

UNIVERSIDAD DE COSTA RICA
SISTEMA DE ESTUDIOS DE POSGRADO

Estudio prospectivo, descriptivo de la epidemiología y clínica de los pacientes con infecciones en tejidos blandos y enfermedad invasora por *Staphylococcus aureus* adquirido en la comunidad, hospitalizados en el Hospital Nacional de Niños "Dr. Carlos Sáenz Herrera", de noviembre 2017 a octubre 2018.

Trabajo de graduación sometido a la consideración del Comité Director del Posgrado en Pediatría para optar al grado académico de Especialista en Pediatría.

Dra. Gloriana Malavassi Viales

**Ciudad Universitaria Rodrigo Facio, Costa Rica
2018**

Investigadores

- Investigadora principal:

- **Dra. Gloriana Malavassi Viales**
Residente Pediatría III año
Hospital Nacional de Niños Dr. Carlos Sáenz Herrera
Correo electrónico: glorimalavassi@gmail.com

- Subinvestigadores:

- Dra. Lydiana Ávila de Benedictis.
Pediatra Neumólogo
Hospital Nacional de Niños Dr. Carlos Sáenz Herrera
Jefe de Departamento de Medicina, Hospital Nacional de Niños
Directora Postgrado de Pediatría, Universidad de Costa Rica
Correo electrónico: lydiana98@gmail.com

- Dra. Kattia Camacho Badilla
Pediatra Infectólogo
Hospital Nacional de Niños Dr. Carlos Sáenz Herrera
Correo Electrónico: kcamachocr@gmail.com

Dedicatoria

A Dios todopoderoso, que siempre cuida de mí.

A mi hermosa madre y mi amado hermano, que ante todo siempre han estado a mi lado apoyándome.

Agradecimientos

- A mis dos tutoras, Dra. Kattia Camacho y Dra. Lydiana Ávila, quienes con su apoyo y amor me han guiado en el proceso de mí protocolo y mi especialidad en pediatría.
- Al Dr. Marco Luis Herrera, jefe de Laboratorio de Bacteriología, quien me brindó ayuda para realizar este protocolo.
- A mis amigos y compañeros de residencia.

17 diciembre, 2018.

Sistema de Estudios de Postgrado

Universidad de Costa Rica

Estimados señores:

Por este medio hago constar que la investigación "**Estudio prospectivo, descriptivo de la epidemiología y clínica de los pacientes con infecciones en tejidos blandos y enfermedad invasora por *Staphylococcus aureus* adquirido en la comunidad, hospitalizados en el Hospital Nacional de Niños "Dr. Carlos Sáenz Herrera", de noviembre 2017 a octubre 2018**", sus resultados, discusión y conclusiones son obra y producto de mi persona, por lo que los derechos de propiedad intelectual sobre los mismos también me pertenecen. Este estudio fue debidamente aprobado por el Comité Local de Bioética e Investigación del Hospital Nacional de Niños. con el código CEC-HNN-032-2017.

Sin otro particular, se suscribe atentamente



Dra. Gloriana Malavassi Viales

Cédula: 1-1430-0424

Código Médico: 13071

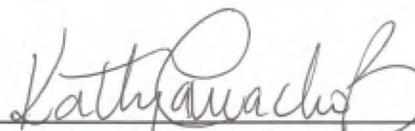
UNIVERSIDAD DE COSTA RICA
SISTEMA DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
ACTA DE REVISION DEL PROYECTO DE GRADUACION

Estudio prospectivo, descriptivo de la epidemiología y clínica de los pacientes con infecciones en tejidos blandos y enfermedad invasora por *Staphylococcus aureus* adquirido en la comunidad, hospitalizados en el Hospital Nacional de Niños "Dr. Carlos Sáenz Herrera", de noviembre 2017 a octubre 2018".

Trabajo de Graduación aceptado por el Comité Director del Postgrado en Pediatría para optar por el grado académico de Especialista en Pediatría



Dra. Lydiana Ávila De Benedictis
Especialista en Pediatría
Sub-Especialista en Neumología
Coordinadora Posgrado Pediatría
Jefe de Departamento de Medicina
Tutor académico



Dra. Kattia Camacho Badilla
Especialista en Pediatría
Subespecialista en Infectología
Tutor académico



Dra. Gloriana Malavassi Viales
Autor principal
Residente de pediatría III año

TABLA DE CONTENIDO

Investigadores	2
Dedicatoria	3
Agradecimientos	4
Resumen	8
Introducción	11
Justificación	14
Objetivos	15
Objetivo principal	15
Objetivos específicos	15
Materiales y Métodos	16
Diseño del estudio	16
Población estudiada	17
Criterios de inclusión	17
Criterios de exclusión	18
Tamaño de la muestra	18
Análisis de datos	19
Consideraciones éticas	21
Fuentes de financiamiento	22
Resultados	23
Discusión	30
Conclusiones y Recomendaciones	34
Limitaciones y Sesgos	36
Anexo I.	37
Anexo II	51
Bibliografía	52

Resumen

Introducción

Staphylococcus aureus (SA) es un patógeno comensal encontrado de forma transitoria o persistente en individuos sanos, que se responsabiliza de infecciones tanto en población adulta como pediátrica. Esta bacteria puede causar una amplia gama de cuadros clínicos; desde infecciones de piel y tejidos blandos hasta infecciones invasoras amenazantes para la vida. Presenta múltiples genes que le confiere resistencia antibiótica y genera cuadros de mayor severidad. En Costa Rica se reportó una resistencia a Oxacilina de hasta un 73% por *Chan et al*, actualmente no contamos con datos recientes ni guías de manejo a nivel intrahospitalario de los cuadros clínicos mas frecuentes.

Pacientes y métodos

Se realiza un estudio prospectivo, descriptivo de todos los pacientes hospitalizados en el HNN con infección por *Staphylococcus aureus* (SA), hallado en al menos 1 cultivo, en un periodo de tiempo de que comprende entre el 1 de noviembre del 2017 al 31 de octubre del 2018. Se incluyeron todos los pacientes desde su periodo neonatal hasta la edad de 13 años, y se excluyeron los pacientes con infección nosocomial por *Staphylococcus aureus*, con antecedente de procedimiento quirúrgico o diálisis peritoneal en los últimos 30 días, o se le haya colocado un acceso venoso central en las 48h previas al inicio de los síntomas y los pacientes con inmunodeficiencias primarias o secundarias.

La infección por SA se definió como aislamiento en cultivo de secreción, sangre o producto biológico positivo en correlación al cuadro clínico presentado por el paciente.

Resultados

Se analizaron un total de 439 cultivos, de los cuales, en 115 pacientes cumplían criterios de inclusión, se excluyeron 324 pacientes. El grupo de edad con la mayor cantidad de casos corresponde al grupo mayor de 48 meses, con

un total de 50 (43.5%). La hospitalización promedio fue de 12.5 días, con una mediana de 8 días (rango 3-58 días). De acuerdo a la distribución geográfica, 64 (56.1%) de los pacientes procedían de la provincia de San José. Al ingreso 42 (37%) pacientes estaban recibiendo antibiótico. La presentación clínica más frecuente fueron los abscesos de tejidos blandos con un total de 68 casos (59%), seguido de 32 casos (28%) de septicemias, 30 (26%) casos de osteomielitis, 15 (13%) casos de bronconeumonía, 25 (21%) casos de artritis séptica, y 29 (25.2%) casos por otras causas. El 70 (60.8%) de cepas mostraron resistencia a la oxacilina (SAMR). En 13 (11.3%) pacientes, presentaron cuadros clínicos severos que ameritaron VMA y hospitalización en UCI. Un total de 19 pacientes presentaron secuelas del cuadro inicial, Un total de 3 pacientes fallecieron, con una mortalidad general de 2.6%.

Abreviaturas

- AS: Artritis séptica
- CEC: Comité Ético Científico
- CDC: Centro de control y prevención de enfermedades
- CID: Coagulación intravascular diseminada
- HNN: Hospital de Niños “Dr. Carlos Sáenz Herrera”
- IDSA: Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas
- OMC: Osteomielitis crónica
- PCR: Proteína C reactiva
- PVL: Leucocidina de Pantón Valentine
- SA: *Staphylococcus aureus*
- SAMR: *Staphylococcus aureus* meticilino resistente
- SAMS: *Staphylococcus aureus* meticilino sensible
- SAVR: *Staphylococcus aureus* vancomicina resistente
- SCCmec: Cassete cromosomal
- STSS: Síndrome de Shock Tóxico
- UCI: Unidad de Cuidados Intensivos
- UCIN: Unidad de Cuidados Intensivos Neonatal
- VMA: Ventilación Mecánica Asistida.

Introducción

Staphylococcus aureus (SA) es un patógeno comensal encontrado de forma transitoria o persistente en individuos sanos, que se responsabiliza de infecciones tanto en población adulta como pediátrica. Esta bacteria puede causar una amplia gama de cuadros clínicos; desde infecciones de piel y tejidos blandos hasta infecciones invasoras amenazantes para la vida ¹.

Es un organismo adaptativo, responsable de infecciones asociadas a sistemas de salud e infecciones adquiridas en la comunidad, y debido a esto ha logrado generar diferentes genes de susceptibilidad antibiótica, causando un aumento en la resistencia antibiótica, generando cuadros mas agresivos y difíciles de tratar².

La bacteria *Staphylococcus aureus*, es una coco Gram positivo, que a nivel microscópico simula la formación de un racimo de uvas. Pertenece a la familia estafilocócica que se caracteriza por presentar reacción de catalasa positiva³.

En medio de cultivo Agar sangre, el SA forma colonias redondas, convexas, brillantes de 1-4mm, con una zona libre de B-hemolisis y una zona dorada, que es un pigmento que le brinda el nombre "aureus" o estafilococo de oro. Esta sustancia descrita se considera un factor de virulencia como tal.⁶ Además se caracteriza por la secreción libre de coagulasa, la cual se encarga de activar el fibrinógeno a fibrina y producir coágulos, actuando así como otro factor de virulencia⁵⁻⁶.

Presenta una proteína de superficie llamada molécula matriz adhesiva, la cual reconoce componentes microbiológicos de superficie. Esto le permite unirse a tejidos o cuerpos extraños cubiertos por fibronectina, fibrinógeno y colágeno, lo que genera que, ante un inóculo pequeño, haya una adhesión fácil a estructuras como catéteres, prótesis, etc⁷.

