

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS

PATRON DE RESISTENCIA ANTIBIOTICA DE LA DIFERENTES CEPAS DE ESTAFILOCOCO



VIVIAN MARLENE IZAGUIRRE GARCIA
MEDICA Y CIRUJANA

ÍNDICE

♦ INTRODUCCIÓN	1
♦ PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	2
♦ JUSTIFICACIÓN	4
♦ PROPÓSITO	5
♦ OBJETIVOS	6
♦ MARCO TEÓRICO	7
1. DEFINICIÓN	7
2. MORFOLOGÍA	8
3. TOXINAS ELABORADAS POR ESTAFILOCOCOS	10
4. EPIDEMIOLOGÍA	13
5. PATOGÉNESIS	14
6. MANIFESTACIONES CLÍNICAS	15
7. DIAGNÓSTICO	32
8. TRATAMIENTO	33
9. RESISTENCIA ANTIBIÓTICA	36
10. DETERMINACIÓN DE LA SENSIBILIDAD ANTIBIÓTICA	41
♦ METODOLOGÍA	42
♦ PRESENTACIÓN, ANÁLISIS Y DISCUSIÓN DE RESULTADOS	45
♦ CONCLUSIONES	60
♦ RECOMENDACIONES	61
♦ RESUMEN	62
♦ BIBLIOGRAFÍA	64
♦ ANEXOS	72

INTRODUCCIÓN

Las infecciones bacterianas representan un problema frecuente en cualquier institución hospitalaria. Actualmente la mayoría de estas infecciones es provocada por gérmenes como *Klebsiella ozanae*, *Pseudomonas*, *Acinetobacter* y *Estafilococos*^{33,50,22}. Debido al uso indiscriminado e irracional de terapias antimicrobianas, estos microorganismos han desarrollado mecanismos de resistencia, generando enormes gastos en consumo de antibióticos y aumento en la morbilidad en todos los servicios hospitalarios.

Describir el patrón de resistencia en los *estafilococos*, constituye un método útil para el inicio de antibioticoterapias racionales, que además reduce la incidencia de infecciones nosocomiales. Con ese fin, se llevó a cabo este estudio en el Hospital General San Juan de Dios, revisando los registros de los cultivos positivos para dichos microorganismos y su respectivo antibiograma durante los años de 1992 a 1995.

Los resultados demuestran que el *Staphylococcus aureus* es uno de los gérmenes aislados con mayor frecuencia, el cual, a diferencia de los datos obtenidos en estudios similares en otros países,^{8,18,36,40,47} aún no presenta resistencia significativa a oxacilina ni a cefalosporinas como cefalotina y cefotaxima. El *Estafilococo coagulasa* negativo es un germen problema, pues ninguno de los antibióticos evaluados registró actividad para más de 80 por ciento de los aislamientos, siendo vancomicina el único tratamiento efectivo.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El aparecimiento y la diseminación tan rápida de microorganismos resistentes a los agentes antimicrobianos se ha convertido en un problema mundial; problema multifactorial, correlacionado grandemente con el uso indiscriminado de antibióticos. Tan pronto como la penicilina fue introducida, se encontraron cepas de estafilococos resistentes a ésta. Al final de la década de los 40, se reportaba una pandemia hospitalaria de cepas resistentes. Al introducirse en 1960 las primeras penicilinas semisintéticas y cefalosporinas de primera generación, para contrarrestar la producción de β -lactamasas por microorganismos resistentes, se encontró de igual manera cepas con resistencia a la meticilina de forma natural. Las cepas de estafilococos resistentes a meticilina generalmente lo son a múltiples antibióticos (cuatro o cinco) y presentan genes que pueden ser transmisibles, por lo que el resultado ha sido una epidemia intrahospitalaria en todo el mundo.

En los últimos años, la mayoría de estafilococos coagulasa-negativos se han convertido resistentes a meticilina, siendo vancomicina el único tratamiento efectivo contra infecciones estafilococcicas en la mayoría de pacientes.

