso dolor de espalda con fiebre. La evidencia radiológica de osteomielitis en niños y adultos no se observa hasta dos o tres semanas después del comienzo de los síntomas. El absceso de Brodie es un foco de osteomielitis estafilocócica que se localiza en la zona metafisaria de los huesos largos y afecta sólo a los adultos. La osteomielitis estafilocócica que aparece con posterioridad a un traumatismo o una intervención quirúrgica se acompaña generalmente de inflamación y drenaje purulento de la herida o las fístulas subyacentes al hueso infectado. Dado que la infección estafilocócica puede

limitarse exclusivamente a la herida, el aislamiento del microorganismo en esta localización no supone un indicio concluyente de la afectación ósea. La tasa de curación de la osteomielitis estafilocócica es excelente con un tratamiento antibiótico y quirúrgico adecuado.²³

6.7.17 Artritis séptica

Staphylococcus aureus es la principal causa de artritis séptica en niños pequeños y adultos que reciben inyecciones intraarticulares o portadores de articulaciones con anomalías mecánicas. La afectación secundaria de múltiples articulaciones indica la diseminación hematógena desde un foco localizado. *Staphylococcus aureus* se ve sustituido por *Neisseria gonorrhoeae* como la causa más frecuente de artritis séptica en personas sexualmente activas. La artritis estafilocócica se caracteriza por una articulación dolorosa y eritematosa de la que se obtiene material purulento por aspiración. La infección se demuestra en las grandes articulaciones como el hombro, rodilla, cadera, codo. El pronóstico en niños es excelente, mientras que en adultos depende de la naturaleza de la enfermedad subyacente y de las complicaciones infecciosas secundarias.

6.7.18 Bursitis séptica

La bursitis séptica es una infección aguda que involucra la bolsa periarticular. Se localiza en áreas de la presión tales como el olécranon y la rótula. Se manifiesta como una aguda inflamación juxtaarticular. La piel sobrecargada suele inflamarse. A diferencia de la artritis y la osteomielitis, el hueso y la articulación subyacentes suelen ser indolores a la presión o a la movilización. Es probable que el portal de entrada sea local. Más del 80% de la bursitis es el resultado de *Staphylococcus aureus*. El pronóstico es bueno, pero requiere de dos a tres semanas de terapia antibiótica apropiada. La aspiración repetida de la bursa es preferible a la incisión y drenaje para pacientes con hinchazón y dolor persistentes. Los casos complicados pueden requerir hospitalización y tratamiento intravenoso.²⁶

6.8 Acción Antimicrobiana sobre *Staphylococcus aureus*

La naturaleza aparentemente de las sustancias antimicrobianas, que originalmente se aclamaron como medicamentos maravilla se ha ido desgastando por la aparición de cepas resistentes a su acción. Es posible que la resistencia sea inherente al organismo o que aparezca en especies antes susceptibles debido a mutación o adquisición de nuevos genes.

6.8.1 Mecanismos de la Resistencia

Los principales mecanismos de la resistencia bacteriana son: (1) exclusión del antimicrobiano de la célula bacteriana como resultado de impermeabilidad o salida activa, (2) alteraciones de un blanco antimicrobiano que lo no susceptible e (3)

inactivación del fármaco antimicrobiano por una enzima producida por el microorganismo.²⁶

6.8.1.1 Exclusion

Un antimicrobiano eficaz debe ingresar en la célula bacteriana y lograr concentraciones suficientes para actuar sobre su blanco. La pared celular, en particular la membrana externa, de las bacterias gramnegativas representa una formidable barrera para el acceso al interior de la célula. La incapacidad para cruzar la membrana externa es la principal razón por la que la mayoría de los son menos activos contra las bacterias gramnegativas que contra las grampositivas. Los canales de proteína porina de la membrana externa pueden admitir la penetración dependiendo del tamaño, carga, grado de hidrofobia o configuración molecular general de la molécula; ésta es una de las razones principales para la resistencia inherente a las sustancias antimicrobianas, pero estas características de transporte pueden cambiar incluso en especies típicamente susceptibles debido a mutaciones en las porinas.

6.8.1.2 Blanco alterado

Una vez dentro de la célula, los antimicrobianos actúan al unirse e inactivar su blanco, que en forma característica es una enzima o sitio ribosómico esencial. Si el blanco se altera de un modo que reduce su afinidad por el antimicrobiano, el efecto inhibitor disminuye de manera proporcional. La sustitución de un solo aminoácido en cierta ubicación en una proteína puede alterar su enlace con el antimicrobiano sin afectar su función en la célula bacteriana. Uno de los ejemplos más importantes de alteración en el blanco implica a la familia de los betalactámicos y a las transpeptidasas del peptidoglucano, que son proteínas fijadoras de penicilina (por sus siglas en inglés PBP) sobre las que actúan esos fármacos. En especies grampositivas y gramnegativas ampliamente diversas, los cambios en una o más de estas proteínas se han correlacionado con un descenso en la susceptibilidad a múltiples betalactámicos. Estas alteraciones se detectaron en forma inicial como cambios en la migración electroforética de una o más proteína ligadora de penicilina utilizando penicilina radioetiquetada. Estos cambios se han rastreado ahora hasta mutaciones puntuales, sustituciones de secuencias de aminoácidos e, incluso, a síntesis de una nueva enzima. Debido a que la alteración en la unión no es absoluta, los descensos en susceptibilidad son incrementales y a menudo pequeños. Las proteínas fijadoras de penicilina alteradas afectan en general a todos los betalactámicos.

Las alteraciones en las proteínas fijadoras de penicilina son la principal razón para el surgimiento de neumococos resistentes a la penicilina y *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina. Existe uno de muchos mecanismos de resistencia para una diversidad de otras bacterias, que incluyen enterococos, gonococos, *H. influenzae* y muchas otras especies grampositivas y gramnegativas. La alteración del blanco no requiere mutación y puede ocurrir por acción de una nueva enzima producida por la

bacteria.

6.8.1.3 Desactivación Enzimática

La enzimática del agente antimicrobiano es el más poderoso y sólido de los mecanismos de resistencia. Literalmente cientos de diferentes enzimas producidas por las bacterias resistentes pueden desactivar el antimicrobiano en la célula, en el espacio periplásmico o fuera de la célula. Es posible que estas enzimas actúen sobre la molécula del antimicrobiano alterando su estructura o catalizando una reacción que causa su modificación química.

Betalactamasa es un término general que se refiere a una de las muchas enzimas bacterianas que pueden romper el anillo betalactámico e inactivar a diversos miembros del grupo de betalactámicos. La primera de estas enzimas se descubrió con el surgimiento de la cepa de *Staphylococcus aureus* resistente a la penicilina, y se encontró que la inactivaba in vitro. La enzima recibió el nombre de penicilinasas, pero al expandirse la familia de estos antibióticos y la resistencia concomitante, se ha vuelto evidente que la situación es compleja. Cada betalactamasa es una enzima diferente con características físicas y perfil de sustratos propios. Por ejemplo, la penicilinasas original del *Staphylococcus* también es activa contra la ampicilina, pero no contra la meticilina o cualquiera de las cefalosporinas.

Para llevar un registro de las betalactamasas se les han dado nombres (TEM-1, TEM-2, OXA, SVH, etc.) y los sistemas de clasificación creados se basan en detalles de su acción, perfiles de sustratos y posibilidad de inducción, es decir, cuando las enzimas se producen o inducen de modo constitutivo. Las betalactamasas grampositivas son exoenzimas como poca actividad contra las cefalosporinas o contra las penicilinas antiestafilococo como meticilina u oxacilina. Las fijan los inhibidores de betalactamasa, como el ácido clavulánico. Las enzimas gramnegativas actúan en el espacio periplásmico y pueden tener actividad de penicilinasas, cefalosporinasas, o ambas. El ácido clavulánico puede inhibirlas o no. Muchas de las betalactamasas de las bacterias gramnegativas se producen de manera constitutiva a niveles muy bajos, pero es posible inducir altos niveles por exposición a un fármaco betalactámico.¹⁹

6.9 Resistencia Bacteriana a los Antibióticos

Los *Staphylococcus* desarrollaron una rápida resistencia a los antibióticos después de la introducción de la penicilina, y en la actualidad una proporción inferior al 10% de las cepas es sensible a este antibiótico. Esta resistencia está mediada por la enzima penicilinasas la cual es betalactamasa específica para las penicilinas, la misma hidroliza el anillo betalactámico de la penicilina. Los problemas a los *Staphylococcus* resistentes a la penicilina impulsaron el desarrollo de penicilinas semisintéticas resistentes al hidrólisis por betalactamasas como la meticilina, nafcilina, oxacilina, dicloxacilina. Lamentablemente, los *Staphylococcus* desarrollaron también resistencia a estos

antibióticos. En este momento, la mayor parte de *Staphylococcus aureus* responsables de las infecciones hospitalarias y comunitarias son resistentes a estos antibióticos y estas cepas de *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina son resistentes frente a todos los antibióticos betalactámicos, es decir, penicilinas, cefalosporinas, carbapenémicos. No todas las bacterias dentro de una población resistente pueden mostrar dicha resistencia en las pruebas de susceptibilidad tradicionales (resistencia heterogénea); por tanto, el método definitivo para identificar que un aislado es resistente es la detección del gen *MecA* que codifica la proteína ligadora de penicilina proteína ligadora de penicilina responsable de la resistencia.²³

6.9.1 Resistencia a la Penicilina

El mecanismo de resistencia más común de *Staphylococcus aureus* a β -lactamas es la penicilinasasa, que está codificada por el gen *bla* usualmente llevado en un plásmido. El gen es inducible y precedido por los determinantes reguladores *bla*RI y *bla*I. La penicilinasasa es una enzima secretada que hidroliza la penicilina y otros compuestos susceptibles a la penicilinasasa en ácido peniciloico inactivo. El *Staphylococcus aureus* productor de penicilinasasa emergió rápidamente después de que la penicilina se introdujera como agente terapéutico a mediados de la década de los 40. Actualmente prevalece tanto en el hospital como en la comunidad, donde representa cerca del 80 por ciento de los aislados.²⁹

La concentración inhibitoria mínima (CIM) de penicilina G para *Staphylococcus aureus* totalmente susceptible es de aproximadamente 0,01 mg/L. Por el contrario, la concentración inhibitoria mínima de fármacos estables en penicilinasasa tales como nafcilina o cefalosporinas es diez veces mayor. Así, la penicilina G sigue siendo la mejor opción contra los *Staphylococcus* sensibles a penicilina.

6.9.2 Resistencia a la Meticilina

Las primeras β -lactamas estables en penicilinasasa tales como cefalosporinas y meticilina semisintética y nafcilina se pusieron a disposición a finales de los años 50. Irónicamente, el primer *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina se describió aproximadamente al mismo tiempo.

6.9.2.1 Mecanismo de la Resistencia a Meticilina

El mecanismo principal de la resistencia a la meticilina no está mediado por la penicilinasasa, sino por la recién adquirida «penicillin binding protein 2A» conocida por sus siglas en inglés (PBP2a), codificada por *MecA*. Debido a su baja afinidad β -lactama, la «penicillin binding protein 2A» puede tomar el montaje de la pared celular cuando las «penicillin binding protein 2A» estafilocócicas normales están bloqueadas por estos compuestos. Sin embargo, aunque esto confiere alta resistencia intrínseca a prácticamente todas las β -lactamas, la «penicillin binding protein 2A» tiene un requisito especial para los precursores particulares de la pared celular. Estos deben contener una

cadena lateral decoradora de pentaglicina unida a la posición 3 l-lisina de su péptido tallo y otras especificidades, tal como una d-glutamina amidada en la posición 2 del péptido. La provisión de este sustrato adecuado a la «penicillin binding protein 2A» requiere la funcionalidad de numerosos genes accesorios implicados en la maquinaria normal de construcción de paredes, incluyendo 14 o más determinantes accesorios, algunos de los cuales (femABC y fmhB) son responsables de añadir los residuos de glicina para la función «penicillin binding protein 2A». Cualquier alteración en estos elementos disminuye la expresión de la resistencia a la meticilina a pesar del hecho de que «penicillin binding protein 2A» está presente.

Otra fragilidad de la «penicillin binding protein 2A» es que lleva sólo un dominio transpeptidasa y pierde una actividad transglicosidasa. Por lo tanto, para el ensamblaje exitoso del peptidoglicano, la PBP2a «penicillin binding protein 2a» necesita secuestrar el dominio transglicosidasa de la PBP estafilocócica normal. Este es un ejemplo destacado de cooperación heteróloga en la resistencia a antibióticos, pero también representa el talón de Aquiles del sistema. Debido a que la mayoría de los β -lactamas pueden bloquear fácilmente las proteínas lijadora de penicilina estafilocócicas normales, el desarrollo adicional de fármacos sólo necesita para que la PBP «penicillin binding protein» adicional sea eficaz. Tanto el trabajo experimental como la evidencia cristalográfica reciente indican que este enfoque es factible. El tratamiento exitoso de la endocarditis experimental a partir de *Staphylococcus aureus* resistentes a meticilina logró con una serie de β -lactamas más antiguos y nuevos con una buena afinidad con proteína ligadora de penicilina 2A. Este enfoque está impulsando el desarrollo de nuevos anticuerpos compuestos de *Staphylococcus aureus* resistentes a meticilina, que recientemente generaron algunas moléculas novedosas de las clases de cefalosporina (por ejemplo, ceftobiprole y ceftarolina) y de carbanemina.

6.9.3 Resistencia a los Glicopéptidos

Como regla general, los glicopéptidos actuales como la vancomicina son menos bactericidas que las β -lactamas. Sin embargo, la vancomicina sigue siendo un estándar de oro contra las infecciones severas por *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina.⁷⁰ Es por esta razón que la vancomicina, un glucopéptido que inhibe la síntesis de la pared celular por medio de la unión a la terminación D-Ala-D-Ala del peptidoglucano, ha sido el antibiótico de primera línea en el tratamiento de infecciones graves causadas por *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina durante más de cuatro décadas. Sin embargo, tres problemas relacionados con este antibiótico causan preocupación y se han convertido en objeto de diversas investigaciones a nivel mundial: 1) la emergencia de cepas de estafilococo con sensibilidad disminuida a la vancomicina; 2) los reportes sobre el fracaso del tratamiento de infecciones causadas por aislamientos sensibles con concentraciones inhibitorias mínimas (CIM) cercanas al punto de corte establecido para

este antibiótico dos $\mu\text{g/ml}$ su asociación con efectos secundarios, particularmente en lo relacionado con la insuficiencia renal aguda.

En cuanto a la disminución de la sensibilidad, el Clinical Laboratory Standards Institute (CLSI) define como sensibles a los aislamientos de *Staphylococcus aureus* con una concentración inhibitoria mínima para vancomicina de menos o igual a dos $\mu\text{g/ml}$ y como no sensibles a los aislamientos que presentan una concentración inhibitoria mínima de dos $\mu\text{g/ml}$ o más. Los aislamientos con una concentración inhibitoria mínima de entre cuatro y ocho $\mu\text{g/ml}$ se consideran como de sensibilidad intermedia a la vancomicina y aquellos con una concentración inhibitoria mínima de 16 $\mu\text{g/ml}$ o más, como resistentes. Los aislamientos con sensibilidad intermedia a la vancomicina comenzaron a reportarse en la década de los 90, siendo el primero de ellos una cepa denominada Mu50, recuperada en Japón de una muestra proveniente de la herida quirúrgica de un paciente pediátrico que no respondió al tratamiento con la vancomicina.³⁰

6.9.4 Resistencia a la Daptomicina

La daptomicina es un lipopéptido cíclico producido por *Streptomyces roseosporus*, el cual presenta una estructura cíclica y una cadena lateral lipofílica compuesta por un ácido decanoico. La resistencia a la daptomicina en *Staphylococcus aureus* ha sido ampliamente descrita, sin embargo, su prevalencia continúa siendo baja. Es así como en un estudio de vigilancia epidemiológica en el que se evaluaron 10.000 aislamientos clínicos de *Staphylococcus aureus* en los Estados Unidos se detectó una prevalencia de resistencia a la daptomicina de cero puntos cuatro por ciento. Por otra parte, un estudio en hospitales de Europa, Latinoamérica, Australia, Nueva Zelandia e India demostró que más de 99 por ciento de las cepas estudiadas era sensible a la daptomicina. El mecanismo de resistencia aún no está totalmente esclarecido, pero existen varias teorías, destacándose la hipótesis que postula que la bacteria adapta la superficie celular para mantener una carga más positiva con el fin de repeler eléctricamente el complejo daptomicina-calcio. No obstante, se han reportado aislamientos resistentes a la daptomicina sin cambios en la carga de la superficie celular, lo que sugiere que existen vías alternas para el desarrollo de la resistencia. En lo concerniente a las bases genéticas, los grupos de genes implicados en la resistencia a la daptomicina en *Staphylococcus aureus* incluyen los siguientes: (1) genes relacionados con alteraciones en la carga de la membrana; (2) genes que codifican sistemas reguladores que orquestan la respuesta al estrés de la envoltura celular, y (3) genes que regulan el metabolismo de los fosfolípidos.

6.9.5 Resistencia al Linezolid

El linezolid es un antibiótico sintético y el primer miembro de la familia de las oxazolidinonas, el cual fue introducido en la práctica clínica en los Estados Unidos en el año 2000. Está indicado para el tratamiento de infecciones complicadas de la piel y de

neumonías causadas por bacterias Gram positivas, incluidos los enterococos, los *Streptococcus* spp. Y *Staphylococcus aureus*; además, está aprobado para el tratamiento de infecciones por *Enterococcus faecium* resistente a la vancomicina.

A pesar de que la resistencia a linezolid se viene reportando desde el 2001, su frecuencia continúa siendo baja entre las bacterias Gram positivas inferior a cero puntos cinco por ciento. La resistencia al linezolid se explica por tres mecanismos que alteran el blanco del antibiótico afectando su unión al ribosoma: (1) las mutaciones en el dominio V del ARNr 23S, (2) las mutaciones en los genes que codifican para las proteínas ribosómicas L3 y L4, (3) la metilación del nucleótido A2305 por parte de la enzima denominada Cfr (Chloramphenicol Florfenicol Resistance).