La resistencia antibiótica clásica es a la Meticilina, definiendo como tal a un *Staphylococcus aureus* meticilino resistente (SAMR) cuando se obtiene del aislamiento una concentración mínima inhibitoria (CMI) para Oxacilina >4ug/mL,

lo cual le confiere a la vez resistencia a B-lactamasas incluyendo Cefalosporinas y B-lactámicos (excepto Ceftobiprole y Ceftaroline)⁸.

Se ha encontrado múltiples factores de virulencia de la bacteria, tales como el gen MecA, el cual codifica una proteína de baja afinidad de unión llamada por sus siglas en inglés PBP-2^a, lo que le confiere la habilidad de crecimiento en presencia de beta lactámicos. Esta misma por medio de un cassette cromosomal (SCCmec), es transferible entre las bacterias, lo cual genera cambios de resistencia dentro de un mismo cuadro clínico^{9,10}.

Otro factor de virulencia son las toxinas extracelulares formadoras de poros, las cuales incluye la α -hemolisina, γ -hemolisina, las cuales generan permeabilidad capilar y posteriormente causa a la bacteria una apoptosis agresiva. Otros factores de virulencia descritos son: la Leucocidina Pantón-Valentine (PVL), LukED y LukAB que se encarga de la formación de poros celulares y lisis celular¹⁰⁻¹¹.

La exotoxina PVL tiene la habilidad de producir lisis de las células polimorfonucleares, lo cual a la vez produce cuadros más severos en presentación, de mayor duración, con marcadores inflamatorios elevados, mayor frecuencia de complicaciones, persistencia de cultivos positivos por períodos de tiempo mayores, y una respuesta tórpida pese a tratamiento antibiótico usual². Se ha descrito la presencia in vitro de hasta en un 90% de las cepas de SA³. Siendo más frecuentemente encontrada en SAMR, sin embargo la producción de toxina es semejante entre SAMS y SAMR¹².

Cepas de SAMR con susceptibilidad intermedia a la vancomicina (definido como CIM de 4-8mcg/mL) se han descrito en los pacientes que han recibido múltiples cursos de antibiótico con vancomicina por ser una cepa resistente a beta lactámicos¹³.

En el Hospital Nacional de Niños (HNN), se ha reportado en estudios previos un aumento en el número de infecciones por SA, así como el aumento en la resistencia antimicrobiana.

En el 2007-2008 se realizó un estudio prospectivo por la Dra. Buitrago y colaboradores¹⁵, el cual describe la epidemiología, presentación clínica y

resistencia a la terapia antibiótica. En el 2014-2015, la *Dra. Chan et al*¹⁴ realizan un estudio prospectivo que encuentra una resistencia elevada de 73% a Meticilina, lo cual cuestiona el uso de Oxacilina como primera elección, generando un cambio de tratamiento a nivel hospitalario. Pese a esto, no contamos con datos recientes ni guías de manejo a nivel intrahospitalario de los cuadros clínicos mas frecuentes¹⁴.

Justificación

Las infecciones por *Staphylococcus aureus* son causa frecuente de internamiento en el Hospital Nacional de Niños "Dr. Carlos Sáenz Herrera". Cada vez más los médicos se ven expuestos al manejo de las múltiples manifestaciones clínicas que puede producir esta bacteria. Existen pocos estudios en nuestro medio sobre la epidemiología, microbiología y tratamiento en pacientes pediátricos hospitalizados por dicha enfermedad.

El objetivo de este estudio es investigar la epidemiología y presentación clínica de las infecciones por *Staphylococcus aureus* adquirido en la comunidad de el único centro hospitalario especializado en atención pediátrica de Costa Rica en un periodo de tiempo de 1 año, con el fin de describir la incidencia, presentación clínica, perfil microbiológico, factores de riesgo, manejo y secuelas de estas infecciones.

En los últimos años, la tasa de resistencia a la oxacilina ha aumentado hasta un 70%, al igual que la resistencia a clindamicina viene en ascenso. Este documento constituye la primera pauta del Hospital Nacional de Niños "Dr. Carlos Sáenz Herrera" sobre el tratamiento y manejo de las infecciones por SA. El objetivo principal de esto, es proporcionar recomendaciones sobre el manejo de algunos de los síndromes clínicos más comunes, además de ser una guía para el uso adecuado y racional de los antibióticos empíricos acorde con la evidencia más relevante de nuestro estudio, guiándonos con las recomendaciones de la Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas (entiéndase por sus siglas en ingles IDSA) y los datos obtenidos en los últimos años en la población pediátrica costarricense atendidos en el HNN.

Objetivos

Objetivo principal

Describir la epidemiología, aspectos microbiológicos y aspectos clínicos de los pacientes con enfermedad invasora, infección de piel y tejidos blandos por *Staphylococcus aureus* adquirido en la comunidad, hospitalizados en el Hospital Nacional de Niños "Dr. Carlos Sáenz Herrera" de noviembre 2017 a octubre 2018.

Objetivos específicos

1. Identificar cuáles son los grupos etarios más afectados y aspectos epidemiológicos de este grupo de pacientes.
2. Describir las presentaciones clínicas más frecuentes de la enfermedad.
3. Establecer cuáles son los genes de resistencia y otros aspectos moleculares más frecuentes.
4. Analizar el patrón de resistencia antibiótica en nuestro centro y comparar con estudios anteriores.
5. Describir las complicaciones y secuelas más frecuentes en esta población.
6. Describir la mortalidad asociada por esta enfermedad en la población.
7. Establecer guías de manejo y tratamiento de las infecciones causadas por *Staphylococcus aureus*.

Materiales y Métodos

Diseño del estudio

Se realiza un estudio prospectivo, descriptivo de todos los pacientes hospitalizados en el HNN con infección por *Staphylococcus aureus* (SA), hallado en al menos 1 cultivo, en un periodo de tiempo de que comprende entre el 1 de noviembre del 2017 al 31 de octubre del 2018. La información fue adquirida durante la hospitalización del paciente, con la ayuda del Laboratorio de Bacteriología del Hospital Nacional de Niños. Se obtuvieron datos demográficos, antecedentes personales patológicos, presentación clínica, factores de riesgo, marcadores infecciosos, perfiles de susceptibilidad antibiótica y el desenlace clínico y todos estos fueron incluidos en una base de datos.

La infección por SA se definió como aislamiento en cultivo de secreción, sangre o producto biológico positivo en correlación al cuadro clínico presentado por el paciente.

La susceptibilidad a los antibióticos se determinó mediante la difusión de discos de Kirby Bauer estándar o el sistema VITEK 2 automatizado (BioMérieux).

La prueba D para la resistencia inducible a la clindamicina se realizó en aislamientos resistentes a la Eritromicina, y los aislamientos positivos para la prueba D se informaron como resistentes a la Clindamicina. Para los aislamientos de SAMR probados por difusión en disco, se determinaron las CIM de vancomicina utilizando la prueba E (BioMérieux, Francia). Para los aislamientos en los que se realizaron pruebas de susceptibilidad con Vitek 2, se registró la MIC de vancomicina según lo determinado por Vitek.

Según las definiciones utilizadas por los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC), las infecciones asociadas a la atención médica se definieron como aquellas que ocurrieron dentro de las 48 horas posteriores al ingreso en el hospital, con al menos uno de los siguientes factores de riesgo asociados a la atención médica: hospitalización o cirugía dentro de uno año de inicio de la infección, presencia de un dispositivo invasivo en el

momento del ingreso, residente de un centro de atención a largo plazo e historial de colonización o infección por SAMR, por lo que todos los anteriores se excluyeron del estudio.

Las infecciones por SAMR adquiridas en la comunidad fueron aquellas identificadas dentro de las 48 horas posteriores al ingreso hospitalario, pero sin ninguno de los factores de riesgo asociados con la atención médica mencionados anteriormente.

Población estudiada

Este estudio se llevó a cabo en el Hospital Nacional de Niños "Dr. Carlos Sáenz Herrera", el cual es el único hospital terciario pediátrico a nivel costarricense, que además sirve como único centro de referencia para la población de este país. Se valoran pacientes desde su periodo neonatal hasta la edad de 13 años. No se cuenta con servicio de maternidad.

Criterios de inclusión

- Todo niño (a) de cualquier etnia, con edades comprendidas entre 0 y < de 13 años (12 años, 11 meses y 30 días), durante el período de tiempo del estudio, que fue hospitalizado por un cuadro clínico confirmado con un cultivo bacteriológico positivo por *Staphylococcus aureus*.
- Se incluyeron pacientes que fueron admitidos en los servicios de internamiento del HNN con dichos diagnósticos, principalmente Infectología, Ortopedia, Lactantes menores, Lactantes mayores, preescolares y escolares, Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos (UCI).

Criterios de exclusión

- Todo paciente hospitalizado en unidad de cuidados intensivos neonatal fue excluido de la muestra debido a que la mayoría de estos pacientes presentan hospitalizaciones prolongadas, con cultivos que usualmente son nosocomiales.
- Todo paciente que cumpliera con la definición de infección nosocomial por *Staphylococcus aureus*.
- Paciente a quien se le realizó procedimiento quirúrgico o diálisis peritoneal en los últimos 30 días, o se le haya colocado un acceso venoso central en las 48h previas al inicio de los síntomas.
- Pacientes con inmunodeficiencias primarias o secundarias.
- Expedientes con menos del 80% de la información de la hoja de recolección.
- Pacientes atendidos en la consulta externa del HNN.

Tamaño de la muestra

Se obtuvieron datos de todos los pacientes atendidos en el HNN que tuvieron cultivos bacteriológicos positivos por SA en dicho período, para un total de 439 pacientes identificados. De los anteriores, se excluyeron 326 expedientes los cuales no fueron hospitalizados, tratados, o no cumplían los criterios de inclusión. Para una muestra final de 115 pacientes.

Análisis de datos

El reclutamiento de los pacientes se realizó con la ayuda del laboratorio de Bacteriología, quienes facilitaron la lista de los cultivos positivos de forma diaria. La recolección de datos fue llevada a cabo por la investigadora principal de forma diaria, y esta información fue registrada en una base de datos realizada por los investigadores.