Actualmente el patrón de resistencia a vancomicina en enterococos se ha incrementado; resistencia que puede llegar a ser transferible de enterococos a estafilococos. Por lo anterior, hay una alta probabilidad que cepas de *Staphylococcus aureus* se conviertan

resistentes a vancomicina en los diferentes hospitales del mundo, resultando en un patógeno altamente virulento sin un tratamiento efectivo.

Es necesario hacer evidente el patrón de resistencia antibiótica de los estafilococos en un hospital escuela o de tercer nivel, para así racionalizar su uso e implementar normas, para así disminuir la prevalencia de infecciones nosocomiales por gérmenes multiresistentes.

El presente estudio trata de evidenciar el patrón de resistencia antibiótica de estafilococos en el Hospital General San Juan de Dios en los últimos años.

JUSTIFICACIÓN

El uso de antibióticos en los últimos años de manera inadecuada e irracional, ha provocado que ahora los hospitales enfrentan el hecho de que microorganismos como estafilococos coagulasa-negativos, *Staphylococcus aureus* y *Staphylococcus epidermidis*, no respondan adecuadamente al tratamiento convencional. Las consecuencias del incremento del patrón de resistencia antibiótica se resumen en un aumento en la morbi-mortalidad, generando enormes gastos en consumo de antibióticos en la Institución.

La descripción del patrón de resistencia determina las mejores opciones de tratamiento contra microorganismos con esquemas terapéuticos adecuados.

El Hospital General San Juan de Dios como hospital escuela y de referencia realiza múltiples cultivos, por esa razón el hecho de establecer el patrón de resistencia antibiótica del estafilococo aporta datos valiosos para la implementación de esquemas terapéuticos efectivos.

PROPÓSITO

El propósito de esta investigación fue determinar el patrón de resistencia antibiótica en el estafilococo en el Hospital General San Juan de Dios y así proponer un instrumento útil para el inicio de antibioticoterapias empíricas que disminuyan los costos hospitalarios y evitar tratamientos que induzcan el desarrollo de resistencia antibiótica.¹⁸

OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

Determinar el patrón de resistencia antibiótica del estafilococo en el Hospital General San Juan de Dios en el período comprendido de 1993 a 1996.

OBJETIVOS ESPECIFICOS

- ❖ Describir el patrón de resistencia antibiótica según tipo de estafilococo: *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis* y estafilococos coagulasa negativos.
- ❖ Determinar el patrón de resistencia de los estafilococos para antibióticos: cefalosporinas, meticilina, vancomicina, cefalotina, cefotaxima, ceftazidima, clindamicina, oxacilina e imipenem.

MARCO TEÓRICO

INFECCIONES ESTAFILOCÓCICAS

Los estafilococos son parte de la flora humana normal, pero también pueden causar una gran variedad de enfermedades e incluso causar la muerte. Los estafilococos coagulasa-positivos producen enfermedades de la piel, celulitis, forúnculos, infecciones de heridas, abscesos de tejidos profundos, flebitis, endocarditis, pericarditis, neumonía, empiema, osteomielitis y artritis séptica. Los estafilococos coagulasa-negativos han sido reconocidos como los causantes de varias clases de infecciones incluyendo bacteremia nosocomial, infecciones urinarias, bacteremia en el recién nacido, en aquellos con inmunosupresión, infecciones relacionadas con cuerpos extraños (como en prótesis valvulares o en derivaciones de líquido ceforraquídeo).¹⁷ El estafilococo coagulasa negativo también es el microorganismo que más frecuentemente causa peritonitis en pacientes con diálisis peritoneal ambulatoria.⁴⁴