El linezolid se puede administrar por vía oral y por lo tanto es útil para la terapia ambulatoria. Otra es que, al igual que la clindamicina, inhibe la secreción de TSST-1 y otras toxinas y debe considerarse contra las infecciones asociadas a la toxina, incluida la neumonía hemorrágica de *Staphylococcus aureus* resistente a Meticilina en la comunidad. Por otra parte, linezolid no es adecuado para utilizarlo largo plazo (mayor de 28 días) debido a que un tratamiento prolongado puede estar asociado con trombocitopenia, a veces neuropatía periférica u óptica, y acidosis láctica.

6.9.6 Resistencia a cefalosporinas de última generación

La ceftarolina es una oximinocefalosporina derivada de la cefosopra la cual es una cefalosporina de cuarta generación que tiene actividad bactericida y se administra de forma parenteral. La formulación disponible es el profármaco ceftarolina fosamil, el cual se convierte rápidamente en ceftarolina mediante la acción de fosfatasas plasmáticas. La ceftarolina pertenece a una nueva clase de cefalosporinas con actividad contra el *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina que algunos denominan cefalosporinas de quinta generación y que fue aprobada por la FDA para el tratamiento de adultos con infecciones complicadas de piel y tejidos blandos adquiridas en la comunidad. Su espectro de acción es muy amplio e incluye *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina, *Staphylococcus aureus* de sensibilidad intermedia a la vancomicina, *Streptococcus epidermidis* resistente y sensible a la meticilina y *Streptococcus pneumoniae* con sensibilidad reducida a penicilina, eritromicina, amoxicilina, fluoroquinolonas y cefotaxima. Un medicamento relacionado con la ceftarolina es el ceftobiprol, el cual fue la primera cefalosporina desarrollada con actividad contra *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina. Es una pirrolidinona de administración intravenosa y actividad bactericida cuyo espectro de acción es amplio, pues abarca bacterias Gram positivas multirresistentes, como *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina, *Staphylococcus aureus* de sensibilidad intermedia a la vancomicina, *Staphylococcus aureus* resistente a la vancomicina, *Enterococcus faecalis* resistente a la vancomicina y *Streptococcus pneumoniae* resistente a la penicilina. Sin embargo, al igual que la ceftarolina, no presenta actividad contra *Enterococcus*

faecium y, a diferencia de la ampicilina, mantiene su actividad en altos inóculos bacterianos, lo que sumado a su baja interacción con otros medicamentos y a su buen perfil de seguridad, la convierte en una alternativa terapéutica potencialmente atractiva. Sin embargo, el medicamento solo está disponible en Suiza y Canadá. Su utilidad clínica se ha evaluado en infecciones complicadas de piel y en neumonías adquiridas en la comunidad, pero su uso clínico aún no ha sido aprobado. Los altos niveles de resistencia in vitro al cefto-biprol en aislamientos de *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina se han asociado en un estudio con mutaciones en el gen que codifica para la proteína ligadora de penicilina 2a (*mecA*).

6.9.7 Resistencia a Quinolonas

Las quinolonas son una clase importante en el armamento anti infeccioso. Se originaron en la década de los 60, como un subproducto de la síntesis de las quininas antipalúdicas. Los derivados fluorados como la ciprofloxacina, la norfloxacina y la ofloxacina aparecieron en los años ochenta. Tenían CMI's bajas (del orden de cero punto cero uno mg / L) para la mayoría de los patógenos gram-negativos. Sin embargo, la CIM de las bacterias grampositivas fue relativamente alta (dos punto veinticinco a dos mg / L para *Staphylococcus spp.* El uso de estos fármacos limitrofes activos contra el *Staphylococcus aureus* resistentes a la meticilina facilitó la selección de derivados resistentes. La tasa de prevalencia de resistencia a quinolonas en *Staphylococcus aureus* adquirido en la comunidad ha sido de alrededor del 90% durante mucho tiempo y es cercana al 40% en el *Staphylococcus aureus* resistente a Meticilina intrahospitalarios, lo que hace que las quinolonas más antiguas y más nuevas sean inadecuadas en gran medida contra *Staphylococcus aureus*. Los mecanismos conocidos de resistencia a las quinolonas resultan de mutaciones cromosómicas. La resistencia mediada por plásmidos ha sido descrita en patógenos gramnegativos y está asociada con el gen *qnr*, que protege los objetivos de quinolonas.²⁹

6.10 Tratamiento

La mayoría de las personas alberga *Staphylococcus* en la piel y en la nariz o en la faringe. Aun cuando la piel pueda despejarse de *Staphylococcus* como en el caso del eccema en la reinfeksi3n por las gotículas ocurrirá casi de inmediato. Puesto que los microorganismos patógenos suelen diseminarse de una lesi3n (por ejemplo, un furúnculo) a otra zona de la piel por los dedos y las prendas de vestir, es importante la antisepsia local meticulosa para controlar la forunculosis recidivante.

Las múltiples infecciones cutáneas importantes (acné, forunculosis) ocurren muy a menudo en los adolescentes. Las infecciones cutáneas similares se presentan en los pacientes que reciben ciclos prolongados de corticosteroides. En el acné, las lipasas de *Staphylococcus* y corinebacterias liberan ácidos grasos provenientes de lípidos y por tanto producen irritaci3n del tejido. Se utilizan tetraciclinas para el tratamiento a largo plazo.

Los abscesos y otras lesiones purulentas cerradas se tratan mediante drenaje, el cual es esencial, y tratamiento antimicrobiano. Muchos fármacos antimicrobianos tienen algún efecto contra los *Staphylococcus*. Sin embargo, es difícil erradicar los *Staphylococcus* patógenos en personas infectadas, pues los microorganismos rápidamente desarrollan resistencia a muchos antimicrobianos y los fármacos no pueden ejercer su acción en la porción necrótica central de una lesión supurativa.

La osteomielitis hematógena aguda responde bien a los antimicrobianos. En la osteomielitis crónica y recurrente, el drenaje quirúrgico y la resección del tejido óseo necrótico se acompaña de la administración a largo plazo de fármacos apropiados, pero es difícil erradicar los *Staphylococcus* infectantes. El oxígeno hiperbárico y la aplicación de colgajos miocutáneos vascularizados han ayudado a la cicatrización en la osteomielitis crónica.

La bacteriemia, la endocarditis, la neumonía y otras infecciones graves por requieren tratamiento intravenoso prolongado con una penicilina resistente a β -lactamasa. La vancomicina suele reservarse para utilizarse contra los *Staphylococcus* resistentes a nafcilina. En los últimos años, un incremento de las MIC para la vancomicina entre muchas cepas de *Staphylococcus aureus* resistente tomadas de pacientes hospitalizados ha hecho que los médicos busquen tratamientos alternativos. Entre los fármacos alternativos para tratar la bacteriemia por *Staphylococcus aureus* resistente a Meticilina y la endocarditis están los antimicrobianos más recientes como daptomicina, linezolid, quinupristina-dalfopristina. Asimismo, estos compuestos pueden ser bactericidas y ofrecen alternativas cuando las alergias impiden el empleo de otros compuestos o cuando la infección del paciente parece estar cediendo desde el punto de vista clínico. Sin embargo, el empleo de estos fármacos debe comentarse con los infectólogos o los farmacólogos, ya que los efectos secundarios y la farmacocinética de cada uno son muy singulares. Si se encuentra que la infección se debe a no productor de lactamasa β , la penicilina G es el fármaco de elección, pero pocas veces se detectan estas cepas.

Dada la frecuencia de cepas resistentes, las cepas de *Staphylococcus* importantes deben analizarse para determinar su susceptibilidad a antimicrobianos y para facilitar la selección de fármacos sistémicos. La resistencia a los fármacos del grupo de la eritromicina tiende a surgir con tanta rapidez que estos antimicrobianos no deben utilizarse en forma individual para tratar la infección crónica. La resistencia a los fármacos (penicilinas, tetraciclinas, aminoglucósidos, eritromicinas, entre otras, determinada por plásmidos puede transmitirse entre los *Staphylococcus* mediante transducción y tal vez por conjugación.²⁹

Las cepas de resistentes a la penicilina G provenientes de infecciones clínicas siempre producen penicilinasas. Constituyen más de 95% de las cepas de en algunas poblaciones estadounidenses. A menudo son susceptibles a penicilinas resistentes a la β -lactamasas, cefalosporinas o vancomicina. La resistencia a la nafcilina es independiente de la

producción de β -lactamasas y su incidencia clínica varía mucho en diferentes países y en diferentes épocas.

Es posible que la presión de selección de los antimicrobianos resistentes a la β -lactamasa no sea el único factor determinante de la resistencia a estos fármacos. Por ejemplo, en Dinamarca, resistente a la nafcilina comprendía 40% de las cepas en 1970 y sólo 10% en 1980, sin cambios notables en el empleo de nafcilina o fármacos afines. En Estados Unidos, resistente a la nafcilina representaba sólo el cero punto uno por ciento de las cepas en 1970, pero en la década de 1990, constituyó 20 a 30% de las cepas aisladas de infecciones en algunos hospitales. En 2003, 60% de las cepas de intrahospitalarias en pacientes internados en unidades de cuidados intensivos era resistente a nafcilina. Afortunadamente, las cepas de susceptibilidad intermedia a la vancomicina han sido relativamente infrecuentes y ha sido raro el aislamiento de cepas resistentes a la vancomicina.²⁰

6.10.1 Tratamiento alternativos

El tratamiento de infecciones de los *Staphylococcus aureus* asociado a la atención de salud multirresistente puede ser problemático. La evaluación de la gravedad de la enfermedad también es importante porque no todos los fármacos son igualmente apropiados en condiciones graves. Las infecciones superficiales y que no amenazan la vida pueden responder a una variedad de fármacos, incluyendo trimetoprim-sulfametoxazol, a los que las *Staphylococcus aureus* asociado a la atención de salud y los adquiridos en la comunidad son a menudo susceptibles, combinadas o no con otras sustancias como la rifampicina. Por otra parte, una notoria falta de buenas alternativas está disponible en el caso de una infección profunda o potencialmente mortal. La vancomicina es una de las primeras opciones en tales situaciones. Sin embargo, puede producirse una respuesta deficiente a la vancomicina en una proporción sustancial de pacientes porque el fármaco es poco bactericida y causa un desarrollo de resistencia. La combinación de vancomicina con un aminoglicol aumenta la actividad bactericida in vitro. Sin embargo, no se muestra el beneficio clínico de esta combinación y tanto el riñón como la ototoxicidad son motivo de preocupación.²⁹

6.10.1.1 Quinupristina-Dalfopristina y Tigeciclina

Dos de los compuestos alternativos disponibles para uso clínico son los inhibidores ribosómicos de la proteína quinupristina-dalfopristina y tigeciclina. Ambos compuestos han demostrado ser eficaces frente a infecciones problemáticas por *Staphylococcus aureus*, pero no se dispone de grandes estudios a doble ciego que demuestren su superioridad sobre el tratamiento estándar. La quinupristina-dalfopristina es una combinación de estreptogramina B y estreptogramina A. Es activa frente a las células MLSB susceptibles y *Staphylococcus* resistente a MLSB (Macrolidos, Lincosaminas y Estreptogramina B). Es altamente bactericida frente a los aislados susceptibles a MLSB,

pero tiende a ser menos bactericida en el caso de la resistencia constitutiva de MLSB, lo cual es prácticamente siempre el caso en el *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina asociado a la atención sanitaria. Se deben administrar cantidades relativamente grandes del compuesto (7,5 mg / kg cada 8 horas) para asegurar la eficacia contra tales organismos. Los datos experimentales indican que la combinación de quinupristina-dalfopristina con una β -lactama aumenta su actividad contra el *Staphylococcus aureus* resistente a Meticilina, aunque la β -lactama es inactiva por sí misma. Esta estrategia está a la espera de una demostración clínica adicional. Una limitación de quinupristina-dalfopristina es su venotoxicidad, que requiere que el fármaco se administre a través de un catéter central. La artralgia y la mialgia son efectos secundarios significativos. La tigeciclina es una minociclina modificada, de la familia de moléculas de tetraciclina. Es casi universalmente activo contra patógenos gramnegativos y grampositivos, con la notoria excepción de la *Pseudomona aeruginosa* y algunos otros organismos gramnegativos que pueden extruir el fármaco a través de bombas de eflujo. La tigeciclina supera a la actual tetraciclina de *Staphylococcus aureus*, Incluyendo la protección del ribosoma y el eflujo activo, y por lo tanto es eficaz contra todos los aislamientos resistentes a la tetraciclina. Está aprobado en los Estados Unidos y Europa. Sin embargo, es estrictamente bacteriostático y no se dispone de ensayos sobre infecciones severas específicas de *Staphylococcus aureus*. El fármaco se debe administrar por vía intravenosa. El aumento de la mortalidad en los ensayos clínicos agregados es también una preocupación.

6.10.1.2 B-Lactamas con afinidad mejorada a la proteína ligadora de penicilina 2a

El trabajo reciente sobre la estructura de Proteína ligadora de penicilina 2a y β -lactamas bloqueantes potenciales indica que el sitio activo de la enzima está cerrado en estado de reposo y por lo tanto se hace difícil para llegar con la droga. Sin embargo, cuando la enzima se expone a precursores de pared celular o β -lactamas con farmacóforos adecuados, las interacciones alostéricas en otras porciones de proteína ligadora de penicilina 2a desencadenan la apertura del sitio activo, proporcionando acceso a los precursores o al fármaco bloqueante. El éxito de esta interacción Probablemente depende de la cadena lateral de pentaglicina hidrófoba del precursor y, por lo tanto, de la presencia de farmacóforos hidrófobos en la molécula de β -lactama. Esto plantea problemas de solubilidad, que se resolvieron suministrando el compuesto como profármaco, como en el ceftobiprole. Ceftobiprole es el primero de estos nuevos compuestos que se está convirtiendo clínicamente disponible. Es eficaz contra MSSA (*Staphylococcus aureus* Meticilino sensible) y todos los clones principales de *Staphylococcus aureus* Meticilino resistente. Ceftobiprole fue equivalente a ceftriaxona en neumonía por *Staphylococcus aureus* meticilino sensible; La neumonía por *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina no fue sistemáticamente estudiada. Además, se demostró que el ceftobiprole y otros β -lactamas son sinérgicos con la

vancomicina frente a GISA (glycopeptide intermediate *Staphylococcus aureus*) y VRSA (*Staphylococcus aureus* resistente a vancomicina), lo que podría añadir valores a tales nuevos compuestos. Ceftobiprole y otros β -lactamas (por ejemplo, ceftaroline) con afinidad mejorada de proteína ligadora de penicilina 2a pueden representar compuestos anti-*Staphylococcus aureus* resistente a meticilina prometedoros.

6.10.1.3 Lipoglicopéptidos

Los lipoglicopéptidos son derivados semisintéticos de glicopéptidos que llevan modificaciones de grupos funcionales específicos. Los más avanzados son la telavancina, la dalbavancina y la oritavancina. Al igual que la vancomicina, se unen a la terminal D-Ala - D-Ala de los precursores peptidoglicanos, inhibiendo así la transpeptidación y la transglicosilación. Además, la presencia de farmacóforos lipófilos permite que las moléculas interactúen con la membrana plasmática, lo que conduce a la dispersión del potencial de membrana provocando la rápida muerte bacteriana. Su naturaleza lipofílica también prolonga su semivida plasmática. Por ejemplo, dalbavancin se puede dar sólo una vez por semana.

Los tres compuestos son activos frente a patógenos Gram positivos y resistentes a antibióticos incluyendo vancomicina y mostraron eficacia en diversos modelos de infección animal. Telavancin fue aprobado por la FDA en 2009 para el tratamiento de complicadas Síndrome de shock toxico por toxina 1 y en 2012 para el tratamiento de la neumonía nosocomial cuando otras alternativas no son adecuadas, pero no como terapia de primera línea. Dalbavancin y oritavancina están a la espera de una evaluación clínica adicional para su aprobación. En un ensayo doble ciego complicado de síndrome de shock toxico por toxina 1, dalbavancin administrado una vez por semana durante 2 semanas (un gramo al día 1 y 0,5 g al día 8, por vía intravenosa) fue altamente efectivo (tasa de éxito mayor del 90%) y comparable con linezolid administrado dos veces al día (600 mg cada 12 horas por vía oral o intravenosa) durante el mismo período de tiempo.

6.11 Prevención y estrategias prospectivas

Las estrategias antiestafilocócicas prospectivas abarcan la prevención de la colonización y la descolonización de portadores crónicos con antisépticos locales y el desarrollo de nuevas estrategias antipatogénicas y nuevas vacunas. Además de las nuevas moléculas antimicrobianas, una línea de interés emergente es la terapia con fagos o bacteriófagos. Los fagos han sido utilizados contra las bacterias desde principios de 1920 pero fueron abandonados en los países occidentales con la introducción de penicilina G. Sin embargo, los fagos se desarrollaron continuamente en Polonia y en los países de la antigua Unión Soviética, especialmente Georgia y Rusia, El Instituto Elavia en Tbilisi, Georgia. En la actualidad, la investigación está dirigida a purificar las enzimas líticas de los fagos, en lugar de utilizarlas en su conjunto.

Las estrategias antipatogénicas incluyen moléculas dirigidas a bloquear los bucles reguladores del tipo agr y el bloqueo de las adhesinas superficiales. Además, se está realizando un trabajo activo sobre la inhibición de la enzima sortasa, con el objetivo de bloquear la expresión física de proteínas de superficie estafilocócicas, incluyendo adhesina y proteínas esenciales implicadas en la captación de hierro.