Se utilizaron programas de Excel 365, Epi-Data y Epi-Info. Se realizó estadística descriptiva, mediante la cual se obtuvieron medidas de tendencia central y medidas de dispersión. También se realizaron análisis de T Student y X2 mediante el programa de STATA 14.

Dentro de la variables cualitativas incluidas de los pacientes fueron: sexo, factores de riesgo asociados, la localización de las lesiones al ingreso, procedencia, hallazgos clínicos del examen físico al ingreso, hallazgos radiológicos y ultrasonográficos. Se analizó también los resultados de laboratorio, los hallazgos en los cultivos, el tratamiento antibiótico administrado como los procedimientos quirúrgicos realizados. Se valoró la evolución de los pacientes y se describieron las complicaciones y secuelas asociadas a estas enfermedades. Se determinó el tipo de antibiótico utilizado y el patrón de resistencia del SA a los diferentes antibióticos, así como análisis molecular de los factores de virulencia que estaban disponibles.

Para las variables cualitativas se realizaron cálculos de frecuencia. Se utilizó el T Student y X2 como métodos de análisis estadístico para la asociación de las cepas *Staphylococcus aureus* meticilino sensible, *Staphylococcus aureus* meticilino resistente, además de la asociación entre el gen PVL (+) y PVL (-) con hallazgos clínicos y de laboratorio; $p < 0.05$ se consideró como estadísticamente significativo.

En las variables cuantitativas, se tomaron en cuenta la distribución de la edad de presentación de los pacientes, se analizaron los resultados de laboratorio principalmente proteína C reactiva y leucocitosis. Se analizó duración de tratamiento antibiótico endovenoso y ambulatorio, los números de procedimientos quirúrgicos realizados, los días de síntomas previo al ingreso y

días de estancia hospitalaria. Los resultados se presentaron en tablas y gráficas comparativas. Para las variables cuantitativas se utilizó estadística descriptiva como medidas de tendencia central (media y mediana); $p < 0.05$ se consideró como estadísticamente significativo.

Consideraciones éticas

El estudio fue aprobado por el Comité Local de Bioética e Investigación del HNN con el código CLOBI-HNN-032-2017. El estudio se realizó de acuerdo con la Declaración de Helsinki, Se respetaron todos los principios éticos básicos estipulados en el informe de Belmont.

El derecho de la confidencialidad se respetó por medio de medidas de seguridad, además de precaución en el manejo y almacenamiento de la información, mediante archivos con acceso solo por parte de los investigadores. Al ser un estudio descriptivo, no se pidió consentimiento informado escrito. Ningún investigador tiene conflictos de interés en relación a este estudio, además el principio de no beneficencia fue respetado.

Fuentes de financiamiento

Esta investigación no contó con medios de financiamiento externo y no representó gastos extra para la institución de la Caja Costarricense del Seguro Social, puesto que consistió únicamente en una revisión de expedientes clínicos y registros de resultado de laboratorio y gabinete. Los gastos de papelería e impresión fueron cubiertos en su totalidad por los investigadores.

Resultados

Tras la recolección prospectiva de datos de expedientes clínicos y registros de laboratorio de Bacteriología del Hospital Nacional de Niños “Dr. Carlos Sáenz Herrera” durante el período comprendido entre el noviembre 2017 a octubre del 2018, se analizaron un total de 439 cultivos, de los cuales, en 115 pacientes cumplían criterios de inclusión, se excluyeron 324 pacientes, debido a que no fueron hospitalizados, presentaron alguna cirugía reciente, colocación de catéter central o utilizaban tratamiento inmunosupresor. (Gráfico 1)

El grupo de edad con la mayor cantidad de casos corresponde al grupo mayor de 48 meses, con un total de 50 (43.5%) pacientes, seguido por el grupo menor a 24 meses con 46 (40%) pacientes, por último el grupo entre 24-48 meses con un total de 19 (16.5%) pacientes. Los pacientes con enfermedad por SAMS presentan una mediana de edad de 64.2 meses en comparación a los SAMR que se presentaron en una mediana de 40.48 meses ($p = 0.016$). En cuanto al sexo 70 (60.8%) de los pacientes correspondían al sexo masculino y un 45 (39.2%) al sexo femenino (Cuadro 1).

La mayoría de los pacientes ($n=99$) hospitalizados provenían de su hogar, la minoría recibieron atención en otro centro hospitalario y luego fueron trasladado al HNN ($n=16$). Todos los traslados se realizaron por necesidad de procedimientos quirúrgicos, poca respuesta a tratamiento antibiótico brindado o por fallo ventilatorio que ameritó ventilación mecánica asistida. La mayoría de nuestros pacientes son de raza blanca, seguido por raza negra e indígena, con un porcentaje de 105 (91.3%), 7 (6%) y 3 (2.6%) pacientes respectivamente. (Cuadro 1).

La hospitalización promedio fue de 12.5 días, con una mediana de 8 días (rango 3-58 días) (Cuadro 1). El paciente que permaneció más días hospitalizado fue de un total de 58 días, el cual presentaba una edad de 1 mes, con el antecedente de IVRS en los últimos 30 días, ingresa por cuadro de enfermedad invasora por SAMS, ameritó 4 días en UCI, VMA, fue llevado a SOP donde se logra extraer la vegetación. No se detectó gen MecA+, PVL, toxina

shock tóxico o toxinas exfoliativas, recibió 6 semanas de Vancomicina, las cuales las completó durante hospitalización en Infectología, no presentó secuelas posteriores.

De acuerdo a la distribución geográfica, un total de 64 (56.1%) pacientes procedían de la provincia de San José, con una tasa de prevalencia hospitalaria por provincia de 19 casos por 100,000 habitantes. De la provincia de Alajuela procedían 15 (13.2%) pacientes, con una tasa prevalencia 6.6 casos por 100.000 habitantes. De la provincia de Cartago procedían 9 (8%) pacientes, con una tasa prevalencia 7.7 casos por 100,000 habitantes. De la provincia de Heredia procedían 2 (1.7%) pacientes, con tasa prevalencia 1.8 casos por 100,000 habitantes. De la provincia de Guanacaste procedían 8 (6.9%) pacientes, con una tasa prevalencia 8.8 casos por 100,000 habitantes. De la provincia de Puntarenas procedían 5 (4.3%) pacientes, con una tasa prevalencia de 4 casos por 100,000 habitantes. De la provincia de Limón procedían 11 (9.5%) pacientes provenían de Limón, con una tasa prevalencia 9.2 casos por 100,000 habitantes. Un total de 99 (86%) pacientes procedían de su hogar y 16 (13%) pacientes fueron trasladados de otro centro hospitalario (Cuadro 2).

Como antecedentes patológicos relevantes, 8 (6.9%) de los pacientes presentaron previamente abscesos recurrentes por SA y 2 (1.7%) enfermedad invasora por SA. Como factores de riesgo para infección por estafilocócica, 27 (23.5%) presentaron historia de excoriación, 17 (14.7%) pacientes trauma previo al ingreso, 22 (19.1%) pacientes infección de piel o tejidos blandos en 30 días previo al ingreso, como sitio sugestivo de entrada para la bacteria. Además 16 (14%) de los pacientes presentaron infección de vías respiratorias superiores.

Al ingreso 42 (37%) pacientes estaban recibiendo antibiótico, de los cuales, en 16 (14%) de ellos, lo recibieron en otro centro hospitalario y en 99 (86%) pacientes lo recibieron de forma ambulatoria, con un promedio de 3 días y una mediana de 4 días (1-14 días). Los antibióticos prescritos fueron: Amoxicilina en 11 (26.1%) casos, Cefalexina en 6 (14.2%) casos, TMP-SMX en 6 (14.2%) de los caos y en 19 (45%) pacientes otros antibióticos (macrólidos, cefalosporinas de 3era y 4ta generación).

La presentación clínica más frecuente fueron los abscesos de tejidos blandos con un total de 68 casos (59%), seguido de 32 casos (28%) de septicemias, 30 (26%) casos de osteomielitis, 15 (13%) casos de bronconeumonía, 25 (21%) casos de artritis séptica, 2 (1.7%) casos de pericarditis, 2 (1.7%) casos de endocarditis, 2 (1.7%) casos de miositis, 2 (1.7%) casos de síndrome shock tóxico, 1 (0.86%) caso de absceso de psoas, 1 (0.86%) caso de sinusitis complicada y 29 (25.2%) casos por otras causas. (Cuadro 3).

En 101 (87.8%) de los pacientes se les realizó toma de hemocultivos al ingreso, de los cuales en solo 32 (28%) casos fueron positivos por SA. De los 68 pacientes que ingresaron con diagnóstico de infección de tejidos blandos, 8 (11.7%) de ellos presentaron hemocultivos concomitantemente positivos. En Osteomielitis se presentaron un total de 30 casos de los cuales 11 (42.3%) presentaron hemocultivos positivos. De los 15 casos de pacientes con neumonía y empiema, 7 (46.6%) presentaron hemocultivos positivos. 25 pacientes ingresaron por el diagnóstico de artritis séptica, de los cuales un 7 (28%) presenta hemocultivos positivos. De los pacientes que ingresaron por endocarditis (n=2) y pericarditis (n=2), todos tuvieron hemocultivos positivos concomitantes. (Cuadro 4).

En cuanto a laboratorios al momento del ingreso, se documentó una hemoglobina promedio de 11.9 g/dL (7.3-18.4 g/dL), con un hematocrito de 35% (21.2-50%). En el recuento leucocitario un promedio de 14,288.7cel/ μ L (1,680-35,7307 cel/ μ L), el promedio de neutrófilos absolutos fue de 8,298.6/mm³ (4,997.3-29,300/mm³), 3,912/mm³ (2,472-12,145/mm³) de linfocitos absolutos, 1,552/mm³ (1,948-19,803/mm³), de monocitos absolutos, un promedio de 56.4/mm³ (0-1373/mm³) de bandas totales, 396,379/mm³ (133,805-763,000/mm³) de plaquetas y se documentó un valor promedio de proteína C reactiva (PCR) al ingreso de 75mg/L con un rango que varía desde 0 hasta 395 mg/L, en un total de 12 (10%) pacientes no se realizó PCR al ingreso. Los pacientes con SAMS presentaron mayor cifra de leucocitos al ingreso en los grupos de Infección de tejidos blandos, osteomielitis, neumonía y artritis séptica,

no así en el grupo de septicemia, pese a esto las diferencias no fueron estadísticamente significativas. Los paciente con artritis séptica presentaron un promedio de leucocitosis mayor al resto de grupos de SAMS, con un valor de 18745cel/ μ L. El promedio general de leucocitos fue de 14288.7cel/ μ L (1680-35730 cel/ μ L). (Cuadro 5).

Al analizar los valores de PCR, pudimos observar que los pacientes que ingresan con cultivos positivos por SAMR, presentan un valor mayor de PCR, en los pacientes con el diagnóstico de septicemia (p 0.037), además se observa valores semejantes en pacientes con osteomielitis sin ser estadísticamente significativo (p 0.079). (Cuadro 5).

Dentro de los estudios de gabinete, se tomó radiografía tórax y ósea en 49 (43%) casos y 47 (41%) de los pacientes respectivamente; de los cuales 19 (17%) y 32 (28%) se reportaron anormales al ingreso, presentándose como hallazgo mas frecuente en la radiografía de tórax; infiltrados intersticiales y consolidaciones. En la radiografía ósea se reporta la reacción perióstica como hallazgo más frecuente. Se realizó estudios ultrasonográficos en 66 (57%) pacientes y se reportó anormal en el 63 (55%) de los casos, como hallazgos mas frecuente la presencia de colecciones. Se realizó TAC a 18 (15.6 %) pacientes y resonancia magnética a 2 (1.7%) de los cuales se reportó anormal en 16 (13.9%) y 1 (0.86%) respectivamente. Se les realizó ecocardiograma a 27 (23.4%) de los pacientes, de los cuales un total de pacientes 4 (3.4%) fueron reportados como anormales, y de estos anormales; dos pacientes se presentaron con cuadro de endocarditis infecciosa y los otros dos con cuadro de pericarditis infecciosa.

Con respecto al análisis de pruebas de sensibilidad antibiótica se encontró que en el 70 (60.8%) de cepas mostraron resistencia a la oxacilina (SAMR), 36 (31.3%) de las cepas mostraron resistencia a a eritromicina, con 12 (11.3%) de las cepas mostraron resistencia inducible a clindamicina, además en 19 (16.5%) de las cepas mostraron resistencia a clindamicina. Sólo 5 (4.3%) cepas resultaron resistentes a gentamicina, en 7 (6%) de las cepas se aisló resistencia a ciprofloxacina, menos de un 1% de resistencia a rifampicina.

Se realizó análisis univariado de susceptibilidad antibiótica, según la resistencia a oxacilina, de los 111 casos a los cuales se les realizó antibioticograma. Encontramos que la mayoría de SAMS fueron susceptibles a otros antibióticos excepto para clindamicina y eritromicina. El 19.5% de los SAMS fueron resistentes a clindamicina y 26.8% a eritromicina. Todos los SAMS fueron 100% sensibles a gentamicina, linezolid, TMP-SMX y vancomicina. De este último antibiótico, la mayor CMI reportada fue de 1µg/ml. De los SAMR analizados, obtuvimos una resistencia a clindamicina de un 15.7%. Documentamos una resistencia a eritromicina de un 41.2%.

De los pacientes que presentaron en el antibioticograma una prueba sensible a clindamicina (n=88), el 100% presentaban una resistencia inducible a clindamicina negativa, por el contrario, los 19 pacientes que presentaron en el antibioticograma resistencia a la clindamicina, 6 pacientes presentaban una prueba de resistencia inducible a clindamicina negativa, pero 13 (68.4%) pacientes presentaron resistencia inducible positiva, lo cual indica un alto riesgo de presentar resistencia cuando de presenta resistencia inducible. Encontramos que los SAMR presentan una alta sensibilidad a gentamicina (91.4%), linezolid (97.1%), rifampicina (100%), TMP-SMX (100%) y vancomicina (100%) muy elevados. (Cuadro 6).

Se realizó análisis de biología molecular a un 98% de los *Staphylococcus aureus* aislados en los cultivos (n=113). Se documentó la presencia del gen *MecA* en 70 (63%) cepas, de los cuales todos corresponden a SAMR. La toxina de síndrome de shock tóxico (STSS) en 9 (7.9%) cepas, toxina exfoliativa A en 6 (5.3%) cepas y B en 1 (0.88%) cepa. (Cuadro 7). El gen *PVL+* estuvo presente en 51 (48.7%) paciente con infección SA, siendo portado en 5 (9.8%) pacientes con SAMS y en un 46 (90%) pacientes con SAMR. Nuestros pacientes que se presentaron con infección de tejidos blandos y osteomielitis presentaron mayor riesgo de portar el gen *PVL+*, siendo estadísticamente significativo para infección de tejidos blandos pero no para osteomielitis (p 0.02 y 0.24 respectivamente) (Cuadro 8).

La cantidad de terapia antibiótica antiestafilocócica administrada en forma descendente en frecuencia fue; Clindamicina en 94 (81.7%) casos, con una mediana de 12 días (rango 1-45 días), seguida de Vancomicina en 34 (29.5%) casos, con una mediana de 6 días (rango 1-42 días), Amikacina en 12 (10.4%), con una mediana de 7.5 días (rango 1-21 días), Oxacilina en 25 (21.7%) casos, con una mediana de 7 días (rango 1-25 días), Gentamicina en 10 (8.6%) casos, con una mediana de 7.5 días (rango 1-21 días), Rifampicina en 2 (1.7%) casos, con un promedio de 15 días (rango entre 14-16 días), TMP-SMX en 2 (1.7%) casos, con una promedio de 15 días (rango 14-16 días), Ampicilina en 14 (12.1%) casos, con una mediana de 4 días (rango 1-8 días), Meropenem en 2 (1.7%) casos (con un rango 7-14 días), Linezolid en 3 (2.6%) casos, con un promedio de 24 días (rango 13-35 días), Ciprofloxacina en 4 (3.4%) casos, con un promedio de 3.5 días (rango 1-5 días). Claritromicina fue administrado en un paciente por 5 días, y 6 (5.2%) de los pacientes recibieron otro tratamiento antibiótico.

Un total de 61 (53%) pacientes se egresaron del HNN con TMP-SMX oral, con un rango de duración entre 3-90 días, con una mediana de 7 días. Seguido por 13 (11.3%) pacientes que egresaron del HNN con ciprofloxacina oral, con una duración de tratamiento entre 5-180 días, con una mediana de 14 días. Cuatro (3.4%) pacientes se egresaron del HNN con cefalexina oral, recibiendo un total de antibiótico entre 5-14 días, con una mediana de 7 días. De los 3 (2.6%) pacientes que se egresaron con vancomicina intravenosa, recibieron tratamiento por periodo de 7 a 32 días, con una mediana de 17 días, de los cuales, todos terminaron tratamiento en otro centro hospitalario. Dos (1.7%) pacientes se egresaron del HNN con oxacilina intravenosa, ambos completaron 14 días de tratamiento en otro centro hospitalario. Dos (1.7%) pacientes se egresaron con rifampicina oral, un paciente completó 32 días y otro 180 días. Solo un paciente se egresó con macrólido, por un total de 5 días.

Cuanto a la severidad del cuadro, 13 (11.3%) pacientes presentaron cuadros clínicos que ameritaron VMA y hospitalización en UCI, necesitando hospitalización prolongada en esta unidad de hasta 41 días, un total de 9

pacientes (7.9%) requirieron inotrópicos; y en 16 (13.9%) pacientes se realizó transfusión de hemoderivados en al menos 1 ocasión. (Cuadro 9).

De los pacientes que ameritaron intervención quirúrgica; la osteotomía, artrotomía o artrocentesis se realizó en 32 (27.8%) pacientes. Requirieron toracocentesis 5 (4.35%) de los casos, de los cuales 4 (3.25%) pacientes ameritaron la colocación de sonda de tórax y en dos (1.7%) de estos pacientes, se les realizó una decorticación o toracotomía. Se realizó drenaje y lavado quirúrgico a 26 (22.6%) casos; y en 36 (31.3%) pacientes, se drenó de forma local el absceso en tejidos blandos. (Cuadro 9).

Un total de 19 pacientes presentaron complicaciones del cuadro inicial, siendo la más frecuente shock séptico con 12 (10.4%) casos, seguido por fallo respiratorio en 9 pacientes (6.9%), dos (1.7%) pacientes presentaron coagulación intravascular diseminada y un (0.87%) paciente presentó insuficiencia renal aguda por uso de Vancomicina.

Como secuela más frecuente obtuvimos que un total de 10 (8.7%) pacientes presentaron un proceso de osteomielitis crónica. Al comparar los casos de osteomielitis crónica entre pacientes con SAMR y SAMS, obtuvimos 5.9 veces más riesgo de presentar en cuadros de osteomielitis crónica una infección por SAMR, obteniendo en esta población específica 9 casos por SAMR y 1 caso por SAMS (Cuadro 10).

Un total de 3 pacientes fallecieron, con una mortalidad general de 2.6%. Los tres casos se presentaron con un cuadro de bronconeumonía complicada, asociado a enfermedad invasora, con el antecedente de IVRS en los últimos 30 días previos al ingreso al HNN. Todos asociaron empiema pleural, ameritaron VMA, hospitalización en UCI y uso de inotrópicos. La mortalidad específicamente en el grupo de pacientes que se presentaron con bronconeumonía fue de un 20%.

Discusión

En nuestro estudio se encontró un predominio de sexo masculino, lo que corresponde a una relación de 1.5:1 hombre y mujer. A nivel mundial se describe mayor prevalencia en la enfermedad del sexo masculino, asociado a mayor riesgo de traumatismo, excoriaciones, e infecciones en piel¹⁷. Los hombres presentaron enfermedad por SAMS en 36.2% de los casos, en comparación a 62.3% de los casos por SAMR, encontrando la misma distribución en las mujeres (un total de 34.8% por SAMS comparado a 58.7% por SAMR). No encontramos diferencia estadísticamente significativa entre las infecciones por SA y la raza (Cuadro 11).