La vacunación es un área importante de investigación, tanto en humanos como en medicina veterinaria. Las vacunas persiguen uno de los tres objetivos: bloquear el efecto de las toxinas, bloquear las adhesinas superficiales funcionales u otras proteínas relevantes, o estimular la fagocitosis. Las vacunas experimentales han sido aumentadas por una variedad de medios, incluyendo vacunas de ADN, y contra constituyentes tan diversos como la cápsula o detergentes superficiales específicos, incluyendo proteína ligadora de penicilina 2a y adhesinas. La mayoría de estas vacunas confirió cierta protección en modelos experimentales y un ensayo con una vacuna capsular conjugada dio resultados prometedores en pacientes en hemodiálisis. Un ensayo para prevenir infecciones de la herida esternal profunda falló. Sin embargo, hasta el momento, ninguna vacuna anti estafilocócica aprobada está disponible para uso clínico.²⁹

Los *Staphylococcus* son microorganismos ubicuos de la piel y las mucosas, y es frecuente su introducción a través de interrupciones de la continuidad de la piel. Sin embargo, el número de microorganismos necesarios para que se produzca una infección (dosis infecciosa) es generalmente elevado, a no ser que exista un cuerpo extraño en la herida como la suciedad, astillas, grapas. Una limpieza correcta de la herida y la aplicación de un desinfectante adecuado como jabón germicida, solución de yodo, hexaclorofeno permite evitar la mayoría de las infecciones en individuos sanos.

La transmisión horizontal de los *Staphylococcus* de una persona a otra es más difícil de prevenir. Un ejemplo de esto son las infecciones de la herida quirúrgica, las cuales pueden ser producidas por un número relativamente bajo de microorganismos debido a la posible presencia de cuerpos extraños o tejido desvitalizado. Aunque no resulta realista esterilizar al personal de quirófano y el ambiente, el riesgo de contaminación durante una intervención quirúrgica se puede disminuir mediante un lavado correcto de manos y la cobertura de las superficies de piel expuestas. La diseminación de los microorganismos resistentes a Meticilina resulta, igualmente, difícil de controlar debido a que el portador nasofaríngeo asintomático representa el origen más frecuente de estos microorganismos.²³

En pacientes sujetos a infecciones recurrentes como forunculosis crónica, las medidas de prevención están dirigidas a controlar la reinfección y, de ser posible, eliminar el estado de portación. Las prendas o la ropa de cama que puedan ocasionar reinfección se deben lavar en seco o a temperaturas lo bastante altas (70°C o más) como para destruir el *Staphylococcus*. En los adultos, el uso de jabones de clorhexidina o hexaclorofeno para bañarse y lavarse aumenta la actividad bactericida de la piel. En tales individuos, o en personas que se ha encontrado son fuentes de un brote, la portación de

las narinas anteriores se puede reducir y a menudo eliminar mediante la combinación de cremas nasales que contengan antimicrobianos tópicos (mupirocina, neomicina y bacitracina) y terapia oral con antimicrobianos que se concentran en los fagocitos y en las secreciones nasales como pueden ser la rifampicina o ciprofloxacino. Normalmente, los intentos por reducir la portación nasal de forma más general entre el personal médico de alguna institución resultan infructuosos y alientan el reemplazo de cepas susceptibles con cepas multirresistentes.

La quimioprofilaxis es eficaz en procedimientos quirúrgicos tales Como reemplazos de cadera y de válvulas cardiacas, en que una infección por Staphylococcus puede tener consecuencias devastadoras. La Meticilina, una cefalosporina o vancomicina administradas durante la cirugía y hasta poco tiempo después de la misma pueden reducir la posibilidad de infección intraoperatoria al tiempo que minimizan el riesgo de sobreinfección asociada con periodos más prolongados de administración de antibióticos.²³

7. Operacionalización de las variables

Variable	Definición	Indicador	Escala
Edad	Tiempo cronológico desde el nacimiento hasta el momento del ingreso hospitalario.	Año cumplido	Numérico
Sexo	Estado fenotípico condicionado genéticamente y que determina el género al que pertenece un individuo.	<ul style="list-style-type: none">• Masculino• Femenino	Nominal
Procedencia	Lugar de que procede alguien.	<ul style="list-style-type: none">• Rural• Urbana	Nominal
Tipo de cultivo	Técnica utilizada para el crecimiento del microorganismo.	<ul style="list-style-type: none">• Cultivo de sangre• Cultivo de líquido pleural	Nominal

<p>Reporte de Cultivo</p>	<p>Bacterias que hayan sido aisladas mediante el cultivo de líquido pleural o hemocultivo de los participantes del estudio.</p>	<p>Especies de</p> <ul style="list-style-type: none"> • Streptococcus • Staphylococcus • Serratia • Haemphilus • Klebsiella • Pseudomonas • Escherichia • otros 	<p>Nominal</p>
<p>Espectro antibiótico</p>	<p>Resistencia de los microorganismos aislados al antibiograma.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Sensible • Resistencia intermedio • Resistente 	<p>Nominal</p>
<p>Patología</p>	<p>Enfermedad física o mental que padece el paciente</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Neumonía • Dificultad respiratoria • Fiebre • Infecciones de piel y tejido blando • Traumas • otros 	<p>Nominal</p>

<p>Tratamiento Previo</p>	<p>Medicamento o conjunto de medicamentos utilizados antes de su ingreso a causa de la enfermedad actual antes de realizado el cultivo.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Cefoxitin/oxacilina • Trimetoprin-Sulfametoxazol • Eritromicina • Clindamicina • Ciprofloxacina • Gentamicina • Amikacina • Penicilina\ampicilina • Cloranfenicol • Vancomicina • Otros 	<p>Nominal</p>
<p>Complicación</p>	<p>Conjunto de manifestaciones clínicas que suceden luego de previo tratamiento del paciente.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Sepsis • estafilococemia • Artritis Séptica • Osteomielitis • Derrame Pleural • Otros 	<p>Nominal</p>

8. Material y método

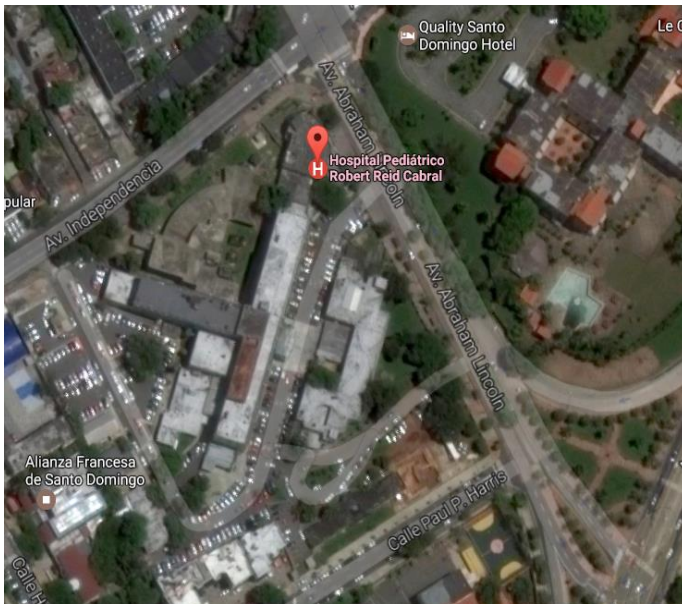
8.1 Tipo de estudio

Se realizará un estudio de tipo observacional, descriptivo y transversal de recolección de datos prospectivo con el propósito de identificar el porcentaje de *Staphylococcus aureus* resistente a la Meticilina en muestras de líquido pleural y hemocultivo en pacientes ingresados en el Departamento de infectología del Hospital Infantil Dr. Robert Reid Cabral y así tener conocimiento del estado actual de resistencia frente a este patógeno.

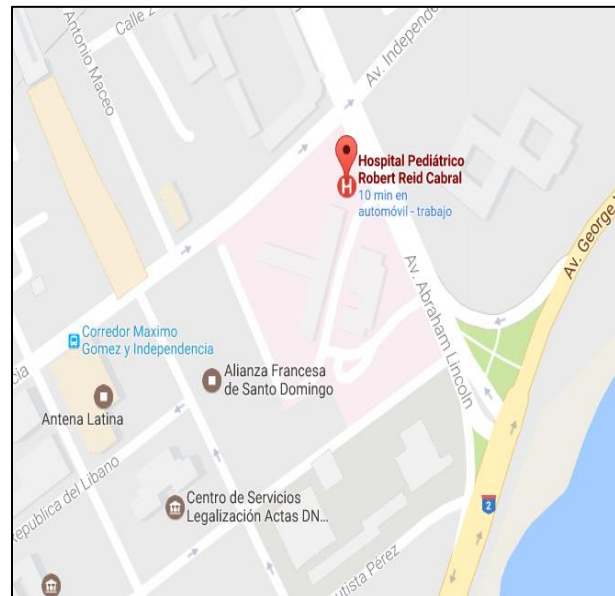
8.2 Área de estudio

Esta investigación será realizada en el Hospital Infantil Dr. Robert Reid Cabral ubicado en la Av. Abraham Lincoln, Santo Domingo 10101, República Dominicana.

Imagen satelital



Mapa cartográfico



8.3 Población

Paciente ingresado al Departamento de Enfermedades Infecciosas del Hospital Infantil Dr. Robert Reid Cabral y que presenten sospecha de patologías asociadas a *Staphylococcus aureus* con muestras recolectadas de líquido pleural y hemocultivo en el periodo comprendido entre marzo – septiembre 2017.

8.4 Muestra

Todos los pacientes con muestras positivas de *Staphylococcus aureus* en los hemocultivos y cultivos de líquido pleural ingresados en el Departamento de Enfermedades Infecciosas del Hospital Infantil Robert Reíd Cabral en el periodo comprendido entre marzo – septiembre 2017.

8.5 Criterios

8.5.1 Criterios de inclusión

- Ser paciente hospitalizado en el Departamento de Enfermedades Infecciosas del Hospital Infantil Robert Reíd Cabral
- Tener de 0-17 años de edad.
- Cultivo positivo a *Staphylococcus aureus*

8.5.2 Criterios de exclusión

- Mayor de 17 años de edad.
- Ser paciente ambulatorio del Hospital Infantil Robert Reíd Cabral.
- Cultivo negativo a *Staphylococcus aureus*

8.6 Instrumento para recolección de datos

Sera utilizado un formulario donde se recolectaran los datos obtenidos como resultado de los cultivos de líquido pleural y hemocultivos adquiridos en el tiempo comprendido

entre marzo – septiembre 2017 acerca de la edad, el sexo, muestra obtenida, sala del paciente y la fecha del cultivo, organismo aislado, antibiograma el cual incluirá resistencia o sensibilidad a antibióticos varios.

8.7 Procedimiento

Se entregará anteproyecto al Comité de Investigación del Hospital Infantil Robert Reid Cabral para su revisión y aprobación. Luego de ser aprobada, se seleccionarán los pacientes ingresados en el Departamento de Enfermedades Infecciosas a los cuales se les ha realizado cultivos de líquido pleural o cultivos de sangre y antibiograma. Les será llenado un formulario donde se recogerán los datos relacionados con los resultados obtenidos de los cultivos de sangre y líquido pleural de los pacientes previamente seleccionados todo esto asociado a las características sociodemográficas de los mismos. Los formularios serán revisados minuciosamente para su posterior análisis. Las muestras serán procesadas en el laboratorio de microbiología del Hospital Infantil Dr. Robert Reid Cabral.

8.8 Tabulación y análisis de datos

Los datos obtenidos a partir de los formularios serán procesados y analizados estadísticamente utilizando el programa Excel para el procesamiento de los mismos y como objeto de apoyo para su posterior interpretación.

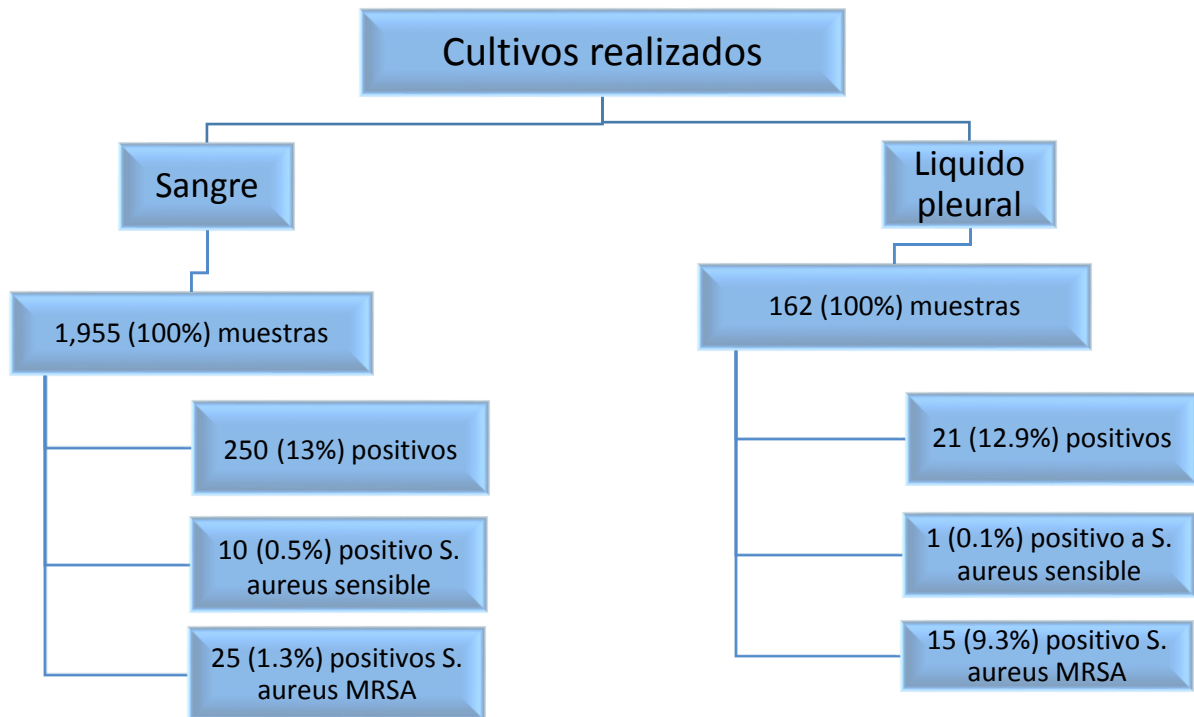
8.9 Consideraciones éticas

Este estudio será ejecutado con apego a las normativas éticas internacionales, incluyendo las pautas del Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas (CIOMS), también bajo las normativas éticas de las instituciones donde se realizara la investigación. Todos los datos recopilados serán manejados apegados estrictamente a la confidencialidad. La identidad de los participantes será protegida en todo momento. No existen conflictos de interés entre las autoras de esta investigación.

9. Resultados

La población estudiada corresponde a 2117 pacientes, de estos a 1, se les realizó hemocultivo y 162 se cultivó líquido pleural. El total de estos pacientes estuvieron ingresados en el Departamento de Enfermedades Infecciosas (DEI) del Hospital Infantil Robert Reíd Cabral. Los datos fueron recolectados en un formulario con la siguiente información: medidas sociodemográficas como edad, sexo y procedencia del paciente, además de los resultados del cultivo como el patógeno aislado, antibiograma, tratamientos previos, enfermedad y complicación manifestada en caso de presentarse. A continuación, se exponen los resultados en sus respectivas tablas y gráficos.

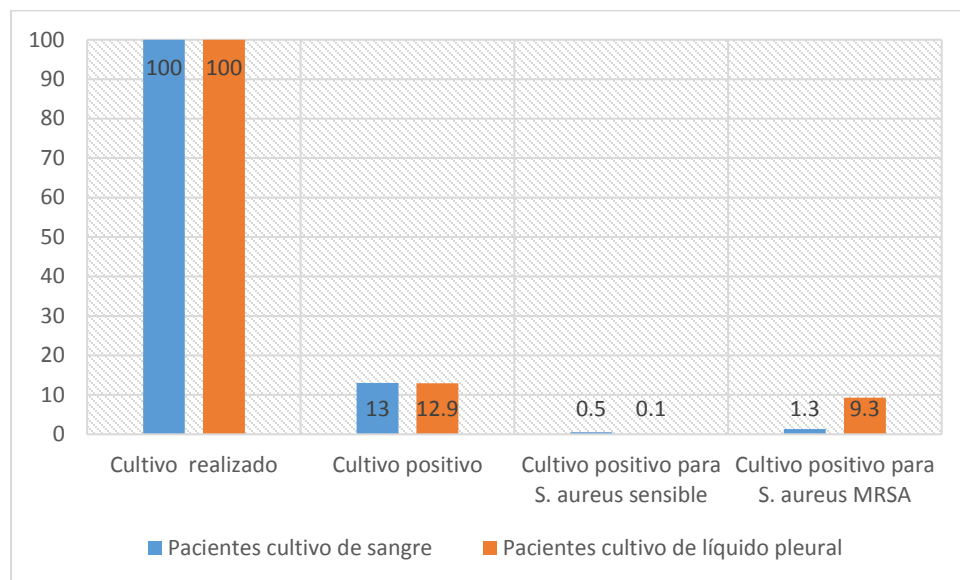
Diagrama 1. Distribución de sensibilidad y resistencia a la meticilina en las pruebas positivas a *Staphylococcus aureus* en cultivo de sangre y cultivo de líquido pleural.



Fuente: directa

Según nos muestra el diagrama anterior (1) se tomaron 1,955 cultivos de sangre para un 100.0 por ciento de muestras de las cuales un 13.0 por ciento presentaron crecimiento de microorganismos, un 0.5 por ciento fueron positivas para *Staphylococcus aureus* sensible a meticilina y un 1.3 por ciento fueron positivas a *Staphylococcus aureus* MRSA.

Grafico 1. Distribución de sensibilidad y resistencia a la meticilina en las pruebas positivas a *Staphylococcus aureus* en cultivo de sangre y cultivo de líquido pleural.