En el grupo SAMS se encontró una diferencia de presentación de edad (46 meses) en comparación a lo descrito en la literatura internacional; en Estados Unidos se reporta una edad de presentación de 96 meses para SAMS y de 60 meses para SAMR¹⁸. Aunque no existe una explicación clara del porque de la diferencia de edad de presentación en el grupo de los pacientes afectados por SAMS, existen algunas publicaciones que describen que la cepa de SA circulante más frecuente que afecta a la población pediátrica es la cepa SA USA300¹⁸, sin embargo, Jiménez-Truque en su estudio costarricense realizado en el 2014, encuentra que en la población pediátrica del HNN con infección por SA, las cepas circulantes SA USA700 y USA400 son las más prevalentes, y no así la USA300. No tenemos conocimiento si esta cepa también es la que más afecta la población pediátrica de nuestro estudio debido a que no contamos con la prueba (reacción de cadena polimerasa) en nuestra institución, pero podría explicar esta diferencia, además de ser una hipótesis para estudios posteriores.

Reportamos el aumento de la prevalencia hospitalaria de infecciones por SA, la cual corresponde a 10,2 casos por 100,000 habitantes, en comparación a los años anteriores que fue de 8,3 casos por 100,000 habitantes. Pese a logramos corroborar una tendencia a la disminución del SAMR y no así del SAMS, lo cual concuerda con lo reportado a nivel mundial. Este descenso de resistencia del SA no es atribuible a una causa específica sin embargo se cree

que el impacto de las medidas de prevención extrahospitalarias y educación han tenido un rol importante.

Reportamos un 60.8% (n=70) de los casos como SAMR, lo cual es un descenso importante en la resistencia en comparación a lo reportado por *Chan et al*¹⁴ anteriormente (73%), pese a este descenso tan importante, no podemos recomendar como tratamiento empírico el uso de oxacilina a diferencia de algunas publicaciones donde se presenta una resistencia muy baja. *Kaplan et al*^{8,17}, reporta un descenso de los casos de SAMR, lo cual lo atribuye a una disminución de la cepa circulante USA300 a nivel de Estados Unidos. Esta misma cepa fue reportada por *Jiménez-Truque et al*¹⁹, como una cepa poco circulante en la población hospitalaria del HNN.

La mayoría de nuestros pacientes provenían de la provincia de San José, seguido por Limón, Guanacaste, Cartago, Alajuela, Puntarenas y por último, Heredia, con una menor prevalencia de casos. Esta tasa de prevalencia hospitalaria se puede ver alterada por la cantidad de infecciones hospitalizadas o manejadas de forma local en su provincia correspondiente, sin tener la necesidad de realizar el traslado al HNN. Pudimos observar que en todas las provincias hubo un predominio de resistencia a oxacilina, excepto en la provincia de Alajuela. Se realizó un análisis comparativo entre provincias debido a la hipótesis de que hay modificadores ambientales que le confiere resistencia a SA, sin embargo no pudimos establecer una correlación clínica por la cantidad de casos.

*Alvarado et al*²⁰ realizan un estudio de resistencia antibiótica en queso y leche pasteurizada de cabra de áreas rurales a nivel costarricense, donde reportan un aumento de resistencia antibiótica de las cepas analizadas en estos derivados lácteos, en comparación a las cepas de análisis clínico. Además encuentran niveles cuantitativos de carga bacteriana inaceptables. *Alegre et al*²¹ reportan a los pacientes colonizados por SA cepa USA300 con polimorfonucleares que presentan mayor respuesta del sistema inmune ante lisados bacterianos de SA en comparación a los pacientes no colonizados. Con esto plantean la hipótesis de que se puede obtener inmunidad protectora ante

ciertas cepas del SA, por la constante exposición de la bacteria en ambiente y alimentos, además por el tiempo de exposición ante una misma cepa circulante.

A nivel molecular obtuvimos que los SAMR (n=70) portan el gen MecA+ en un 100% de los casos. Anteriormente en Costa Rica, se había reportado por *Jiménez-Truque et al*¹⁹ que los pacientes con una cepa de SAMR, gen MecA+, portan en un 95% el SCCmec tipo IV, sin embargo no contamos con la técnica molecular a nivel institucional para realizar esta prueba.

Las infecciones en piel y tejidos blandos fueron el diagnóstico clínico más frecuente, hubo un aumento de 9% de casos con respecto al estudio de *Chan et al*¹⁴. Además pudimos observar un riesgo mayor de presentar una infección de piel y tejidos blando por SAMR que por SAMS (OR 2.44- CI 1.03-5.82). Esto mismo lo observamos en paciente que se presentaron con osteomielitis, con un OR de 1.64 (CI 0.49-6.37). El resto de presentaciones clínicas presentaron en la mayoría de caso SAMR; septicemia (54.2%) , artritis séptica (63.6%), pericarditis (100%), miositis (100%), y sinusitis complicada (100%) (Cuadro 3).

En el caso de neumonía y empiema presentamos la mayoría de casos causados por SAMS, PVL-, lo cual es distinto a lo descrito en la literatura internacional como un factor de severidad¹³, sin embargo el tamaño de la muestra es pequeña por lo que no se puede concluir si realmente como población costarricense tenemos un comportamiento distinto en comparación a lo reportado a nivel mundial^{22,23} (Cuadro 8).

A nivel de resistencia antibiótica, pudimos observar que los SAMR tenían baja resistencia al resto de antibióticos. La Clindamicina, a nivel del HNN, es el antibiótico empírico de elección para infecciones de tejidos blandos, artritis séptica, bronconeumonía, entre otras presentaciones clínicas. Se obtuvo una resistencia baja lo cual permite continuar su uso como tratamiento empírico ante la sospecha de una infección por SA. No observamos resistencia a TMP-SMX, linezolid o vancomicina, lo cual es una ventaja terapéutica. En países con mayor exposición a vancomicina se ha reportado el auge del *Staphylococcus aureus* vancomicina resistente (SAVR), lo cual ha implicado un reto terapéutico y de manejo hospitalario^{24,27}.

Con este estudio se pudo demostrar de forma objetiva que en los pacientes que presentan el diagnóstico de infección de tejidos blandos y osteomielitis tienen mayor riesgo de presentar SAMR. Y los pacientes con infecciones de tejido blandos demostraron presentar mayor riesgo de portar el gen de la toxina PVL+, no así para el resto de patologías. Un porcentaje importante de estos ameritaron drenaje local (26%) o quirúrgico (36%) de los abscesos en piel.

Basado en la información recolectada y analizada, en conjunto con las guías de IDSA²⁷, proponemos la primer guía de manejo de infecciones de tejidos blandos a nivel ambulatorio para el Hospital Nacional de Niños (Anexo 2). Al no aislar cepas resistentes a TMP-SMX, medicamento con el cual contamos de manera oral²⁸, lo proponemos como antibiótico de elección para el manejo de las infecciones de tejidos blandos que no ameritan hospitalización. A nivel de la literatura se describe que las fluoroquinolonas no deben de utilizarse de manera indiscriminada, ya que presentan una rápida emergencia de resistencia hacia este grupo de antibióticos.

La clindamicina oral es el medicamento de elección a nivel internacional para el manejo de infecciones de tejidos blandos entre otras patologías, el cual, no se encuentra disponible a nivel la seguridad social costarricense, sin embargo este antibiótico ha mantenido una tasa de resistencia muy baja ante los SAMR en el transcurso de los años, lo cual, en nuestro país podría convertirse en un elemento clave para los pacientes que ameritan antibiótico ambulatorio, esto con el fin de evitar una hospitalización, y el costo-beneficio que implica un internamiento hospitalario.

Sin duda alguna, el seguimiento epidemiológico, molecular del SA, y la resistencia antibiótica de esta bacteria, es un proceso que debe de realizarse de forma anual y continua, permitiendo así recolectar datos que sirvan como fuente de guías de manejo costarricense, y como tal, mejorar el nivel de atención de salud de nuestro país.

Conclusiones y Recomendaciones

1. El *Staphylococcus aureus* es una bacteria que causa diferentes presentaciones clínicas, que varían en severidad y ameritan diferentes tipos de tratamiento antibiótico, causando así importante morbilidad en la población pediátrica costarricense.
2. La tasa de prevalencia hospitalaria de cepas de SAMR ha disminuido de forma importante a nivel costarricense y a nivel mundial, posiblemente asociado a las cepas circulantes, sin embargo no contamos con la prueba molecular para realizar la confirmación de esto.
3. En el Hospital Nacional de Niños, el SAMR persiste con una baja resistencia hacia la Clindamicina, lo cual permite continuar su uso como monoterapia empírica ante una infección no complicada.
4. A pesar de la disminución en la prevalencia del SAMR en el Hospital Nacional de Niños, no se recomienda el uso de oxacilina de manera empírica, ya que la resistencia permanece muy elevada.
5. Se recomienda el uso de TMP-SMX como tratamiento empírico oral ante infecciones de tejidos blandos, debido a que en nuestra institución no contamos con clindamicina oral. Consideramos que a nivel institucional se debería valorar la compra y uso de clindamicina oral para el manejo ambulatorio de las infecciones de tejidos blandos
6. Se recomienda ante el uso de ciprofloxacina oral, la valoración en conjunto con Infectología, debido a la rápida emergencia de resistencia a las Fluoroquinolonas reportado en la literatura a nivel mundial.

7. Se recomienda ante un absceso, artritis séptica y osteomielitis el drenaje quirúrgico o local como parte del tratamiento resolutorio de estos cuadros clínicos.

8. Se establece la primer guía de manejo ambulatorio para las infecciones de tejidos blandos ya que nuestro estudio concluyó datos estadísticamente significativos para este cuadro clínico.

Limitaciones y Sesgos

1. Pese al esfuerzo de recolección de datos a nivel del HNN, corresponde a un solo centro de atención y reclutamiento, sin incluir los principales hospitales públicos y privados de las 7 provincias de Costa Rica.
2. Se abarcó un periodo de recolección de 12 meses, lo cual podría ampliarse y de esta forma ver el comportamiento a través de los años, analizar si se relaciones con las estaciones de nuestro país, y abarcar un mayor número de casos.
3. No se realiza a nivel de Costa Rica la determinación molecular de las cepas del SA, por lo tanto no podemos confirmar los factores de virulencia reportados en la literatura.
4. No se incluye a la población hospitalizada en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales (UCIN) ya que en este grupo de pacientes, las infecciones por SA son secundarias, en su mayoría a las hospitalizaciones prolongadas, al uso de catéteres o dispositivos invasivos, lo cual implica que son SA nosocomiales y no adquiridos en la comunidad

Anexo I.



CAJA COSTARRICENSE DE SEGURO SOCIAL
Comité Ético Científico
[Hospital Nacional de Niños, Dr Carlos Sáenz Herrera]

Estudio prospectivo, descriptivo de la epidemiología y clínica de los pacientes con infecciones en tejidos blandos y enfermedad invasora por Staphylococcus aureus adquirido en la comunidad, hospitalizados en el Hospital Nacional de Niños "Dr Carlos Sáenz Herrera" de noviembre 2017 a octubre 2018.

Investigadores participantes del estudio: Gloriana Malavassi Viales, Kattia Camacho Badilla, Lydiana Ávila de Benedictis

ANEXO 2. Hoja de Recolección de datos

Número de Paciente: 2

Inclusión

- A. Rango de edad: Todo niño con edad comprendida en el periodo neonatal y menor de mayores 12 años, 11 meses y 30 días que presente infección de tejidos blandos y/o enfermedad invasora con cultivo positivo por SA. SI No
- B. Género: se tomara en cuenta ambos géneros, masculino y femenino, con el fin de ver la distribución. SI No
- C. Etnia: se enrolarán Costa Rica se caracteriza por ser un país de gran diversidad etnias, por lo que paciente habitante del país que presente cuadro infeccioso por esta bacteria o todos los pacientes indistintamente de su etnia. SI No
- D. Inclusión de clases especiales o participantes vulnerables SI No
- E. Pruebas de laboratorio y Gabinete:
Se deberá demostrar por medio de cultivos, el crecimiento de la bacteria, los cuales pueden ser de secreción o tejido específico, sangre, orina, etc.
Se analizarán parámetros inflamatorios como VES, PCR, PCT, ferritina, además de hemoleucograma, alteraciones bioquímicas. SI No

Exclusión

- A. Pacientes hospitalizados en unidad de cuidados intensivos neonatal (UCIN) Si No
- B. Infecciones nosocomiales por Staphylococcus aureus: pacientes hospitalizados por otro motivo, quienes durante internamiento desarrollaron infección. Si No

C. Colocación de CVC en las últimas 48 horas.

Si

No

D. Procedimientos quirúrgicos o diálisis peritoneal en los últimos 30 días.

Si

No

E. Pacientes inmunosupresos.

Si

No

Ficha de Identificación:

Género	Masculino (1)		Femenino (2)			
Etnia	Blanca (1)		Negra (2)		Indígena (3)	Desconocida (4)
Edad (Meses)						
Fecha de Nacimiento	(DD-MM-AAAA):					
Fecha de Ingreso	(DD-MM-AAAA):					
Fecha de Egreso	(DD-MM-AAAA):					
Estancia hospitalaria (días)						
Egreso	Vivo (1)		Fallecido (2)			

Provincia de Procedencia:

San José (1)		Alajuela (2)		Heredia (3)		Cartago (4)	Guanacaste (5)
Puntarenas (6)		Limón (7)					

Nivel de Atención:

Procedencia	Hogar (1)	Traslado desde otro Hospital (2)
Días de estancia en Hospital que trasladó	Días de estancia hacia Hospital de traslado	

Antecedentes Personales:

Abscesos recurrentes previos por S. aureus	Si (1)		No (2)		Desconocido (3)	
Enfermedad invasora previa por S. aureus	Si (1)		No (2)		Desconocido (3)	

Padecimiento Actual

IVRS <= 30 días	Si (1)		No (2)		Desconocido (3)	
Infección Piel/Tejidos blandos <= 30 días	Si (1)		No (2)		Desconocido (3)	
Excoriaciones	Si (1)		No (2)		Desconocido (3)	
Trauma	Si (1)		No (2)		Desconocido (3)	
¿Recibió antibióticos en el último mes?	Si (1)		No (2)		Desconocido (3)	
¿Cuál(es)?			Número de días			

Presentación Clínica del Episodio Actual por S. aureus:

Absceso Tejidos Blandos /Celulitis	Si (1)		No (2)	
Fascitis necrotizante	Si (1)		No (2)	
Celulitis/Paniculitis necrotizante	Si (1)		No (2)	
Miositis/Piomiositis	Si (1)		No (2)	
Osteomielitis	Si (1)		No (2)	
Artritis séptica	Si (1)		No (2)	
Absceso de Psoas	Si (1)		No (2)	
Septicemia	Si (1)		No (2)	
Shock Séptico	Si (1)		No (2)	
Síndrome Shock Tóxico (SSTS)	Si (1)		No (2)	
Neumonía	Si (1)		No (2)	
Empiema/Derrame Pleural	Si (1)		No (2)	
Absceso pulmonar	Si (1)		No (2)	
Pericarditis	Si (1)		No (2)	
Endocarditis	Si (1)		No (2)	
Senusitis complicada	Si (1)		No (2)	
Otomastoiditis	Si (1)		No (2)	
Meningitis	Si (1)		No (2)	
Empiema subdural	Si (1)		No (2)	
Absceso cerebral	Si (1)		No (2)	
Absceso hepático	Si (1)		No (2)	
Absceso esplénico	Si (1)		No (2)	
Absceso renal	Si (1)		No (2)	
Otros	Si (1)		No (2)	

Laboratorios

NSR = No se realizó

Hemoglobina (Hb)		g/dL
Hematocrito (HTO)		%
PK's		/mm3
Leucocitos totales		/mm3
Segmentados absolutos		
Monocitos absolutos		
Linfocitos absolutos		
Bandas absolutas		
Proteína creativa (PCR)		mg/L

NSR (1)	
---------	--

Cultivos, Prueba de sensibilidad (PSA) y análisis bacteriológico

Tinción de Gram:
Sitio(s):

Positiva (1)		Negativa (2)		NSR (3)	
--------------	--	--------------	--	---------	--

Resultado de Cultivos:

Sangre
Hueso
Articulación
Absceso
Músculo
Pleura
Pulmón
Pericardio
Endocardio
LCR
Cerebro
Peritoneal/Intra-abdom
Otros sitios:

Positivo (1)		Negativa (2)		NSR (3)	
Positivo (1)		Negativa (2)		NSR (3)	
Positivo (1)		Negativa (2)		NSR (3)	
Positivo (1)		Negativa (2)		NSR (3)	
Positivo (1)		Negativa (2)		NSR (3)	
Positivo (1)		Negativa (2)		NSR (3)	
Positivo (1)		Negativa (2)		NSR (3)	
Positivo (1)		Negativa (2)		NSR (3)	
Positivo (1)		Negativa (2)		NSR (3)	
Positivo (1)		Negativa (2)		NSR (3)	
Positivo (1)		Negativa (2)		NSR (3)	
Positivo (1)		Negativa (2)		NSR (3)	

PSA del S.aureus:

S = Sensible

I = Intermedia

R = Resistente

CMI: Concentración Mínima Inhibitoria

Ciprofloxacina
Clindamicina
Eritromicina
Gentamicina

CMI		Sen (1)		Interm (2)	Resist (3)	NSR (4)	
CMI		Sen (1)		Interm (2)	Resist (3)	NSR (4)	
CMI		Sen (1)		Interm (2)	Resist (3)	NSR (4)	
CMI		Sen (1)		Interm (2)	Resist (3)	NSR (4)	

Linezolid
Ampicilina
Amikacina
Ciprofloxacina
Claritromicina
Rifampicina
TMP-SMX

Si (1)		No (2)	Número de días	
Si (1)		No (2)	Número de días	
Si (1)		No (2)	Número de días	
Si (1)		No (2)	Número de días	
Si (1)		No (2)	Número de días	
Si (1)		No (2)	Número de días	
Si (1)		No (2)	Número de días	

Antibióticos orales y/o parenterales al egreso ó traslado

TMP-SMX
Cefalexina
Ciprofloxacina
Rifampicina
Macrólido
Cindamicina
Vancomicina
Oxacilina
Otros

Si (1)		No (2)	Número de días	
Si (1)		No (2)	Número de días	
Si (1)		No (2)	Número de días	
Si (1)		No (2)	Número de días	
Si (1)		No (2)	Número de días	
Si (1)		No (2)	Número de días	
Si (1)		No (2)	Número de días	
Si (1)		No (2)	Número de días	
Si (1)		No (2)	Número de días	

Otros tratamientos médicos

Hemoderivados
Inotrópicos
Requirió TET / VMA
Requirió UCI

Si (1)		No (2)		
Si (1)		No (2)		
Si (1)		No (2)	Número de días	
Si (1)		No (2)	Número de días	

Tratamientos quirúrgicos

Osteotomía/Artrtomía/Artrocentesis

Si (1)		No (2)	
--------	--	--------	--

Toracocentesis:

Si (1)		No (2)	
--------	--	--------	--

Sonda de Tórax:

Si (1)		No (2)	Número de días	
--------	--	--------	----------------	--

Toractomía/Decortización:

Si (1)		No (2)	
--------	--	--------	--

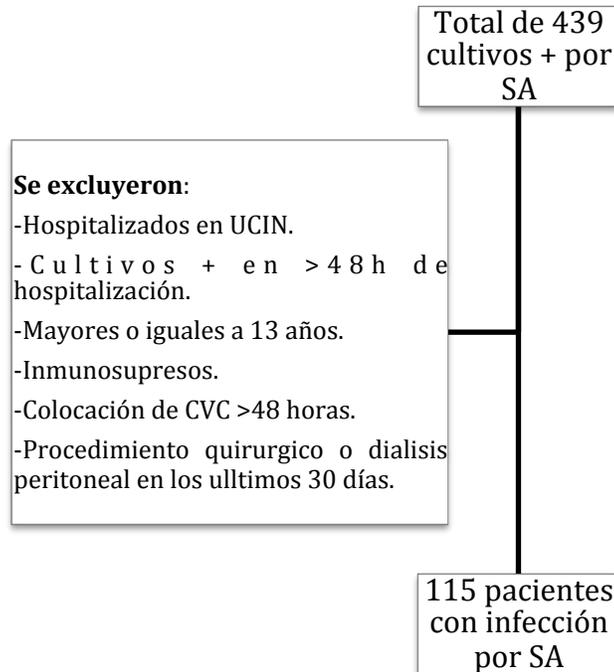
Drenaje local absceso tejidos blandos

Si (1)		No (2)	
--------	--	--------	--

Drenaje(s) quirúrgico(s) de abscesos y otros ó
--

Si (1)		No (2)	
--------	--	--------	--

Gráfico 1. Total de Cultivos analizados, criterios de exclusión y tamaño final de la muestra.