Fuente: tabla 1

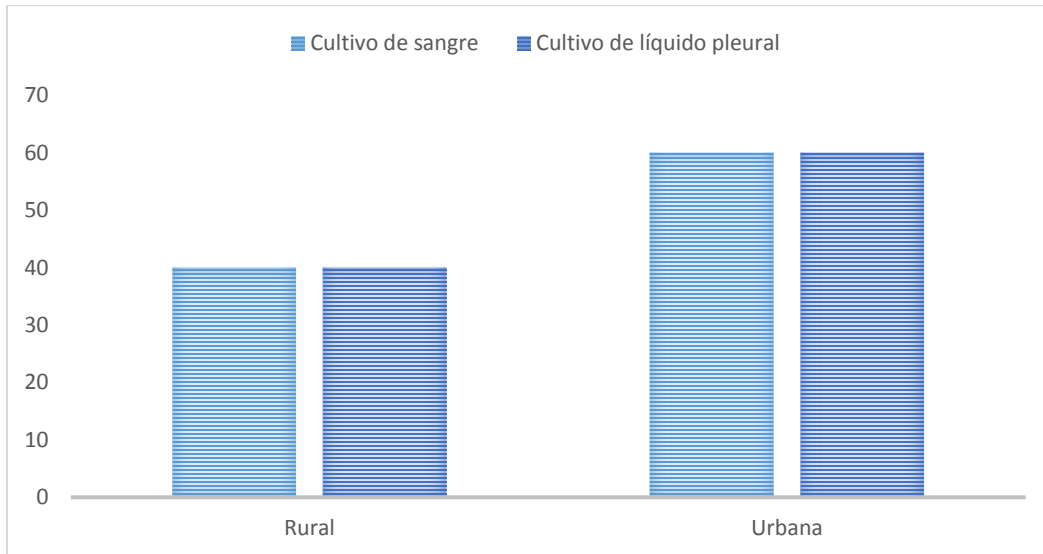
Tabla 2. Distribución de pacientes según procedencia rural o urbana recibidos por el DEI del Hospital Robert Reid Cabral en el periodo marzo – septiembre 2017 con cultivos de sangre y cultivo de líquido pleural positivo a *Staphylococcus aureus* y *Staphylococcus aureus* MRSA.

Lugar	Cultivo de sangre		Cultivo de líquido pleural	
	Cantidad MRSA	S. aureus	Cantidad MRSA	S. aureus
Rural	10 (40%)	3 (30%)	6 (40%)	0 (0%)
Urbana	15 (60%)	7 (70%)	9 (60%)	1 (100%)
Total	25 (100%)	10 (100%)	15 (100%)	1 (100%)

Fuente: Directa

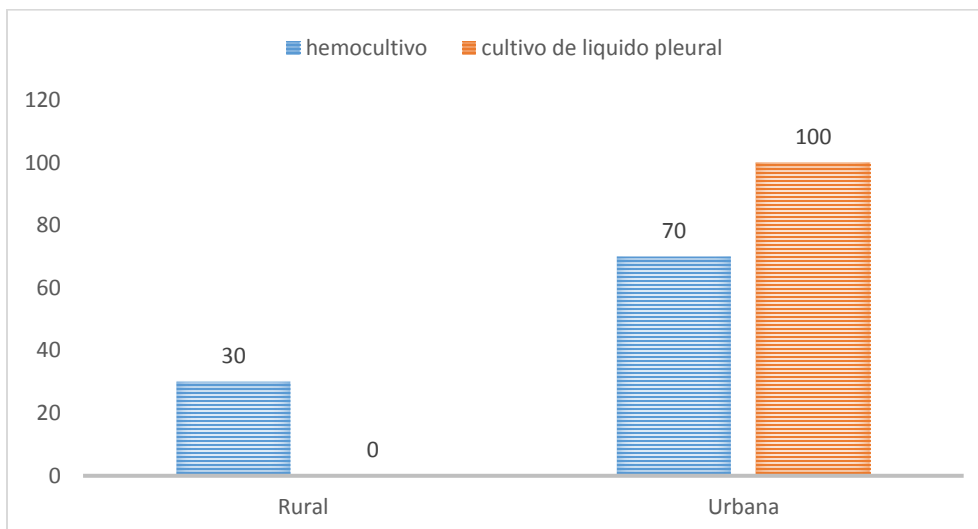
En los datos que nos arroja la tabla 2 tenemos que la mayor proporción (60%) de pacientes con hemocultivos y con cultivos de líquido pleural positivos a *S. aureus* MRSA provienen de la zona urbana. lo que también se puede apreciar por parte de los *S. aureus* sensibles a meticilina ya que la mayoría provienen de la zona urbana.

Grafico 2. Distribución de pacientes según procedencia rural o urbana recibidos por el DEI del Hospital Robert Reíd Cabral en el periodo marzo – septiembre 2017 con cultivos de sangre y cultivo de líquido pleural positivo a *Staphylococcus aureus* MRSA.



Fuente: tabla 2

Grafico 3. Distribución de pacientes según procedencia rural o urbana recibidos por el DEI del Hospital Robert Reíd Cabral en el periodo marzo – septiembre 2017 con cultivos de sangre y cultivo de líquido pleural positivo a *Staphylococcus aureus* sensibles a meticilina.



Fuente: tabla 2

Tabla 3. Distribución de sexo de la muestra de pacientes ingresados en el Hospital infantil Robert Reid Cabral en el periodo marzo – septiembre 2017 con

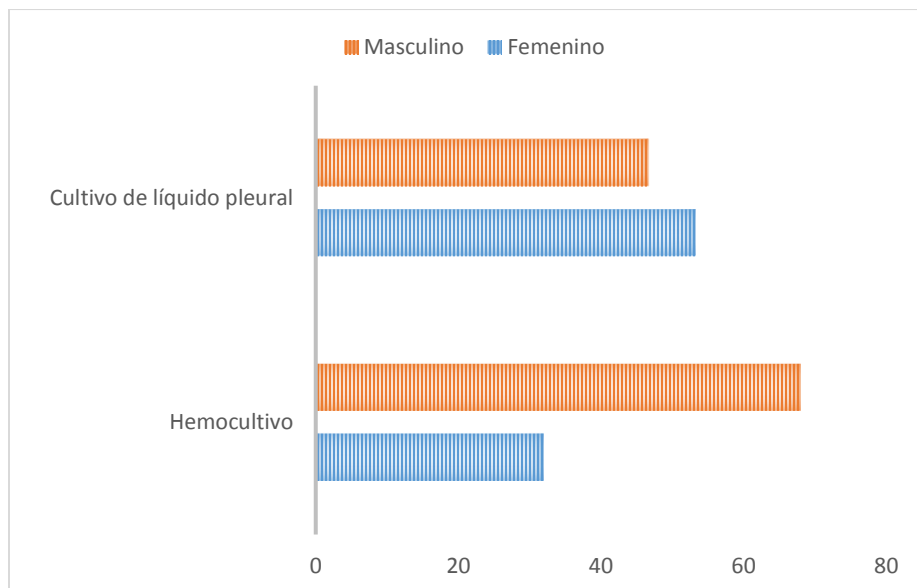
hemocultivo y cultivo de líquido pleural positivo a *Staphylococcus aureus* MRSA y *Staphylococcus aureus* sensibles a meticilina.

Sexo	Hemocultivo		Cultivo de líquido pleural	
	Cantidad (%) MRSA	Cantidad (%) S. aureus sensible	Cantidad (%) MRSA	Cantidad (%) S. aureus sensible
Femenino	8 (32%)	4 (40%)	8 (53.3%)	1 (100%)
Masculino	17 (68%)	6 (60%)	7 (46.7%)	0 (0%)

Fuente: Directa

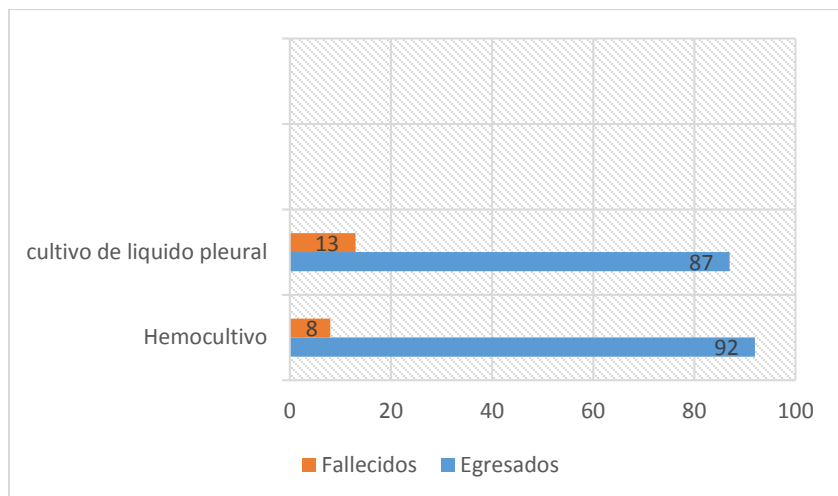
La tabla 3 nos muestra que en la población a la que se le realizó cultivo de sangre y resultaron positivo para *Staphylococcus aureus* MRSA, en su mayoría (68%) eran de sexo masculino mientras que en los pacientes con cultivo realizado de líquido pleural tanto sensibles como resistentes predominó el sexo femenino.

Grafica 4. Distribución de sexo de la muestra de pacientes ingresados en el Hospital infantil Robert Reid Cabral en el periodo marzo – septiembre 2017 con hemocultivo y cultivo de líquido pleural positivo a *Staphylococcus aureus* MRSA.



Fuente: tabla 3

Grafica 5. Distribución de sexo de la muestra de pacientes ingresados en el Hospital infantil Robert Reid Cabral en el periodo marzo – septiembre 2017 con hemocultivo y cultivo de líquido pleural positivo a *Staphylococcus aureus* sensible a meticilina.



Fuente: tabla 3

Tabla 4. Distribución de edad de los pacientes ingresados en el Hospital Robert Reid Cabral en el periodo marzo – septiembre 2017 con hemocultivo y cultivo de líquido pleural positivo a *Staphylococcus aureus* MRSA.

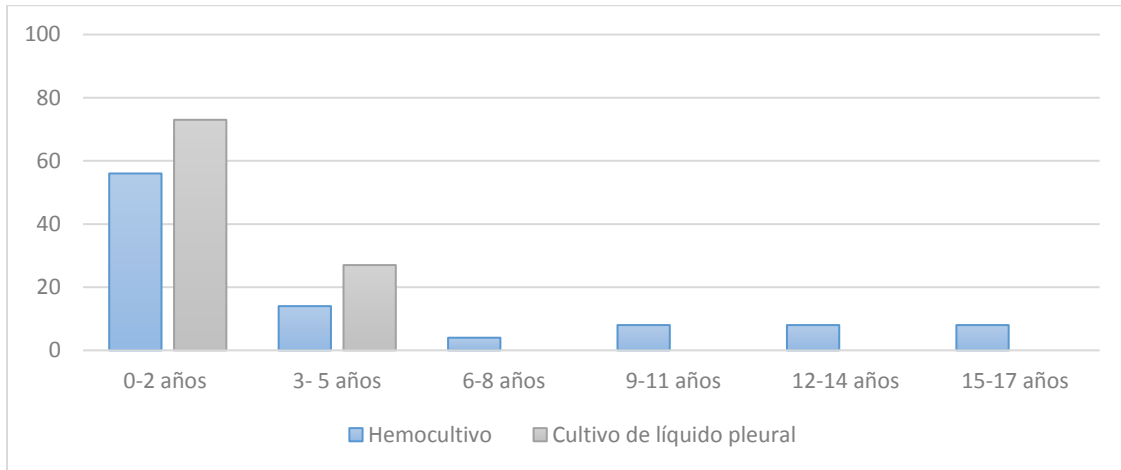
Edad	Hemocultivo		Cultivo de líquido pleural	
	S. aureus MRSA Cantidad (%)	S. aureus Cantidad (%)	S. aureus MRSA Cantidad (%)	S. aureus Cantidad (%)
0-2 años	14 (56%)	6 (60%)	11 (73%)	1 (100%)
3- 5 años	4 (16%)	2 (20%)	4 (27%)	0 (0%)
6-8 años	1 (4%)	0 (0%)	0(0%)	0 (0%)
9-11 años	2 (8%)	0 (0%)	0 0(0%)	0 (0%)
12-14 años	2 (8%)	1 (10%)	0 (0%)	0 (0%)
15-17 años	2 (8%)	1 (10%)	0 (0%)	0 (0%)
Totales	25 (100%)	10 (100%)	15 (100%)	1 (100%)

Fuente: directa

Según los datos de la tabla 4 podemos observar que en ambos grupos, tanto de hemocultivo como cultivo de líquido pleural la mayoría (56% y 73% respectivamente)

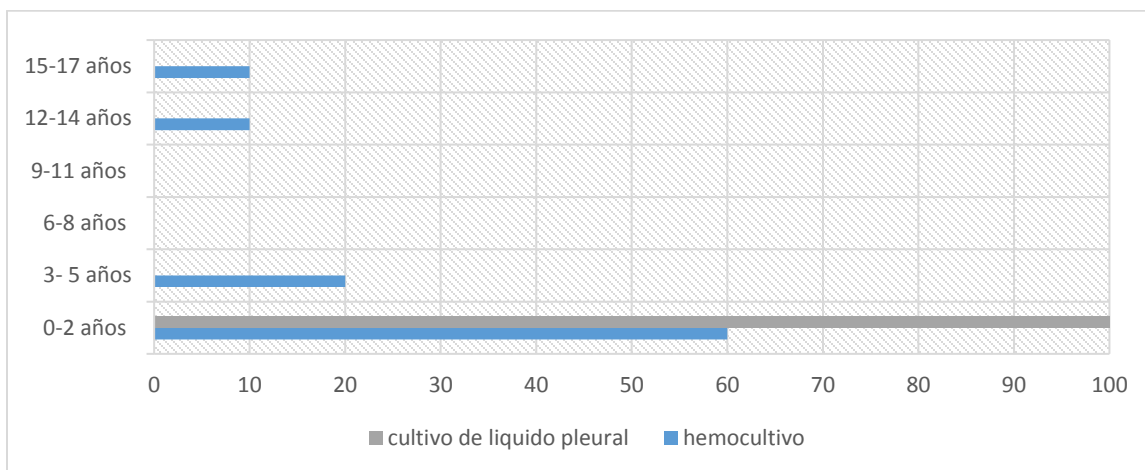
pertenecen al rango entre 0-2 años. Mientras que no se reportaron pacientes con cultivo de líquido pleural positivos entre los 6 y los 17 años.

Grafico 6. Distribución de edad de los pacientes ingresados en el Hospital Robert Reid Cabral en el periodo marzo – septiembre 2017 con hemocultivo y cultivo de líquido pleural positivo a *Staphylococcus aureus* MRSA.



Fuente: tabla 4

Grafico 7. Distribución de edad de los pacientes ingresados en el Hospital Robert Reid Cabral en el periodo marzo – septiembre 2017 con hemocultivo y cultivo de líquido pleural positivo a *Staphylococcus aureus* MRSA y *Staphylococcus aureus* sensibles a meticilina.



Fuente: tabla 4

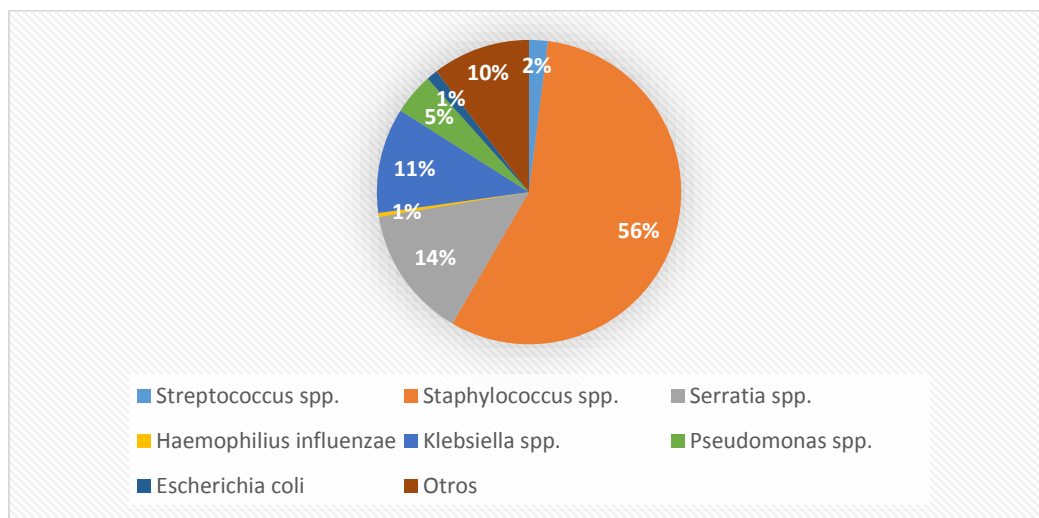
Tabla 5. Distribución de patógenos aislados en las muestras de Hemocultivo y cultivo de líquido pleural en los pacientes ingresados en el Hospital Robert Reid Cabral en el periodo marzo – septiembre 2017.

	Hemocultivos	Cultivo de líquido pleural
Patógenos	Cantidad	Cantidad
<i>Streptococcus spp.</i>	5 (2%)	3 (14.3%)
<i>Staphylococcus spp.</i>	141 (56.6%)	16 (76.1%)
<i>Serratia spp.</i>	35 (14%)	2 (9.6%)
<i>Haemophilus influenzae</i>	1 (0.4%)	0 (0%)
<i>Klebsiella spp.</i>	28 (11.2%)	0 (0%)
<i>Pseudomonas spp.</i>	11 (4.4%)	0 (0%)
<i>Escherichia coli</i>	3 (1.2%)	0 (0%)
Otros	26 (10.4%)	0 (0%)
Totales	250 (100%)	21 (100%)

Fuente: directa

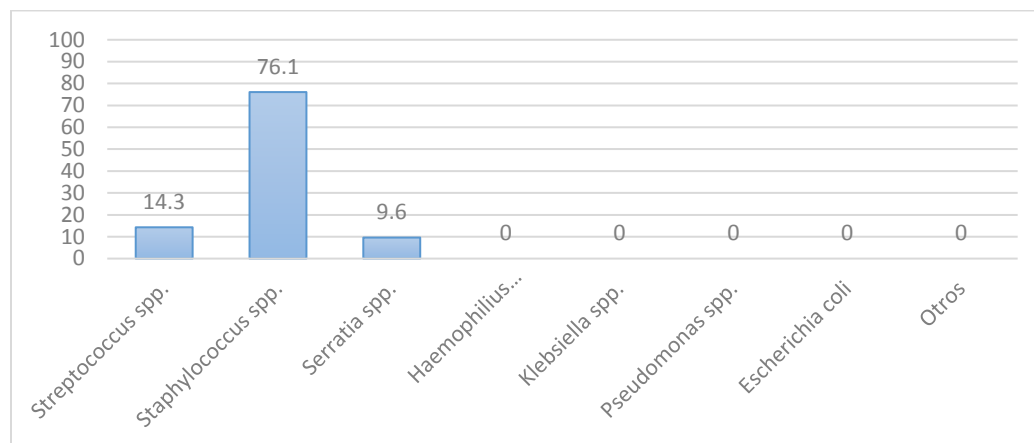
Por los datos obtenidos en la tabla 5 se aprecia que el *Staphylococcus spp.* Se manifiesta como predominante tanto en cultivos de líquido pleural como en los hemocultivos con 76.1 por ciento y 56.4 por ciento respectivamente, seguido de *Serratia spp.* En hemocultivo con 14.0 por ciento y el *Streptococcus spp.* Con 14.3 por ciento en cultivo de líquido pleural.