Fuente: Expedientes clínicos, Hospital Nacional de Niños, "Dr Carlos Sáenz Herrera".

Cuadro 1. Caracterización por sexo, edad y etnia de los pacientes con infección por *Staphylococcus aureus* adquirido en la comunidad (SA-CA), hospitalizados en el Hospital Nacional de Niños, noviembre 2017 a octubre 2018 (n=115).

Características	SAMS	SAMR	p
Sexo			
Masculino (n=69)	25 (36,2%)	43 (62.3%)	0.962
Femenino (n=46)	16 (34.8%)	27 (58.7%)	
Edad			
Media	64.2	40.488	0.016
Desviación estándar	51.574	45.11	
Etnia			
Blanca (n=99)	37 (36.8%)	62 (62.8%)	0.517
Negra (n=7)	4 (57%)	3 (43)%	
Indígena (n=3)	0	3 (100%)	

Fuente: Expedientes clínicos, Hospital Nacional de Niños, "Dr. Carlos Sáenz Herrera".

Cuadro 2. Tasa de prevalencia hospitalaria de infección por *Staphylococcus aureus* según la provincia y la tasa de habitantes menores de 14 años.

Provincia	Tasa de incidencia (casos por 100000 habitantes menores 14 años)
San José	19
Alajuela	6.6
Heredia	1.8
Cartago	7.7
Guanacaste	8.8
Puntarenas	4
Limón	9.2

Fuentes: INEC, indicadores demográficos cantonales, 2015 y Expedientes clínicos, Hospital Nacional de Niños, "Dr. Carlos Sáenz Herrera".

Cuadro 3. Diagnóstico clínico más frecuentes y distribución de acurdo a la resistencia a oxacilina en pacientes hospitalizados con infecciones por *Staphylococcus aureus* en el Hospital Nacional de Niños, de noviembre 2017 a octubre 2018 (n=115).

Diagnóstico clínico	Total	SAMS (%)	SAMR (%)	OR (IC 95%)
Absceso/ Celulitis	64	18 (28%)	46 (71.8%)	2.44 (1.03-5.82)
Septicemia	24	11 (45.8)	13 (54.2)	0.66 (0.22- 1.74)
Osteomielitis	18	5 (27.7)	13 (72%)	1.64 (0.49- 6.37)
Neumonía/ Empiema	15	8 (53.3)	7 (46.6)	0.45 (0.12- 1.59)
Artritis séptica	11	4 (36.3)	7 (63.6)	1.02 (0.24- 5.11)
Pericarditis	2	0	2	-
Endocarditis	2	1	1	0.57 (0.007- 46.6)
Miositis	2	0	2	-
SST	2	1	1	0.57 (0.007- 46.6)
Sinusitis complicada	1	0	1	-

Fuente: Expedientes clínicos, Hospital Nacional de Niños, "Dr. Carlos Sáenz Herrera".

Cuadro 4. Pacientes hospitalizados en el Hospital Nacional de Niños con diagnóstico clínico de infección por *Staphylococcus aureus*, con hemocultivos positivos concomitantes, de noviembre 2017 a octubre 2018 (n=115).

Diagnóstico clínico por cultivos positivos	Total Pacientes	Hemocultivo + concomitante
Absceso/ Celulitis	68	8 (11.7%)
Osteomielitis	30	11 (42.3%)
Neumonía/ Empiema	15	7 (46.6%)
Artritis séptica	25	7 (28%)
Pericarditis	2	2 (100%)
Endocarditis	2	2 (100%)
Otros	15	2 (30%)

Fuente: Expedientes clínicos, Hospital Nacional de Niños, "Dr. Carlos Sáenz Herrera".

Cuadro 5. Análisis de los pacientes con infección por *Staphylococcus aureus*, según diagnóstico clínico, patrón de resistencia a oxacilina, leucocitos totales y PCR, hospitalizados en el Hospital Nacional de Niños, de noviembre 2017 a octubre 2018.

Diagnóstico clínico	Leucocitos totales	P	PCR	p
Absceso/ Celulitis				
SAMS	16109	0.322	56.4	0.496
SAMR	14695		71.6	
Septicemia				
SAMS	11864	0.421	91.5	0.037
SAMR	14228		189.8	
Osteomielitis				
SAMS	14746	0.283	101.6	0.079
SAMR	11545		194.7	
Neumonía/ Empiema				
SAMS	14990	0.612	82.8	0.990
SAMR	12347		83.4	
Artritis séptica				
SAMS	18745	0.452	90.0	0.135
SAMR	14634		225.0	
Otro				
SAMS	11639	0.080	59.5	0.218
SAMR	14905		101.6	

Fuente: Expedientes clínicos, Hospital Nacional de Niños, "Dr. Carlos Sáenz Herrera".

Cuadro 6. Análisis de la susceptibilidad antibiótica de los pacientes con infección por *Staphylococcus aureus* meticilino sensible y meticilino resistente, hospitalizados en el Hospital Nacional de Niños, de noviembre 2017 a octubre 2018 (n=111).

Antibiótico	SAMS n=41 (%)	SAMR n=70 (%)	OR (IC 95%)
Ciprofloxacina			
Sensible	41(100)	63 (90)	-
Resistente	0	7 (10)	
Clindamicina			
Sensible	31 (75.6)	57 (81.3)	1.33 (0.48-3.67)
Resistente	8 (19.5)	11 (15.7)	
Eritromicina			
Sensible	28 (68.2)	39 (55.7)	0.52 (0.22-1.23)
Resistente	11 (26.8)	29 (41.2)	
Gentamicina			
Sensible	41 (100)	64 (91.4)	
Resistente	0	5 (7.1)	-
NSR	0	1 (1.4)	
Linezolid			
Sensible	41 (100)	68 (97.1)	
Resistente	0	0	-
NSR	0	2 (2.8)	
Rifampicina			
Sensible	40 (97.5)	70 (100)	-
Resistente	1 (2.5)	0	
TMP-SMX			
Sensible	41 (100)	70 (100)	
Resistente	0	0	
Vancomicina			
Sensible	41 (100)	70 (100)	-
Resistente	0	0	

Fuente: Expedientes clínicos, Hospital Nacional de Niños, "Dr. Carlos Sáenz Herrera".

Cuadro 7. Análisis molecular de las cepas de *Staphylococcus aureus* aislados en los pacientes hospitalizados en Hospital Nacional de Niños de noviembre 2017 a octubre 2018 (n=113).

Gen de Resistencia	Resultado Positivo %	Resultado Negativo
Mec A	63.7% (72)	36.3% (41)
PVL	48.7% (55)	51.3% (58)
Toxina STSS	7.9% (9)	92% (104)
Toxina exfoliativa A	5.3% (6)	94.7% (107)
Toxina exfoliativa B	0.88% (1)	99.2% (112)

Fuente: Expedientes clínicos, Hospital Nacional de Niños, "Dr. Carlos Sáenz Herrera".

Cuadro 8. Características moleculares según la expresión del gen PVL de los pacientes hospitalizados en el Hospital Nacional de Niños, de noviembre 2017 a octubre 2018 (n=115).

Diagnóstico clínico	PVL+	PVL-	OR (IC 95%)
Absceso/ Celulitis	39	29	2.43 (1.04- 5.72)
Septicemia	9	15	0.56 (0.19- 1.54)
Osteomielitis	11	7	1.82 (0.58- 6.02)
Neumonía/ Empiema	4	10	0.37 (0.08- 1.42)
Artritis séptica	6	6	1.06 (0.26- 4.26)
Pericarditis	1	1	1.05 (0.013- 84.2)
Endocarditis	1	1	1.05 (0.013- 84.2)
Miositis	2	0	-
Síndrome Shock Tóxico	0	2	-
Sinusitis complicada	1	0	-

Fuente: Expedientes clínicos, Hospital Nacional de Niños, "Dr. Carlos Sáenz Herrera".

Cuadro 9. Características del tratamiento médico brindado a los pacientes hospitalizados por infección severa por *Staphylococcus aureus* en el Hospital Nacional de Niños, de noviembre 2017 a octubre 2018 (n=115).

Tratamiento médico	Total pacientes (%)
Hemoderivados	16 (13.9 %)
Inotrópicos	9 (7.9%)
VMA/ TET	13 (11.3%)
Número días:	
Promedio/mediana	6.25/6
Rango en días	1-15
UCI	13 (11.3%)
Número días:	
Promedio/mediana	10/8
Rango en días)	2-41

Fuente: Expedientes clínicos, Hospital Nacional de Niños, "Dr. Carlos Sáenz Herrera".

Cuadro 10. Procedimientos quirúrgicos realizados en los pacientes ingresados por infección por *Staphylococcus aureus* durante hospitalización en el Hospital Nacional de Niños, de noviembre 2017 a octubre 2018. (n=115).

Tratamiento quirúrgico	Total de pacientes % (n=115)
Osteotomía/ Atrocentesis	27.8 (32)
Toracocentesis	3.48 (4)
Sonda tórax	4.35 (5)
Toracotomía/ Decortización	1.74 (2)
Drenaje local absceso	22.6 (26)
Drenaje quirúrgico absceso	31.3 (36)

Fuente: Expedientes clínicos, Hospital Nacional de Niños, "Dr. Carlos Sáenz Herrera".

Cuadro 11. Complicaciones y secuelas en los pacientes con infección por *Staphylococcus aureus* meticilino sensible y resistente hospitalizado en el Hospital Nacional de Niños de noviembre 2017 a octubre 2018 (n=115).

Complicaciones y secuelas	SAMS	SAMR	OR (IC 95%)
Shock séptico	6	6	0.53 (0.13-2.22)
Coagulación intravascular diseminada	1	1	0.57 (0.007-46.6)
Infección nosocomial	3	5	0.97 (0.17-6.62)
Fallo respiratorio	5	4	0.43 (0.08-2.18)
Paquipleuritis	1	0	-
Empiema pleural	2	1	0.22 (0.004-5.65)
Bulas/Neumatoceles	0	1	-
Osteomielitis crónica	1	9	5.9 (0.75-264)
Insuficiencia renal aguda	0	1	-

Fuente: Expedientes clínicos, Hospital Nacional de Niños, "Dr. Carlos Sáenz Herrera".