Grafico 7. Distribución de patógenos aislados en las muestras de Hemocultivo en los pacientes ingresados en el Hospital Robert Reid Cabral en el periodo marzo – septiembre 2017.



Fuente: tabla 5

Grafico 8. Distribución de patógenos aislados en cultivos de líquido pleural en pacientes ingresados en el Hospital Robert Reid Cabral en el periodo marzo – septiembre 2017.



Fuente: tabla 5

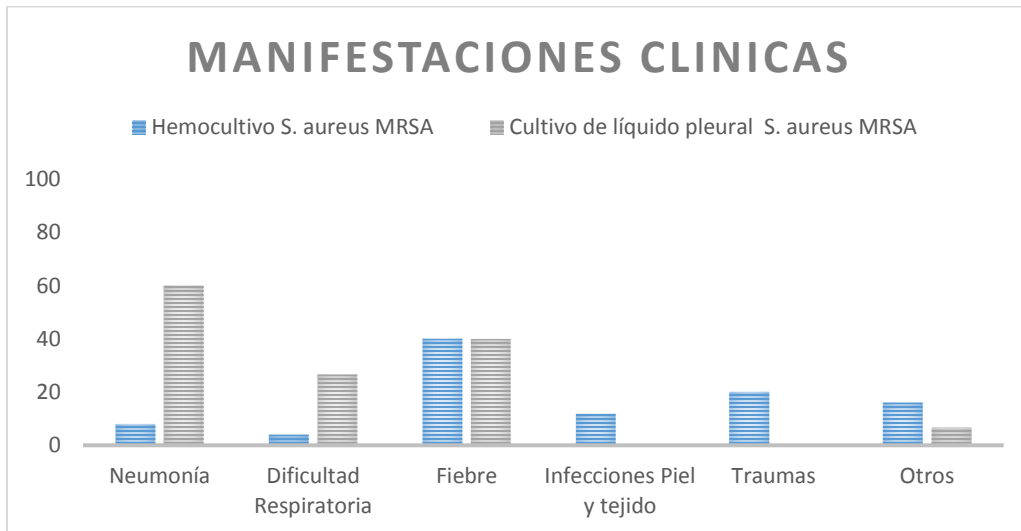
Tabla 6. Distribución de patología manifestada a la llegada del paciente con hemocultivo y cultivo de líquido pleural positivo para *Staphylococcus aureus* MRSA al Hospital Robert Reid Cabral periodo marzo – septiembre 2017

Patología	Hemocultivo <i>S. aureus</i> MRSA	Hemocultivo <i>S. aureus</i> sensible a meticilina	Cultivo de líquido pleural <i>S. aureus</i> MRSA	Cultivo de líquido pleural <i>S. aureus</i> sensible a meticilina
Neumonía	2(8%)	3 (30%)	9 (60%)	0 (0%)
Dificultad Respiratoria	1 (4%)	0 (0%)	4 (26.6%)	0 (0%)
Fiebre	10 (40%)	3 (30%)	1 (40%)	1 (100%)
Infecciones Piel y tejido	3 (12%)	2 (20%)	0 (0%)	0 (0%)
Traumas	5 (20%)	1 (10%)	0 (0%)	0 (0%)
Otros	4 (16%)	1 (10%)	1 (6.7%)	0 (0%)
Totales	25 (100%)	10 (100%)	15 (100%)	16 (100%)

Fuente: directa

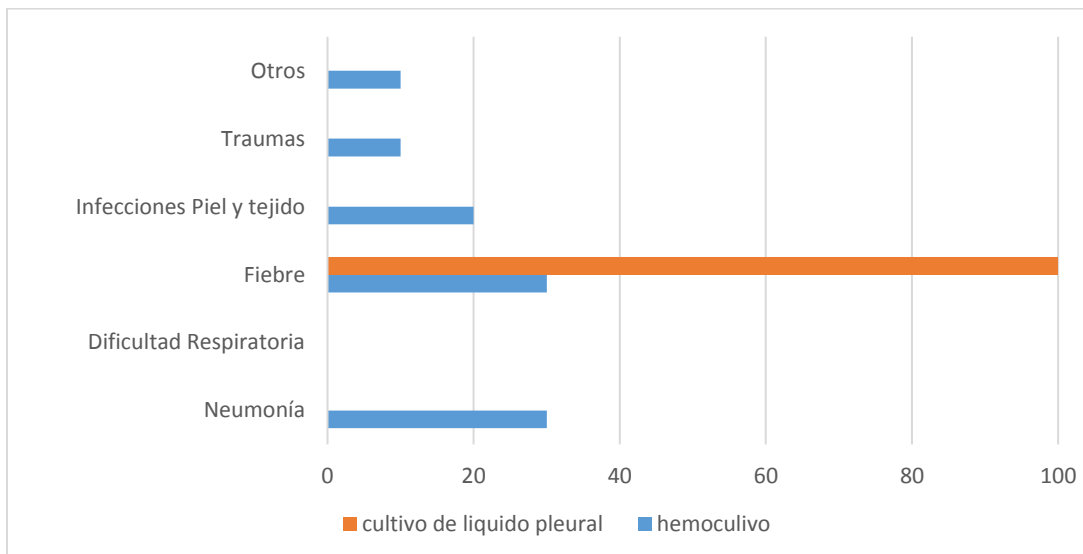
En la tabla 6 se puede observar que en los pacientes con hemocultivo positivo a *Staphylococcus aureus* en 40 por ciento llegaron manifestando fiebre mientras que en los pacientes con cultivo de líquido pleural positivos para *Staphylococcus aureus* en un 60 por ciento representando la mayoría se presentaron con neumonía.

Grafico 9. Distribución de patología manifestada a la llegada del paciente con hemocultivo y cultivo de líquido pleural positivo para Staphylococcus aureus MRSA al Hospital Robert Reíd Cabral periodo marzo – septiembre 2017



Fuente: tabla 6

Grafico 9. Distribución de patología manifestada a la llegada del paciente con hemocultivo y cultivo de líquido pleural positivo para Staphylococcus aureus sensible a meticilina al Hospital Robert Reíd Cabral periodo marzo – septiembre 2017.



Fuente: tabla 6

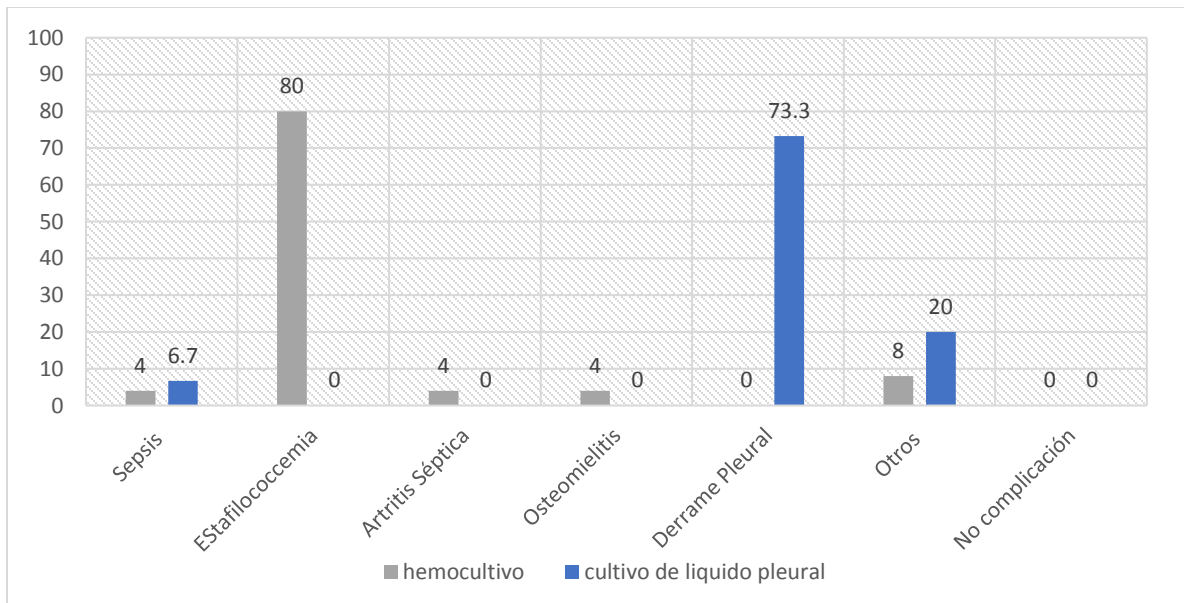
Tabla 7. Distribución de complicaciones manifestada en pacientes ingresados con hemocultivo y con cultivo de líquido pleural positivo para *Staphylococcus aureus* MRSA al Hospital Robert Reid Cabral periodo marzo – septiembre 2017.

Complicaciones	Hemocultivo		Cultivo de líquido pleural	
	S. aureus MRSA	S. aureus sensible	S. Aureus MRSA	S. aureus sensible
Sepsis	1 (4%)	3 (30%)	1 (6.7%)	0 (0%)
Estafilococcemia	20 (80%)	2 (20%)	0 (0%)	0 (0%)
Artritis Séptica	1 (4%)	1 (10%)	0 (0%)	0 (0%)
Osteomielitis	1 (4%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Derrame Pleural	0 (0%)	0 (0%)	11 (73.3%)	1 (10%)
Otros	2 (8%)	3 (30%)	3 (20%)	0 (0%)
No complicación	0 (0%)	1 (10%)	0 (0%)	0 (0%)
Totales	25 (100%)	10 (100%)	15 (100%)	1 (100%)

Fuente: directa

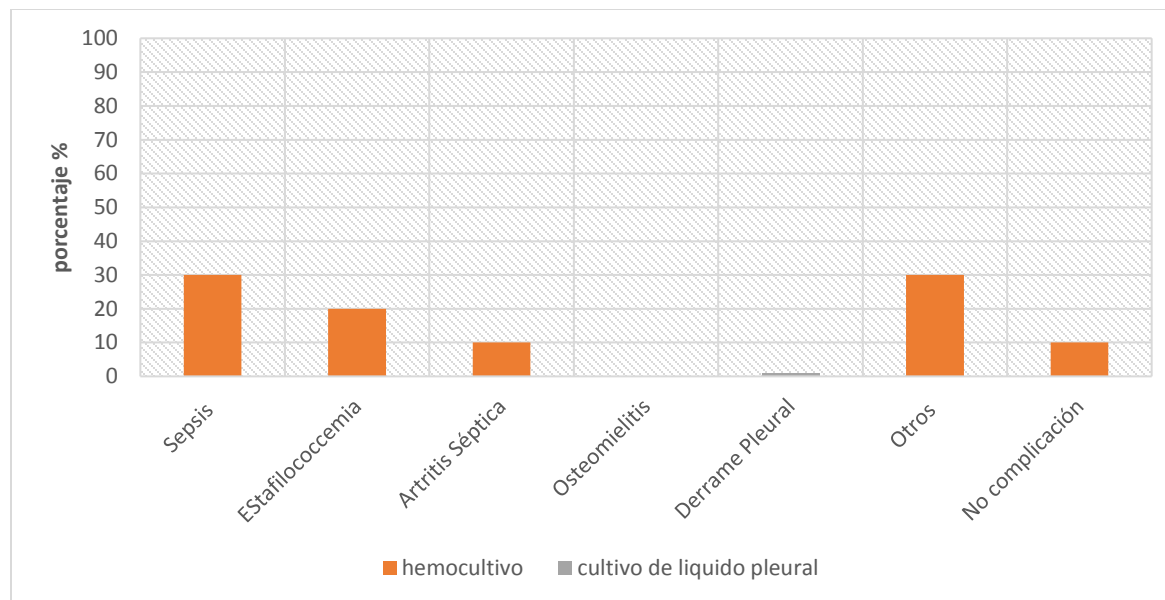
En la tabla 7 se puede observar que en los pacientes con hemocultivo positivo a *Staphylococcus aureus* MRSA en un 80 por ciento presentaron estafilococcemia como mayor complicación mientras que en los pacientes con cultivo de líquido pleural positivos para *Staphylococcus aureus* MRSA en un 73.3 por ciento representando la mayoría se presentaron con derrame pleural.

Grafico 10. Distribución de complicaciones manifestada en pacientes ingresados con hemocultivo y con cultivo de líquido pleural positivo para *Staphylococcus aureus* MRSA al Hospital Robert Reid Cabral periodo marzo – septiembre 2017.



Fuente: tabla 7

Grafico 11. Distribución de complicaciones manifestada en pacientes ingresados con hemocultivo y con cultivo de líquido pleural positivo para Staphylococcus aureus sensibles a meticilina al Hospital Robert Reid Cabral periodo marzo – septiembre 2017.



Fuente: tabla 7

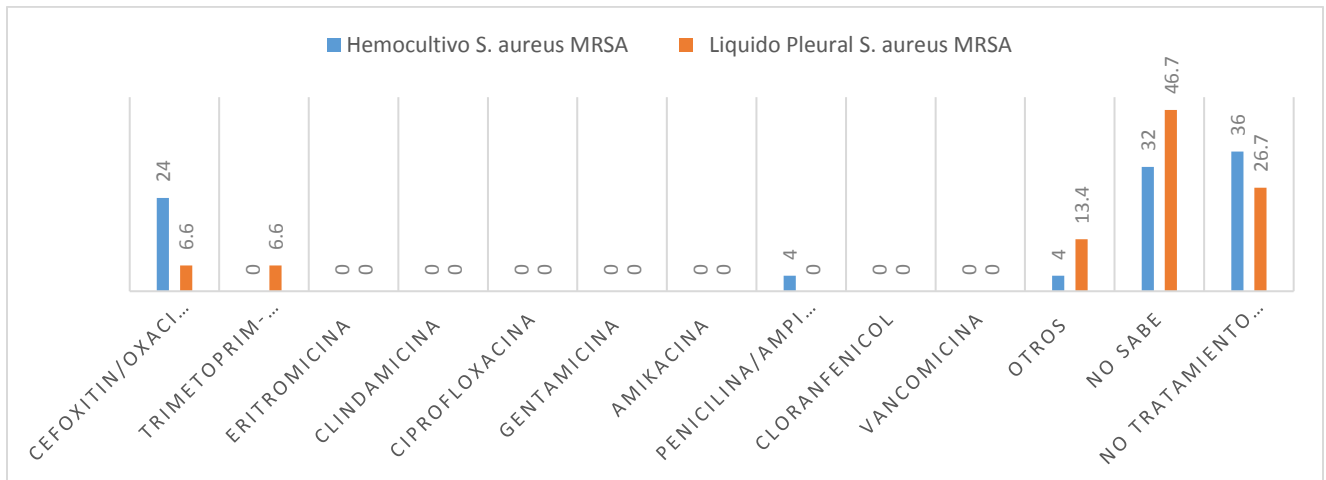
Tabla 8. Distribución de pacientes ingresados en el Hospital Robert Reid Cabral en el periodo marzo –septiembre 2017 que obtuvieron tratamientos previos a la realización de hemocultivo y cultivo de líquido pleural positivo para Staphylococcus aureus MRSA.

Tratamientos previos	Hemocultivo		Liquido Pleural	
	S. aureus MRSA	S. aureus sensible	S. aureus MRSA	S. aureus sensible
Cefoxitin	6 (24%)	1 (10%)	1 (6.6%)	0 (0%)
Trimetoprim-sulfametoxazol	0 (0%)	0 (0%)	1 (6.6%)	0 (0%)
Eritromicina	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Clindamicina	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Ciprofloxacina	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Gentamicina	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Amikacina	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Penicilina/Ampicilina	1 (4%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (10%)
Cloranfenicol	0 (0%)	1 (10%)	0 (0%)	0 (0%)
Vancomicina	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Otros	1 (4%)	0 (0%)	2 (13.4%)	0 (0%)
No sabe	8 (32%)	5 (50%)	7 (46.7%)	0 (0%)

No tratamiento previo	9 (36%)	3 (30%)	4 (26.7)	0 (0%)
Totales	25 (100%)	10 (100%)	15 (100%)	1 100

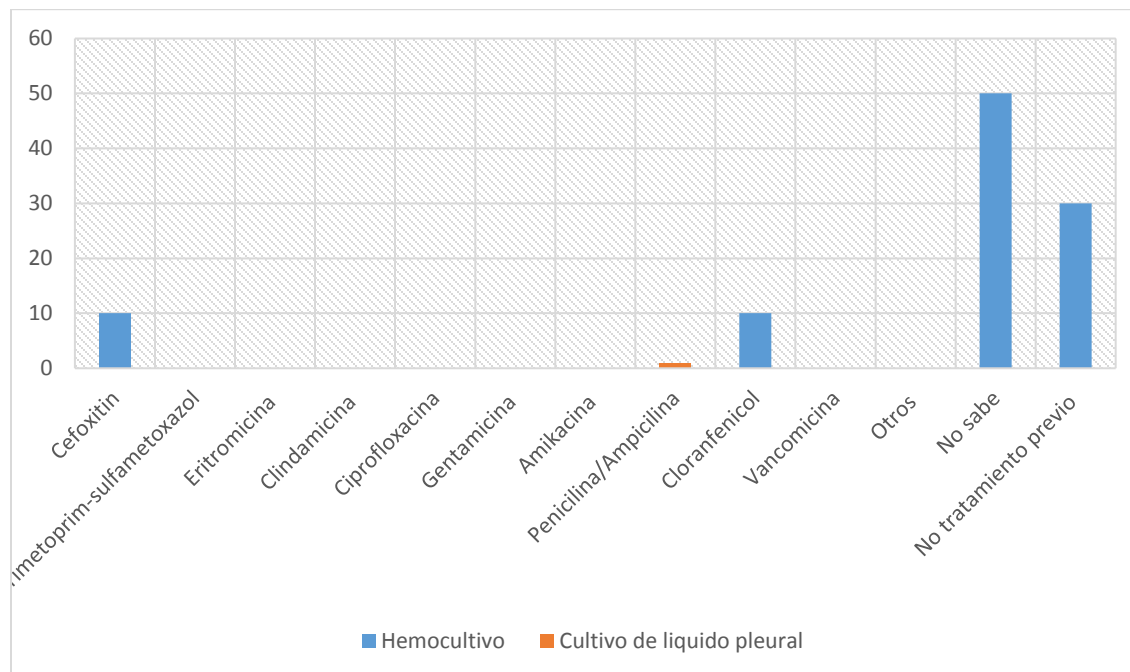
En la tabla 8 se puede observar que en los pacientes con hemocultivo positivo a *Staphylococcus aureus* MRSA en un 36 por ciento no tuvieron un tratamiento previo pero sin embargo un 24 por ciento utilizaron Cefoxitin, mientras que en los pacientes con cultivo de líquido pleural positivos para *Staphylococcus aureus* MRSA en un 46.7 por ciento representando la mayoría no sabían que tratamiento previo habían utilizado y en un 13.4 por ciento utilizaron otro tipo de tratamiento.

Grafico 9. Distribución de pacientes ingresados en el Hospital Robert Reid Cabral en el periodo marzo – septiembre 2017 que obtuvieron tratamientos previos a la realización de hemocultivo y cultivo de líquido pleural positivo para *Staphylococcus aureus* MRSA.



Fuente: tabla 8

Grafico 10. Distribución de pacientes ingresados en el Hospital Robert Reid Cabral en el periodo marzo – septiembre 2017 que obtuvieron tratamientos previos a la realización de hemocultivo y cultivo de líquido pleural positivo para *Staphylococcus aureus* sensibles a meticilina.



Fuente: tabla 8

Tabla 9. Distribución de la estadía de pacientes ingresados en el Hospital Robert Reid Cabral en el periodo marzo – septiembre 2017 con hemocultivo positivo para *Staphylococcus aureus* MRSA y *Staphylococcus aureus* sensible a meticilina.

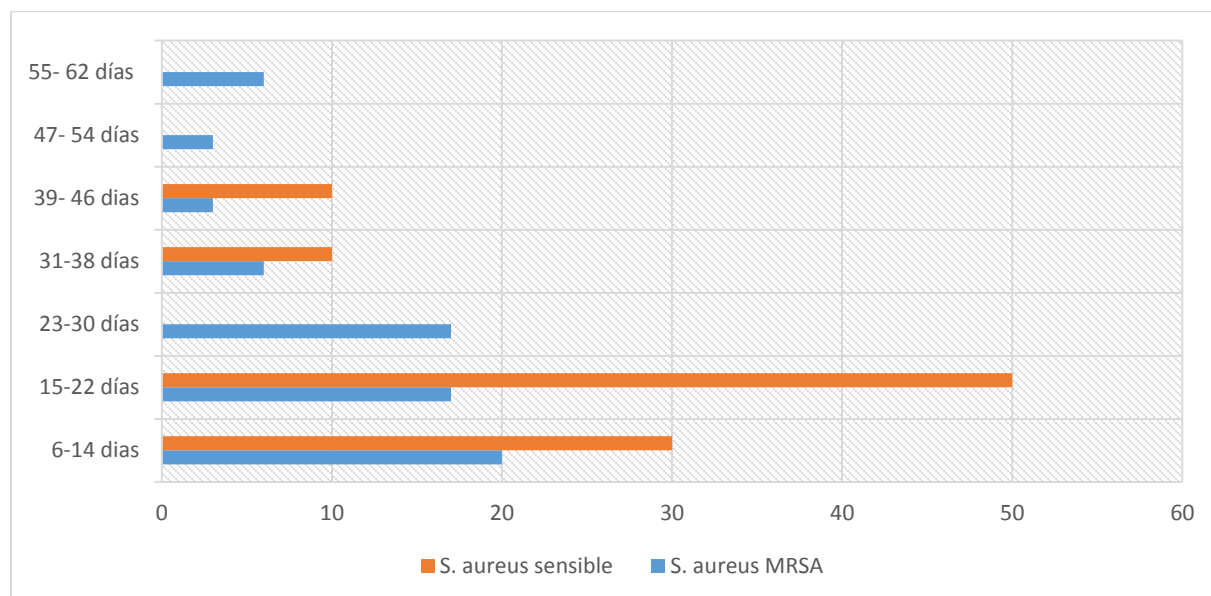
Clases	S. aureus MRSA Cantidad (%)	S. aureus sensible Cantidad (%)
6-14 días	7 (20%)	3 (30%)
15-22 días	6 (17%)	5 (50%)
23-30 días	6 (17%)	0 (0%)
31-38 días	2 (6%)	1 (10%)
39- 46 días	1 (3%)	1 (10%)
47- 54 días	1 (3%)	0 (0%)
55- 62 días	2 (6%)	0 (0%)
Totales	25 (72%)	10 (100%)

Fuente directa

En la tabla 9 se puede observar que en los pacientes con hemocultivo positivo a *Staphylococcus aureus* MRSA en un 20.0 por ciento estuvieron ingresados entre 6-14

días y un 50.0 por ciento de los pacientes que fueron positivos a *Staphylococcus aureus* sensible a meticilina tenían una estadía de 15-22 días.

Grafico 11. Distribución de la estadía de pacientes ingresados en el Hospital Robert Reid Cabral en el periodo marzo – septiembre 2017 con hemocultivo positivo para *Staphylococcus aureus* MRSA y *Staphylococcus aureus* sensible a meticilina.



Fuente: tabla 9

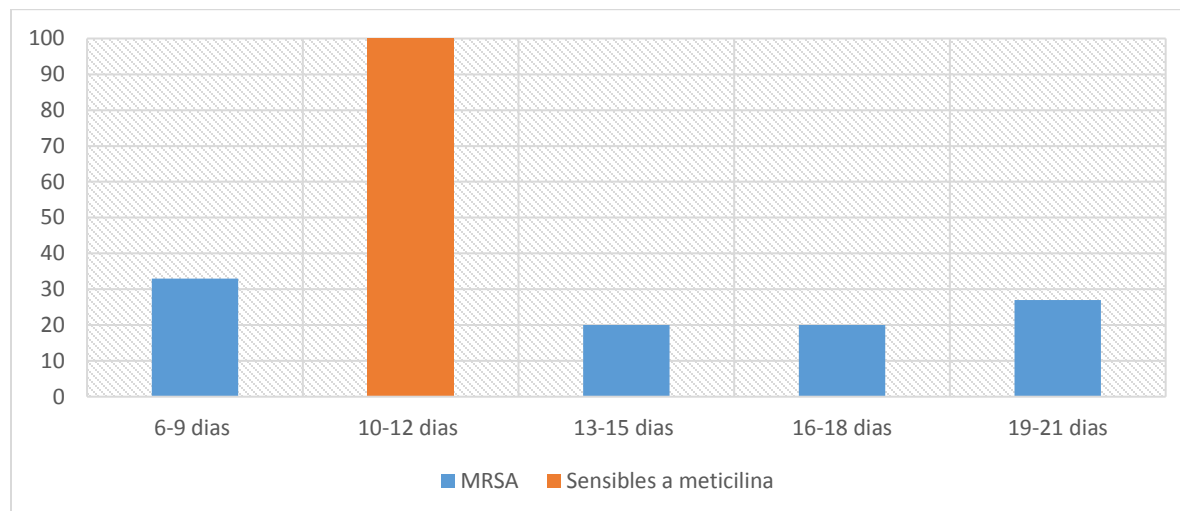
Tabla 10. Distribución de la estadía de pacientes ingresados en el Hospital Robert Reid Cabral en el periodo marzo –septiembre 2017 con cultivo de líquido pleural positivo para *Staphylococcus aureus* MRSA y *Staphylococcus aureus* sensible a meticilina.

Días de ingreso	S. aureus MRSA	S. aureus sensible a meticilina
6-9	5 (33%)	0 (0%)
10-12	0 (0%)	1 (100%)
13-15	3 (20%)	0 (0%)
16-18	3 (20%)	0 (0%)
19-21	4 (27%)	0 (0%)
Total	15 (100%)	1(100%)

Fuente: directa

En la tabla 10 se puede observar que en los pacientes con cultivo de líquido pleural positivo a *Staphylococcus aureus* MRSA en un 33.0 por ciento estuvieron ingresados entre 6-9 días y un 100.0 por ciento de los pacientes que fueron positivos a *Staphylococcus aureus* sensible a meticilina tenían una estadía de 10-12 días.

Grafico 12. Distribución de la estadía de pacientes ingresados en el Hospital Robert Reíd Cabral en el periodo marzo –septiembre 2017 con cultivo de líquido pleural positivo para *Staphylococcus aureus* MRSA y *Staphylococcus aureus* sensible a meticilina.



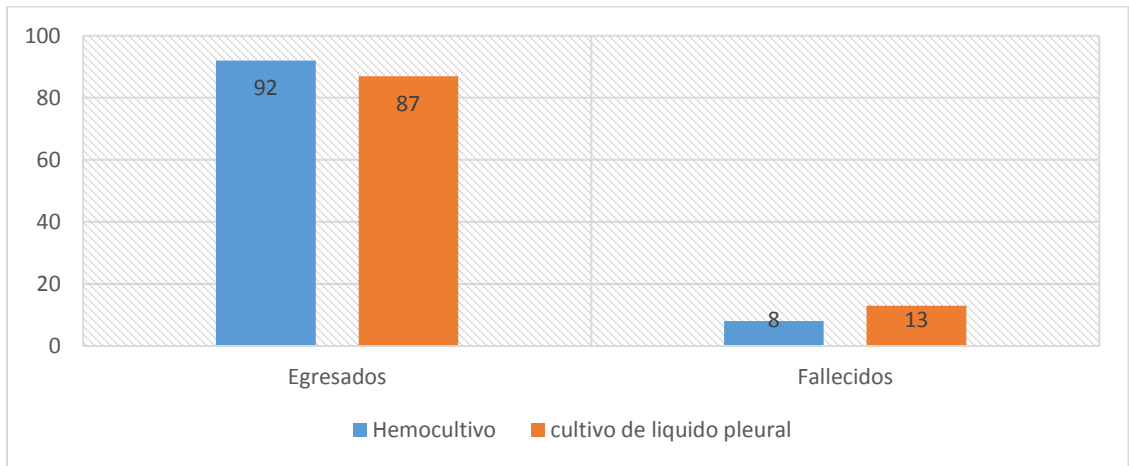
Fuente: tabla 10

Tabla 11. Evolución de pacientes ingresados en el Hospital Robert Reíd Cabral en el periodo marzo – septiembre 2017 con resultados de hemocultivos y cultivos de líquido pleural positivos a *Staphylococcus aureus* MRSA y *Staphylococcus aureus* sensible a meticilina.

Evolución	Hemocultivo		Líquido pleural	
	Cantidad (%) MRSA	Cantidad (%) Sensible a meticilina	Cantidad (%) MRSA	Cantidad (%) Sensible a meticilina
Egresados	23 (92%)	9 (90%)	13 (87%)	1 (100%)
Fallecidos	2 (8%)	1 (10%)	2 (13%)	0
Totales	25 (100%)	10 (100%)	15 (100%)	1 (100%)

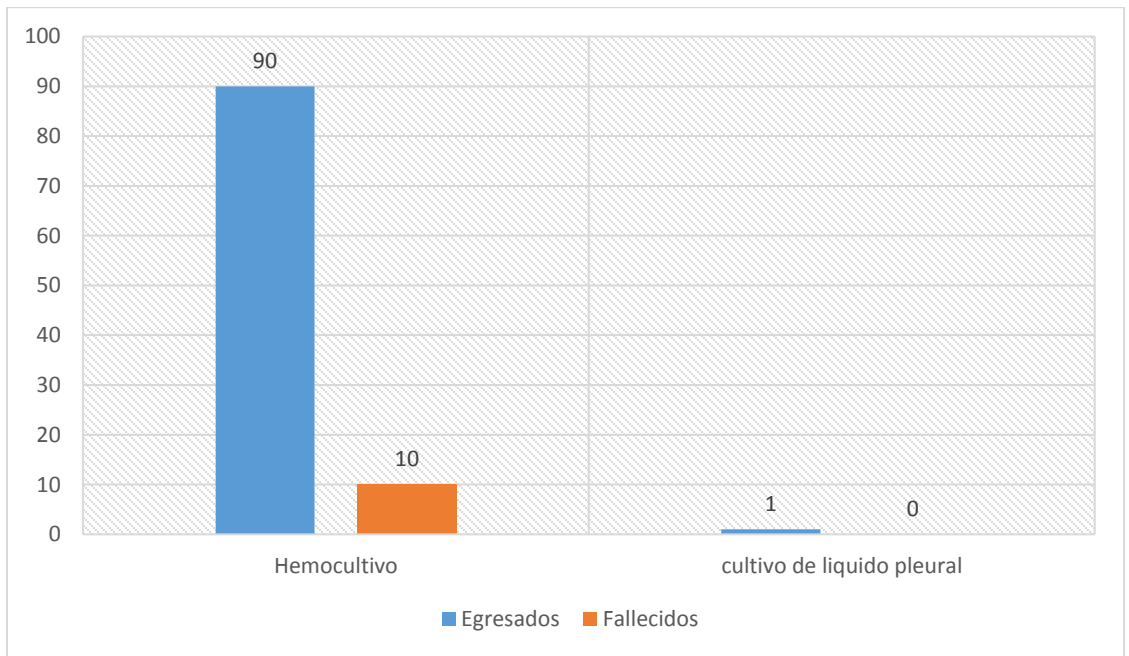
En los datos arrojados por la tabla 11 se aprecia que en los pacientes con hemocultivo positivo a *Staphylococcus aureus* MRSA en un 92.0 por ciento fueron egresados satisfactoriamente pero sin embargo un 90.0 por ciento de los hemocultivos positivos a *Staphylococcus aureus* Sensible a meticilina también fueron egresados, mientras que en los pacientes con cultivo de líquido pleural positivos para *Staphylococcus aureus* MRSA en un 87.0 por ciento representando la mayoría fueron egresados y un 13.0 por ciento falleció.

Grafico 13. Evolución de pacientes ingresados en el Hospital Robert Reíd Cabral en el periodo marzo – septiembre 2017 con resultados de hemocultivos y cultivos de líquido pleural positivos a *Staphylococcus aureus* MRSA.



Fuente: tabla 11

Grafico 14. Evolución de pacientes ingresados en el Hospital Robert Reíd Cabral en el periodo marzo – septiembre 2017 con resultados de hemocultivos y cultivos de líquido pleural positivos a *Staphylococcus aureus* sensible a meticilina.



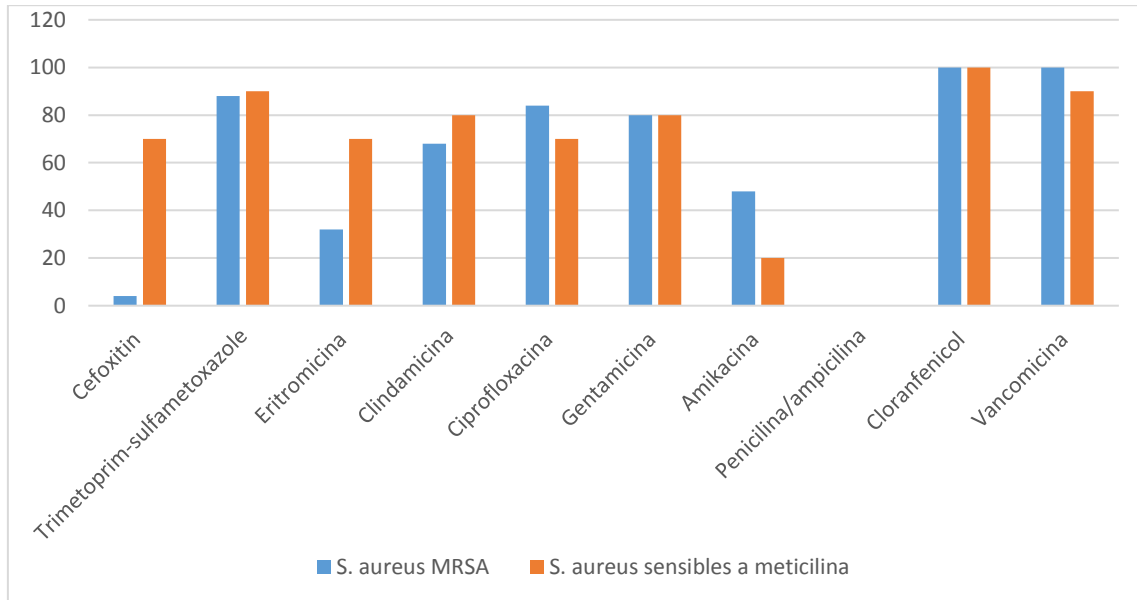
Fuente: tabla 11

Tabla 12. Distribución de espectro de sensibilidad, resistencia y el espectro antibiótico intermedio de *Staphylococcus aureus* MRSA y *S. aureus* no MRSA en hemocultivos positivos al igual de aquellos que no fueron realizados en el Hospital Robert Reid Cabral en el periodo marzo – septiembre 2017.