Cuadro 12. Distribución de los pacientes por provincia que ingresaron por diagnóstico de infección por *Staphylococcus aureus* adquirido en la comunidad (SA-CA) al Hospital Nacional de Niños, noviembre 2017 a octubre 2018 (n=115).

Procedencia	SAMS	SAMR
San José	39% (24)	61% (38)
Alajuela	53% (8)	47% (7)
Heredia	50% (1)	50% (1)
Cartago	25% (2)	75% (6)
Guanacaste	12% (1)	88% (7)
Puntarenas	50% (2)	50% (2)
Limón	27% (3)	73% (8)

Fuente: Expedientes clínicos, Hospital Nacional de Niños, "Dr. Carlos Sáenz Herrera".

Anexo II.

Manejo ambulatorio de las infecciones en piel y tejidos blandos en la era de SAMR-AC, Hospital Nacional de Niños, Dr. Carlos Sáenz Herrera

Signos o síntomas sugestivos de infección en piel:

- Eritema
- Edema o área indurada
- Aumento de calor
- Dolor
- Sensación de picadura



La lesión es purulenta:

- Fluctúa- líquido que llena una cavidad, movable, compresible
- Centro amarillo o blanco
- Punto central o cabeza
- Drena material purulento
- Es posible aspirar con aguja



Posible celulitis sin absceso:

- Iniciar tratamiento antibiótico que cubra *Streptococcus spp* y otros patógenos
- Iniciar cobertura que cubra SAMR
- Darle seguimiento cercano



1. Drenar la lesión
2. Enviar cultivos y pruebas de sensibilidad antibiótica
3. Entrenar a los pacientes o familiares sobre higiene y cuidados de heridas
4. Discutir con el paciente o familia el plan de manejo

Abreviaturas:

SAMR- *Staphylococcus aureus* metilino resistente.

AC: adquirido en la comunidad

ATB: antibióticos

En caso de presentar síntomas sistémicos, locales severos, inmunosupresión o drenaje de absceso, cubrir con antibiótico contra SAMR.

Tratamiento empírico ambulatorio para infecciones en piel y tejidos blandos ante la sospecha de SAMR Hospital Nacional de Niños, "Dr. Carlos Sáenz Herrera"

Antibiótico	Dosificación	Precauciones
Trimetropin Sulfametoxazol	8-10mg/kg/día PO div BID (AI). Estudios comparativos demuestran eficacia equivalente a clindamicina.	No recomendado en infantes menores de 2 meses.
Ciprofloxacina	15-20mg/kg/día PO div BID	No uso indiscriminado por la emergencia de resistencia.
Clindamicina	30-40mg/kg/día PO div TID (BII) Activo contra SAMR hasta un 70-90% de las cepas. Alcanza mayor concentración en absceso que vancomicina.	Puede asociar enfermedad por <i>Clostridium difficile</i> , mayor asociación que otros ATB. D-Test: resistencia inducible a clindamicina.
Linezolid	30mg/kg/día PO div TID (BII) Activo ante 100% de las cepas de SAMR.	Causa de forma frecuente neutropenia, trombocitopenia. Toxicidad neuropática, neuritis óptica cursos >2 sem
Rifampicina	20 Mg/kg/día PO No como monoterapia.	Interacción frecuente con otras drogas

- SAMR es resistente a todos los agentes B-lactámicos (penicilinas y cefalosporinas).
- Valorar descolonización una vez resuelta la infección activa en pacientes con infecciones recurrentes o con familiares con infecciones tejidos blandos a repetición.
- Total de duración antibiótica: 7-10 días

Bibliografía

1. Gerber J, Zaoutis T. Trends in the Incidence of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Infection in Children's Hospitals in the United States. *Clin Infect Dis*. 2009; 49(1): 65–71.
2. Klevens R, Morrison M, Nadle J. Invasive methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in the United States. *JAMA* 2007;298: 1763–1771.
3. Gijón M, Bellusci et Al. Factors associated with severity in invasive community-acquired *Staphylococcus aureus* infections in Children: A prospective European multi-center study. *Clinical Microbiology and Infection*, 2016, July: 643-648.
4. Pérez G, Martiren S, Reijtman V, Romero R, Mastroianni A, Casimir L, Bologna R. Community-acquired *Staphylococcus aureus* bacteremia in children: a cohort study for 2010-2014. *Arch Argent Pediatr* 2016;114(6):508-513.
5. Chan K, Ulloa R. Estudio prospectivo epidemiología y aspectos clínicos de los pacientes con infecciones invasoras de piel y tejidos blandos por *Staphylococcus aureus* adquiridos en la comunidad en Hospital Nacional de Niños. Tesis 2016(CLOBI-HNN-023-2014), 12-32.
6. Miller M, Lowy F et Al. *Staphylococcus aureus* in the Community: Colonization Versus Infection. *PloS One*. 2009, 40:8; 1-9.
7. Classics in infectious diseases. "On abscesses." Alexander Ogston 1844–1929. *Rev Infect Dis*. 1984;6: 122–128.

8. Pottinger P. MRSA infections. *Med Clin N am* 2013. 97: 58:10-17.
9. Kaplan SL, Hulten KG, Gonzalez BE, Hammerman WA, Lamberth L, Versalovic J. Three-year surveillance of community-acquired *Staphylococcus aureus* infections in children. *Clin Infect Dis* 2005;40: 1785–1791.
10. Moran GJ, Krishnadasan A, Gorwitz RJ, Fosheim GE, McDougal LK, Carey RB. Methicillin- resistant *S. aureus* infections among patients in the emergency department. *N Engl J Med* 2006;355:666–674.
11. Arêde P, Milheiriço C, de Lencastre H, Oliveira DC (2012) The Anti-Repressor MecR2 Promotes the Proteolysis of the mecA Repressor and Enables Optimal Expression of β -lactam Resistance in MRSA. *PLoS Pathog* 2012;8:1-17.
12. Gonzales B, Churchill R. PVL + MRSA Necrotizing Pneumonía presenting as fever of unknown origin. Gonzales B, Churchill R et Al. PVL + MRSA Necrotizing Pneumonía presenting as fever of unknown origin. *Journal of Bronchology & Interventional Pulmonology* 2017;24:63-66.
13. Bagga B, Shenep J. Managment of infections caused by Vancomycin Resistant. *World J Clin Infect Dis* 2016 August 25; 6(3): 28-36.
14. Yves G, Bertrand I, Philippe V, Fournet J, Gerard L, Bes M, François V, Yves P, Brousse N, Floret D, Etienne J. Association between *Staphylococcus aureus* strains carrying gene for Panton-Valentine leukocidin and highly lethal necrotising pneumonia in young immunocompetent patient. *The Lancet*, 2002; 359; 753-759.
15. Buitrago P, Herrera ML, Soriano-Fallas A, Camacho-Badilla K, Hernandez M, Ulloa-Gutierrez R. Infecciones por *Staphylococcus aureus* metilino

- resistente y sensible de la comunidad en niños de Costa Rica. SLIPE, 11.
16. Alvarez-Uria G, Reddy R. Prevalence and Antibiotic Susceptibility of Community-Associated Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus in a Rural Area of India: Is MRSA Replacing Methicillin-Susceptible Staphylococcus aureus in the Community. International Scholarly Research Network ISRN Dermatology. 2012; 1-5.
 17. Holmes L, Ma, C, Qiao H, Drabik C, Hurley C, Jones D, Judkiewicz S, Faden H. Trimethoprim-Sulfamethoxazole Therapy Reduces Failure and Recurrence in Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus Skin Abscesses after Surgical Drainage. The Journal of pediatrics infectious disease. Article in press, 2018.
 18. Hultén K, Mason E, Lamberth L, Forbes A, Revell P, and Kaplan S. Analysis of Invasive Community-Acquired Methicillin-Susceptible Staphylococcus aureus Infections during a Period of Declining CA-MRSA Infections at a Large Children's Hospital. Pediatric infectious disease journal. 2018(3):235-241.
 19. Jimenez-Truque N, Saye E, Thomsen I, Herrera ML, Creech B. Molecular epidemiology of methicillin-resistant staphylococcus aureus in costa rican children. Pediatric Infectious Disease Journal, 2014; 33; 180-182.
 20. Alvarado V, Mora M, Arias M, Rojas N, Chaves C. Antimicrobial resistance of Staphylococcus aureus, Costa Rica. Revista Costarricense de Salud Pública, 2011; 20; 102-106.
 21. Alegre ML, Chen L, David M, Bartman C, Boyle-Vavra S, Kumar N, Chong A, and Daum R. Impact of S. aureus USA300 Colonization and Skin Infections on Systemic Immune Responses in Humans. J Immunol.

- 2016; 197: 1118–1126.
22. Gordon O, Cohen M, Gross I, Amit S, Averbuch D, Engelhard D, Milstone A, Moses A. Staphylococcus aureus Bacteremia in Children: Antibiotic Resistance and Mortality. *Pediatric Infectious Disease Journal*: September 19, 2018. Post Acceptance.
23. Li A, Selvarangan R, Prgden R, French B, Yu D. Clindamycin-susceptibility Rates of Methicillin-resistant Staphylococcus aureus Varies by Infection Type in Pediatric Patients. *Pediatric Infectious Disease Journal*: August 2016; 35: 927–928.
24. Badiou C, Dumitrescu O, George N, et al. Rapid detection of Staphylococcus aureus Panton- Valentine leukocidin in clinical specimens by enzyme-linked immunosorbent assay and immunochromatographic tests. *J Clin Microbiol*. 2010;48: 1384–1390.
25. Indicadores demográficos cantonales 2013, INEC.
26. Molecular epidemiology of methicillin-resistant staphylococcus aureus in costa rican children.
27. Liu C, Bayer A, Cosgrove S, Daum R, Fridkin S, Gorwitz R, Kaplan S, Karchme S, Levine D, Murray B, Rybak M, Talan D, Chambers H. Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America for the Treatment of Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus Infections in Adults and Children. 2011; 52: 18-55.
28. Kaasch A, Fätkenheuer G, Prinz-Langenohl R, Paulus U, Hellmich M, Weiß V, Jung N, Rieg S, Kern W, Seifert H. Early oral switch therapy in low-risk Staphylococcus aureus bloodstream infection (SABATO): study protocol for a randomized controlled trial. *Open Access* 2015; 16: 1-10.