	Porcentaje de sensibilidad en hemocultivo en pacientes positivos <i>S. aureus</i> MRSA	Porcentaje de sensibilidad en hemocultivo en pacientes positivos <i>S. aureus</i> sensibles a meticilina	Porcentaje de resistencia en hemocultivo en pacientes positivos <i>S. aureus</i> MRSA	Porcentaje de resistencia en hemocultivo en pacientes positivos <i>S. aureus</i> sensibles a meticilina	Porcentaje de pacientes con espectro intermedio en hemocultivo	Espectros no realizados en hemocultivo
Cefoxitin	1 (4%)	7 (70%)	24 96(%)	3 (30%)	0 (0%)	0 (0%)
Trimetoprim-sulfametoxazole	22 (88%)	9 (90%)	1 (4%)	1 (10%)	0 (0%)	2 (5.8%)
Eritromicina	8 (32%)	7 (70%)	12 (48%)	3 (30%)	2 (8%)	2 (8%)
Clindamicina	17 (68%)	8 (80%)	8 (32%)	1 (10%)	0 (0%)	1 (10%)
Ciprofloxacina	21 (84%)	7 (70%)	4 (16%)	3 (30%)	0 (0%)	0 (0%)
Gentamicina	20 (80%)	8 (80%)	2 (8%)	1 (10%)	0 (0%)	4 (11.4%)
Amikacina	12 (48%)	2 (20%)	0 (0%)	2 (20%)	0 (0%)	6 (17.1%)
Penicilina/ampicilina	0 (0%)	0 (0%)	25 (100%)	8 (80%)	0 (0%)	2 (5.8%)
Cloranfenicol	25 (100%)	10 (100%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Vancomicina	25(100%)	9 (90%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (2.9%)
Total de Pacientes	25 (100%)	10 (100%)	25 (100%)	10 (100%)	35 (100%)	35 (100%)

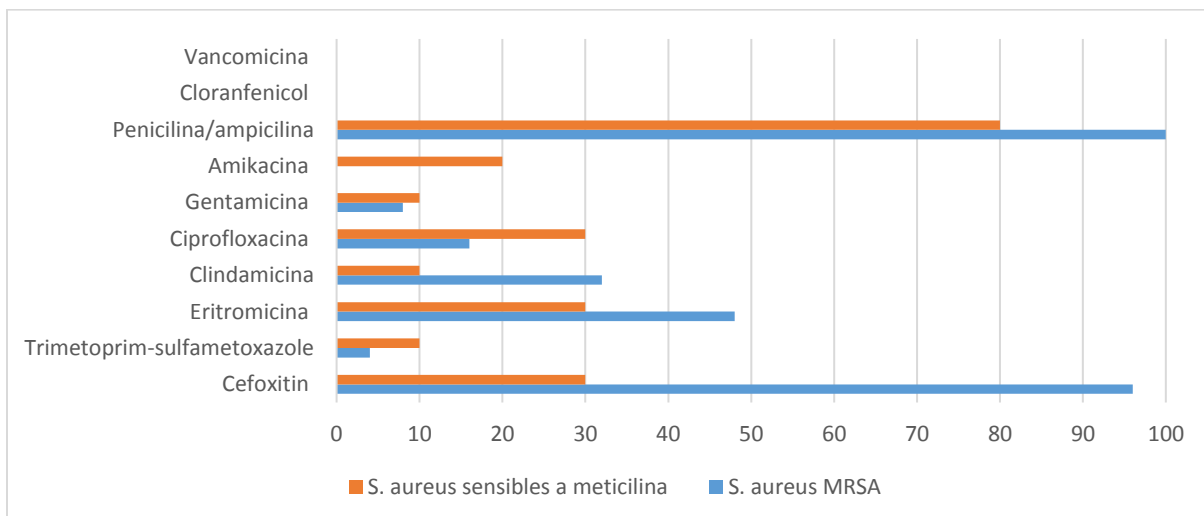
Fuente directa

Grafico 15. Distribución de espectro de sensibilidad antibiótica de *Staphylococcus aureus* MRSA y *S. aureus* sensibles a meticilina en hemocultivos positivos en pacientes ingresados en el Hospital Robert Reíd Cabral en el periodo marzo – septiembre 2017.



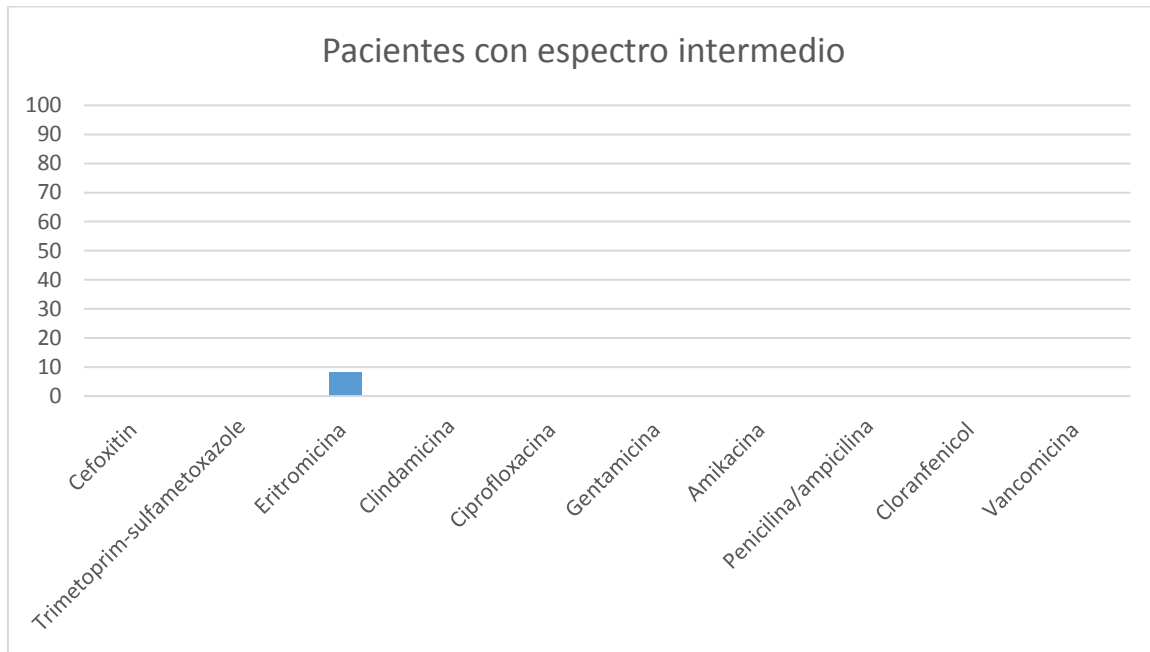
Fuente: tabla 12

Grafico 16. Distribución de espectro de resistencia antibiótica de *Staphylococcus aureus* MRSA y *S. aureus* sensibles a meticilina en hemocultivos positivos en pacientes ingresados en el Hospital Robert Reíd Cabral en el periodo marzo – septiembre 2017.



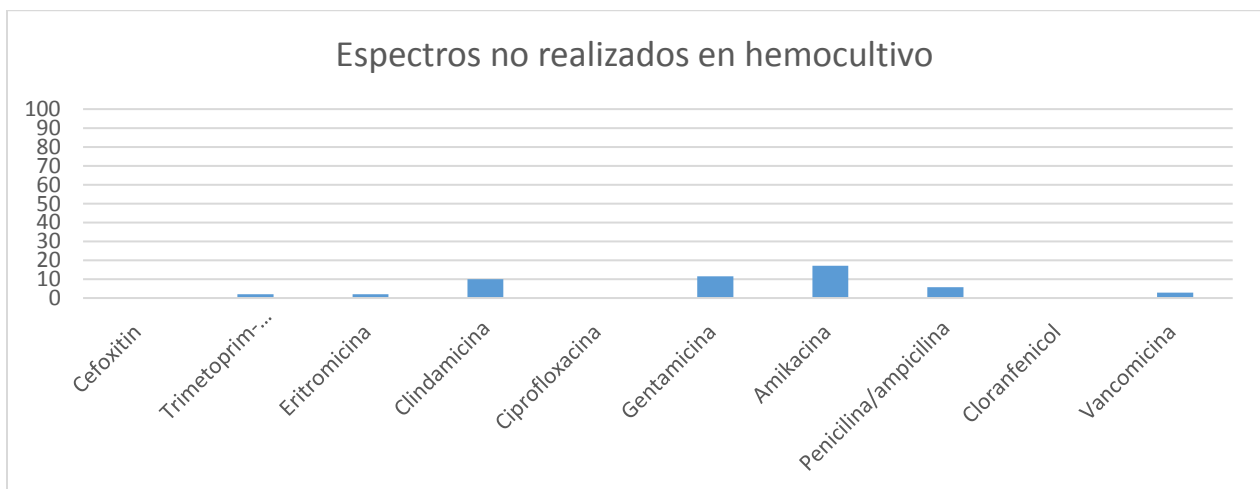
Fuente: tabla 12

Grafico 17. Distribución de pacientes con espectro intermedio en de cultivos de Sangre en pacientes ingresados en el Hospital Robert Reíd Cabral en el periodo marzo – septiembre 2017.



Fuente: tabla 12

Grafico 18. Distribución de pacientes con espectro no realizado en pacientes ingresados en el Hospital Robert Reíd Cabral en el periodo marzo – septiembre 2017.



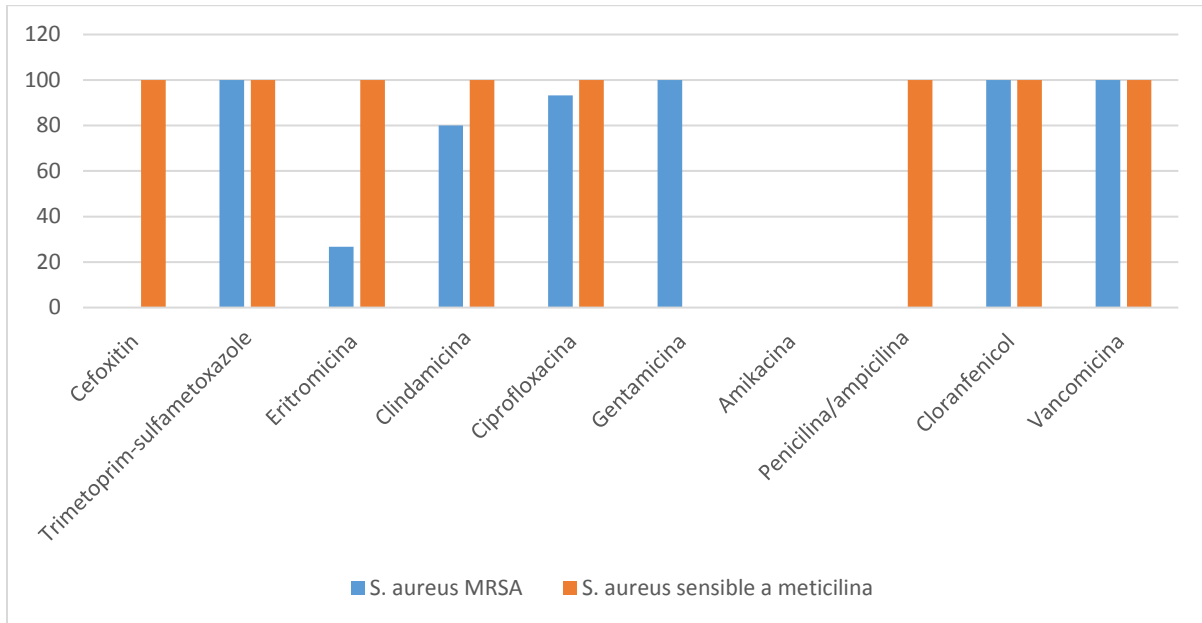
fuentes: tabla 12

Tabla 13. Distribución de espectro de sensibilidad, resistencia y el espectro antibiótico intermedio de *Staphylococcus aureus* MRSA y *S. aureus* sensibles a meticilina en cultivo de líquido pleural positivos al igual de aquellos que no fueron realizados en pacientes ingresados en el Hospital Robert Reíd Cabral en el periodo marzo – septiembre 2017.

	Porcentaje de sensibilidad en liquido pleural en pacientes positivos <i>S. aureus</i> MRSA	Porcentaje de sensibilidad en liquido pleural en pacientes positivos <i>S. aureus</i> sensible a meticilina	Porcentaje de resistencia en liquido pleural en pacientes positivos <i>S. aureus</i> MRSA	Porcentaje de resistencia en liquido pleural en pacientes positivos <i>S. aureus</i> sensible a meticilina	Porcentaje de pacientes con espectro intermedio liquido pleural	Espectros no realizados liquido pleural
Cefoxitin	0/ (0%)	1/ (100%)	15/ (100%)	0/ (0%)	0/ (0%)	0/ (0%)
Trimetoprim-sulfametoxazole	15/ (100%)	1/ (100%)	0/ (0%)	0/ (0%)	0/ (0%)	0/(0%)
Eritromicina	4/ (26.7%)	1/ (100%)	9/ (60%)	0/ (0%)	1/(6.7%)	1/ (6.7%)
Clindamicina	12/ (80%)	1/ (100%)	3/ (20%)	0/ (0%)	0/ (0%)	0/ (0%)
Ciprofloxacina	14/ (93.3%)	1/ 100(%)	1/ (6.7%)	0/ (0%)	0/ (0%)	0/ (0%)
Gentamicina	15/ (100%)	1/ (100%)	0/ (0%)	0/ (0%)	0/ (0%)	0/ (0%)
Amikacina	0/ (0%)	0/ (0%)	0/ (0%)	0/ (0%)	0/ (0%)	16 (100%)
Penicilina/ampicilina	0/ (0%)	0/ (0%)	15/ (100%)	1/ (100%)	0/ (0%)	0/(0%)
Cloranfenicol	15/ (100%)	1/ (100%)	0/(0%)	0 / (0%)	0/ (0%)	0/ (0%)
Vancomicina	15/(100%)	1/ (100%)	0/(0%)	0/ (0%)	0/ (0%)	0/(0%)
Total de Pacientes	15/ (100%)	1/ (100%)	15/ (100%)	1/ (100%)	16/(100%)	16/(100%)

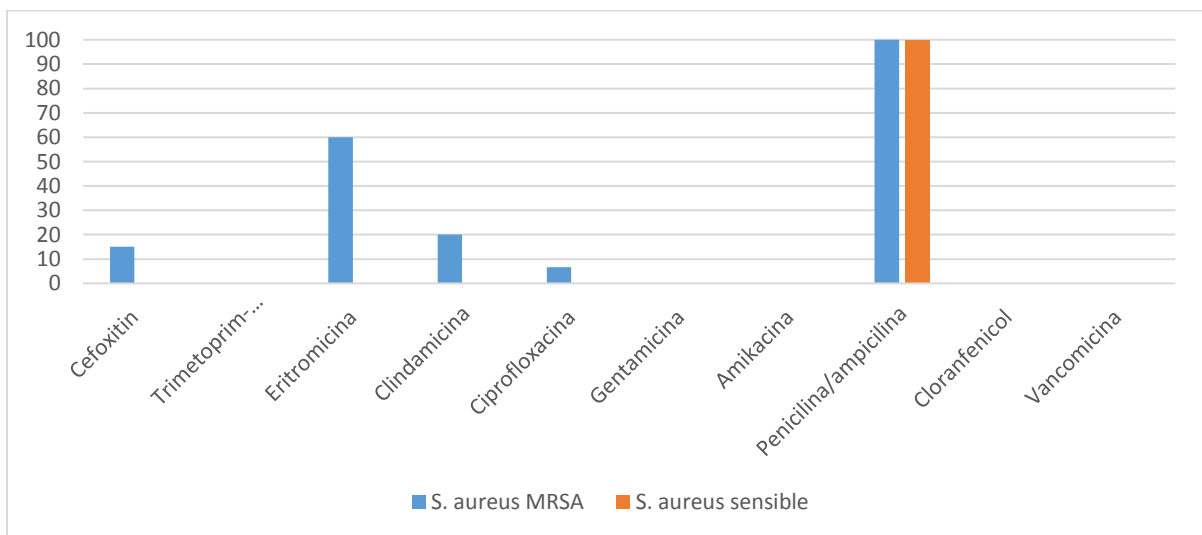
Fuente: directa

Grafico 19. Distribución de espectro de sensibilidad antibiótica de *Staphylococcus aureus* MRSA y *S. aureus* sensibles a meticilina en cultivos positivos de líquido pleural ingresados en el Hospital Robert Reíd Cabral en el periodo marzo – septiembre 2017.



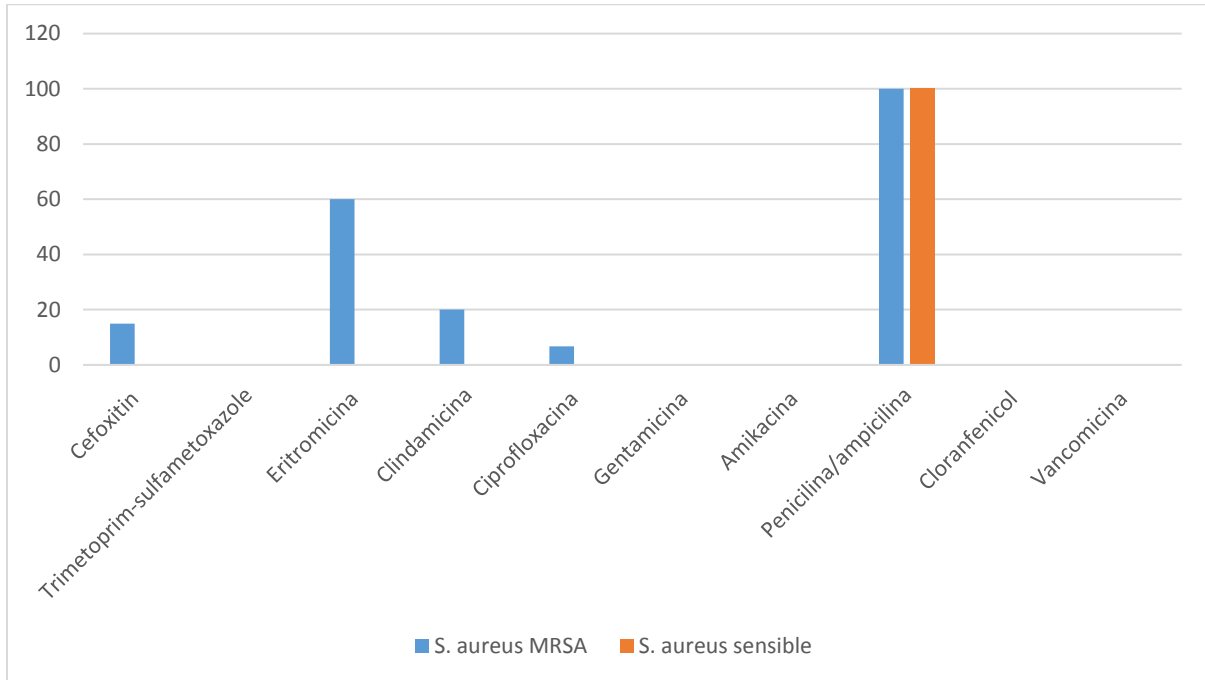
Fuente: tabla 13

Grafico 20. Distribución de espectro de resistencia antibiótica de *Staphylococcus aureus* MRSA y *S. aureus* sensibles a meticilina en cultivos positivos de líquido pleural ingresados en el Hospital Robert Reíd Cabral en el periodo marzo – septiembre 2017.



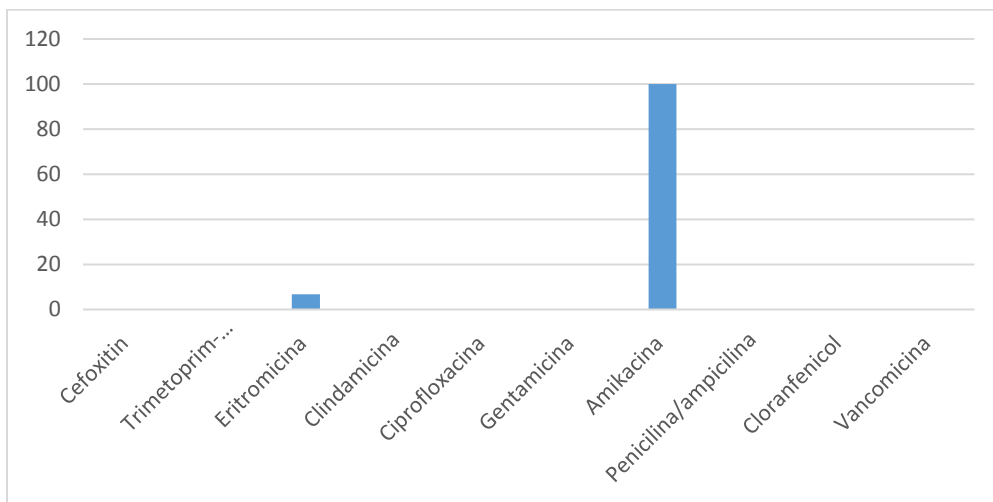
Fuente: tabla 13

Grafico 21. Distribución de pacientes con espectro intermedio en de cultivos de líquido pleural ingresados en el Hospital Robert Reíd Cabral en el periodo marzo – septiembre 2017.



Fuente: tabla 13

Grafico 22. Distribución de pacientes sin espectro antibiótico realizado ingresados en el Hospital Robert Reíd Cabral en el periodo marzo – septiembre 2017.



Fuente: tabla 13

10. Discusión.

Una vez obtenidos los resultados, procedemos a realizar las comparaciones de estudios de *Staphylococcus aureus* resistente a la Meticilina (MRSA) en cultivos de sangre y cultivo de líquido pleural.

Se presentó un predominio del sexo masculino con hemocultivo positivo a *Staphylococcus aureus* para un 66.0 por ciento; semejándose a un estudio realizado por Mónica Gil D de M., *et al*, en el Hospital Clínico Regional de Valdivia, Chile, en el año 2010, predominó el masculino siendo positivos a *Staphylococcus* con un 65.8 por ciento resultado que coincide con una investigación realizada por Rivas A. G., *et al*, en un hospital de tercer nivel de San Luis Potosí, México. Al igual que en este estudio de determino que el *S. aureus* predominó en un 62.5 en el sexo masculino.

Según la edad de los pacientes, un 55.0 por ciento Hemocultivo *S. aureus* con edad de 0-2 años; en un estudio realizado por Lorena Marlene Pincay Cedeño, en el Hospital de Niños Dr. Roberto Gilbert Elizalde, Ecuador, en el año 2014, los pacientes tenían menos de 1 año con un 33.7 por ciento; en otro estudio realizado por Galecio Villegas J. M., en el Hospital Dr. Roberto Gilbert Elizalde, Ecuador, en el año 2017, pertenecían al grupo de edad de 1-4 años con un 39.0 por ciento. Según plantea el libro "Textbook of pediatric infectious diseases" por Parthasarathy A. y Agrawal R., el 61% de los casos diagnosticados de *S. aureus* proviene de los pacientes menores de 1 año.

De los pacientes con hemocultivo positivo para *Staphylococcus aureus*, el 37.1 por ciento de los pacientes presentaron como patología fiebre; en un estudio realizado por Laura Orjuela Mateus, en la Universidad Colegio Mayor de Nuestra Señora del Rosario, Colombia, en el año 2016, resultaron con fiebre un 48.4 por ciento con Hemocultivo positivo para *Staphylococcus aureus*.

Según los tratamientos previos a la realización de hemocultivo positivo para *Staphylococcus aureus* MRSA, en el hemocultivo un 24.0 por ciento se les administró cefoxitin; en comparación a un estudio realizado por Johanna Melissa Galecio Villegas, en el Hospital Dr. Roberto Gilbert Elizalde, Ecuador, en el año 2017, resultaron Hemocultivo positivo para *staphylococcus aureus* se les administró amoxicilina y dicloxacilina a un 24.0 por ciento.

Según la estadía de los pacientes con Hemocultivo positivo para *S. aureus* un 31.0 por ciento duraban de 15-22 días; en un estudio realizado por Johanna Melissa Galecio Villegas, en el Hospital Dr. Roberto Gilbert Elizalde, Ecuador, en el año 2017, los positivos para *Staphylococcus* permanecían más de 10 días con un 53.9 por ciento.

De los pacientes con Hemocultivo positivos a *staphylococcus aureus* un 91.0 por ciento

fueron egresados; en un estudio realizado por Lorena Marlene Pincay Cedeño, en el Hospital de Niños Dr. Roberto Gilbert Elizalde, Ecuador, en el año 2014, un 92.8 por ciento fueron egresados siendo positivos a staphylococcus aureus.

El 100.0 por ciento se les aplicó penicilina/ampicilina de resistencia en Hemocultivo positivo S. aureus MRSA; en un estudio realizado por Rafael Darío Marín Castellanos, en el Hospital Universitario De Caribe, Colombia, en el año 2010, es resistente a la penicilina con un 91.1 por ciento resultando con Hemocultivo positivo a S. aureus.

11. Conclusiones y recomendaciones

Teniendo en cuenta que el objetivo principal era la determinación del porcentaje de resistencia y sensibilidad a la meticilina (oxacilina) del *Staphylococcus aureus* tanto en cultivo de sangre como en cultivo de líquido pleural pudimos notar que los datos por parte de los hemocultivos se podía encontrar con mayor frecuencia el *Staphylococcus aureus* MRSA en comparación con el sensible a ella, sin embargo, entre todas las muestras realizadas y positivas de cultivo de líquido pleural predominó con un alto porcentaje el *Staphylococcus aureus* MRSA lo que nos lleva a poner mayor atención a este patógeno cuando tenemos presencia de un paciente presentando derrame pleural.

Con respecto a la evaluación de las características sociodemográficas de los pacientes que fueron ingresados en este periodo al hospital, pudimos apreciar que en todas las poblaciones provenían en mayor frecuencia de la zona urbana, lo que se relaciona a que podrían tener mayor facilidad de acceso a atención médica a tiempo y mejor evolución de la enfermedad. Evaluando la edad como factor, la población más afectada fue entre 0-2 años de edad.

Teniendo en cuenta que la mayoría de los pacientes a los que se les realizó cultivo de sangre se presentaron a la llegada manifestando fiebre, siendo este un signo muy ambiguo para diagnóstico temprano de bacteriemia, sin embargo, resulta productivo el realizar hemocultivo a todo paciente que se presente con fiebre e origen no identificado, acción que podría resultar beneficiosa a la hora de un diagnóstico temprano para su mejor manejo.

Por otra parte, en los de pacientes con cultivos de líquido pleural que presentaron crecimiento de microorganismos se pudo apreciar que el patógeno con mayor predominio fue el *Staphylococcus aureus* MRSA, lo que en estudios anteriores se pueden observar que en otros países es causado frecuentemente por Neumococo, razón por la cual surgió estudiar el espectro de resistencia antibiótica y se apreció que en su mayoría el *S. aureus* MRSA es sensible a la Vancomicina por lo que sería de provecho su utilización como pauta empírica inicial en pacientes con derrame paraneumónico.

En cuanto a las complicaciones presentadas por ambos grupos de pacientes era de esperarse que como complicación más frecuente en los pacientes con cultivos de sangre positivos para *S. aureus* MRSA realizados haya sido de sepsis y estafilococcemia y en la población con cultivo de líquido pleural realizado y positivo para *S. aureus* MRSA fue derrame pleural.

Con relación a la duración era más usual que duraran hospitalizados entre 15-22 días tanto *S. aureus* sensible como resistentes., con respecto a la evolución gran proporción eran egresados satisfactorios.

Un dato a tomar en consideración es que muchos de los pacientes no tenían conocimiento de que tratamiento había recibido el paciente a la llegada al centro. Por lo que promover que los cuidadores de los pacientes presten atención a los medicamentos que reciben y si completan el esquema de tratamiento sería de ayuda para investigaciones futuras ya que aportaría a conocer el por qué surgen patógenos con tan alta tasa de resistencia antibiótica.

12. Referencias

1. Velázquez-Meza M.E. . Surgimiento y diseminación de *Staphylococcus aureus* meticilinorresistente. *Salud pública Méx* [revista de Internet]. 2005; 47(5): 381-387. Disponible en: <http://www.scielo.org.mx>.
2. Appelbaum Peter C. *Microbiology of Antibiotic Resistance in Staphylococcus aureus*. Infectious Diseases Society of America. 2007. [diciembre 2016]; S165-S170. Disponible en: http://cid.oxfordjournals.org/content/45/Supplement_3/S165.full .
3. Garcia Vazquez, E., Gomez, J., Canteras, M., Ruiz, J., Herrero, J. and Valdez, M. (2007). *Estudio comparativo de pacientes con bacteriemia por Staphylococcus aureus sensible a la meticilina frente a S. aureus resistente a la meticilina: epidemiología y factores pronósticos - ScienceDirect*. [Internet] Sciencedirect.com. Disponible en : <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0025775307726969> [citado 2 May 2017].
4. Casado-Verrier B., Gómez-Fernández C., Paño-Pardo J.R., Gómez-Gil R., Mingorance-Cruz J., Moreno-Alonso de Celada R., Herranz-Pinto P. (2011). *Prevalencia de infecciones de piel y tejidos blandos producidas por Staphylococcus aureus resistente a Meticilina Comunitario en Madrid* [internet] <http://www.elsevier.es/es-revista-enfermedades-infecciosas-microbiologia-clinica-28-articulo-prevalencia-infecciones-piel-tejidos-blandos-S0213005X11003752> [citado 4 mayo 2017].
5. Navarro-Navarro M, Bolado-Martínez E., Castellón-Campaña L. G., Moreno-Ibarra G. M., Escobar-López R. *Staphylococcus aureus RESISTENTE A METICILINA EN HOSPITALES DE HERMOSILLO, SONORA*. 2014. [fecha de consulta:15 diciembre 201]; Volumen XVI, (Número 2); pag. [3-7]. Disponible en:<http://biotecnia.unison.mx/index.php/biotecnia/article/view/35/31>.
6. Monzote López A, Toraño Peraza G., Díaz Novo L, Valdés-Dapena M. Incremento de las infecciones por *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina en un hospital pediátrico de Cuba. *Panorama Cuba y Salud* 2016. [revista en internet] 2016. [2016 Dic]. Vol. 11, (No. 1): pag 9- 15. Disponible en:<http://www.revpanorama.sld.cu/index.php/panorama/article/view/554/pdf7>.
7. De Vedia, L., Lista, N., Piovano, G., Akkauy, V., Rodríguez, A., Eusebio, M., Cisneros, J. and Prieto, R. (2017). *Staphylococcus aureus metilino resistente adquirido en la comunidad: una nueva amenaza*. [Internet] disponible: http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1852-236X2012000400001 [citado 2 May 2017].

8. Luciani, K., Nieto-Guevara, J., Sáez-Llorens, X., de Summan, O., Morales, D., Cisternas, O., Bolaños, R., Ramos, R. and Estripeaut, D. (2011). *Enfermedad por Staphylococcus aureus resistente a meticilina en Panamá*. [Internet] <http://www.analesdepediatria.org/es/>. Disponible en: <http://www.analesdepediatria.org/es/enfermedad-por-staphylococcus-aureus-resistente/articulo/S1695403311001068/> [citado 2 May 2017].
9. Tamariz, J., Agapito, J., Horna, G., Tapia, E., Vicente, W., Silva, M., Zerpa, R. and Guerra, H. (2013). *Staphylococcus aureus resistente a meticilina adquirido en la comunidad aislados en tres hospitales de Lima-Perú*. [Internet] Disponible en http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1018-130X2010000100002&lng=es&nrm=iso [Citado 2 May 2017].
10. Reynoso Ruiz M., Características clínicas y microbiológicas de las sepsis asociadas a la atención de la salud en la unidad de cuidados intensivos marzo – mayo 2016. Hospital Infantil Robert Reid Cabral.
11. Espinal E., Prevalencia de complicaciones cardíacas en pacientes con estafilocemia en el Hospital Infantil Dr. Robert Reid Cabral. Enero 2011- diciembre 2015.
12. Jiménez Quiceno J.N., Correa Ochoa M.M., *Staphylococcus aureus resistente a meticilina: bases moleculares de la resistencia, epidemiología y tipificación*. Iatreia [Internet]. 2009 June [cited 2017 May 19]; 22(2): 147-158. Disponible en: http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0121-07932009000200006&lng=en.
13. J. Ayliffe G.A. Recommendations for the Control of Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus (MRSA). World Health Organization. 1996. [diciembre 2016]. Disponible en <http://apps.who.int/medicinedocs/documents/s16211e/s16211e.pdf>.
14. Fariña Norma. Resistencia bacteriana: un problema de salud pública mundial de difícil solución. Mem. Inst. Investig. Cienc. Salud [Internet]. 2016 Apr [cited 2017 June 05]; 14(1): 04-05. Available from: http://scielo.iics.una.py/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1812-95282016000100001&lng=en. [http://dx.doi.org/10.18004/Mem.iics/1812-9528/2016.014\(01\)04-005](http://dx.doi.org/10.18004/Mem.iics/1812-9528/2016.014(01)04-005).
15. Noski. Laupland K.B., Church D.L., Mucenski M., et al. Population based study of the epidemiology and the risk factors for invasive Staphylococcus aureus infections. J Infect Dis. 2003; 187:1452-1459.
16. Noskin G., Rubin R.J., Schentag J.J., et al. The burden of Staphylococcus aureus infections on hospitals in the United States: an analysis of the 2000 and 2001 Nationwide Inpatient Sample Database. Arch Intern Med. 2005; 165:1756-1761.

17. OMS | El primer informe mundial de la OMS sobre la resistencia a los antibióticos pone de manifiesto una grave amenaza para la salud pública en todo el mundo [Internet]. Who.int. 2016 [cited 6 June 2017]. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/news/releases/2014/amr-report/es/>.
18. Zendejas M., G., Avalos F., Soto P. M. (2016). Microbiología general de *Staphylococcus aureus*: Generalidades, patogenicidad y métodos de identificación. *Revista Biomedica*. [27 Nov. 2016]. Vol. 25, No. 3, septiembre-diciembre de 2014. Disponible en: <http://www.revbiomed.uady.mx/pdf/rb142534.pdf> .
19. Ryan K., Ray C., Sherris J. (2011). Sherris, microbiología médica. 5th ed. México, D.F.: McGraw-Hill, p.322-326.
20. Jawetz E., Melnick J., Adelberg E., Brooks G. (2011). Microbiología médica [de] Jawetz, Melnick y Adelberg. 25th ed. México: McGraw-Hill Interamericana, p.185 -191.
21. Perez, G., Maritren, S., Reijtman, V., Romero, R., Mastroianni, A., Casimir, L. and Bologna, R. (2016). *Bacteriemia por Staphylococcus aureus adquirido en la comunidad en niños: estudio de cohorte 2010-2014*. [Internet] <http://www.scielo.org.ar/>. Disponible en: http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0325-00752016000600006 [Citado 2 May 2017].
22. Cervantes Garcia E., Garcia Gonzalez R., Salazar Schettino P. (2016). Características generales del *Staphylococcus aureus*. [en línea] *Revista Latinoamericana de patología clínica y medicina de laboratorio*. [27 Nov. 2016]. Disponible en: <http://www.mediagraphic.com/pdfs/patol/pt-2014/pt141e.pdf>.
23. Murray P., Rosenthal K., Pfaller M. (2014). Microbiología médica. 1st ed. Barcelona, España: Elsevier, p. 174 – 187.
24. Abarca G, Herrera ML. Betalactamasas: su importancia en la clínica y su detección en el laboratorio. [En línea] *Revista Médica del Hospital Nacional de Niños Dr Carlos Sáenz Herrera* [Mayo 4, 2017]. Disponible en: http://www.scielo.sa.cr/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1017-85462001000100011.
25. Ryan K., Ray, C. and Sherris, J. (2011). Sherris, microbiología médica. 5th ed. México, D.F.: McGraw-Hill, p.331 - 333.

26. Bennett J., Dolin R., Blaser M. (2014). Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases. 1st ed. London: Elsevier Health Sciences, pp.2266-2269.
27. Rojas, M. and Fernández, E. (2016). *Caracterización de pacientes en edad pediátrica con celulitis, atendidos en la provincia de Mayabeque*. [Internet] Revzoilomarinaldo.sld.cu.
28. Obed, M. and Garcia -vidal, C. (2013). *Características clínicas y pronóstico de la neumonía adquirida en la comunidad causada por Staphylococcus aureus resistente a la meticilina*. [Internet] Sciencedirect.com. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0213005X13000116> [3 Mayo 2017].
29. Bennett, J., Dolin, R. and Blaser, M. (2014). Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases. 1st ed. London: Elsevier Health Sciences, pp.2253-2258.
30. Sandra Rincón C. (2016). Resistencia a antibióticos de última línea en cocos Gram positivos: la era posterior a la vancomicina. [en línea] PubMed Central (PMC).