1. DEFINICIÓN

Los estafilococos son miembros de la familia *Micrococcaceae*. Son cocos Gram positivos no móviles que se caracterizan por dividirse en más de un plano para formar grumos irregulares, no producen esporas. Generalmente producen catalasa. La mayoría son

anaerobios facultativos que crecen mejor en condición aeróbica que anaeróbica.¹⁵

El género *Staphylococcus* está formado por 31 especies, de las cuales la mitad son parte de la flora bacteriana del hombre; éstos se pueden encontrar en la piel, glándulas de la piel, y membranas mucosas, como en el interior de las fosas nasales.^{27, 34}

2. MORFOLOGÍA

Los estafilococos son bacterias no móviles, no flageladas que forman células de 0.5-µm. Su pared celular contiene peptidoglucano y ácido teicoico. El tamaño varía según la cepa y esta influenciado también por la edad del cultivo y el medio en el cual crece. El microorganismo forma racimos en donde las células están dispersas en tres planos con una configuración definida.

Los laboratorios clínicos utilizan el test de coagulasa para diferenciar al *Staphylococcus aureus* de otras especies menos virulentas. Este test se basa en la acción de coagulasa, una proteína extracelular que reacciona con protombina para formar estafilotrombina, la cual puede convertir fibrinógeno en fibrina (un efecto similar al realizado por la trombina). Todos los estafilococos que son aislados producen esta proteína, y por definición, otras especies de estafilococos de la flora humana no lo producen.³⁴

Los estafilococos que no producen coagulasa se dividen en 28 especies; dos han retenido su nombre por su importancia clínica, *Staphylococcus epidermidis* y *Staphylococcus saprophyticus*.³⁴

CUADRO 1
ESQUEMA SIMPLIFICADO DE IDENTIFICACIÓN
STAPHYLOCOCCUS AUREUS* Y *STAPHYLOCOCCUS
COAGULASA NEGATIVO

Característica	<i>Staphylococcus aureus</i>	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	<i>Staphylococcus saprophyticus</i>
Coagulasa	+	-	-
Resistencia a novobiocina (≥1.6 mg/l)	-	-	+
Fosfatasa	+	+	-
Forma ácido anaerobicamente a partir de:	+	-	+
- Manitol	+	+	+
- Sucrosa	+	-	+
- Trehalosa			

+ Positivo

- Negativo

FUENTE: Subcommittee on the Taxonomy of Staphylococci 1976 REFERENCIA 15

Los microorganismos por lo regular carecen de cápsula. Los estafilococos coagulasa-positivos tienen en su pared celular peptidoglucano, ácidos ribitolteicoico y proteína A.

La proteína A estafilocócica es el componente más abundante de la pared celular de los estafilococos coagulasa-positivos; ésta se une a la IgG de muchas especies de mamíferos (propiedad que la convierte

importante para muchas pruebas inmunológicas, como las de aglutinación).^{15, 54, 17}

3. TOXINAS ELABORADAS POR ESTAFILOCOCOS

El estafilococo coagulasa-positivo elabora una gran variedad de toxinas extracelulares entre las que se encuentran α -, β -, γ - y δ -hemolisinas, leucocidina, hialuronidasa, estafilocinasa, bacteriocinas; toxinas epidermolíticas, enterotoxinas y la toxina del síndrome de choque tóxico.

- Toxinas hemolíticas:

α Hemolisina: se produce por la mayor parte de microorganismos coagulasa-positivos. Posee propiedades hemolíticas, dermonecróticas y letales en estado aislado. La proteína interacciona y daña diferentes membranas celulares, libera hemoglobina de los eritrocitos en diferentes especies de mamíferos, lisa plaquetas humanas y destruye lisosomas. Produce contracción del músculo liso vascular y esquelético.

β -Lisina: fosfolipasa que actúa específicamente sobre la esfingomielina y lisolecitina de ovejas y bueyes, pero no en humanos.

γ - Lisina: toxina inmunogénica que se encuentra en suero de pacientes con infección estafilocócica profunda; actúa sobre eritrocitos.

δ - Lisina: causa lisis en eritrocitos, produce dermonecrosis y en células gastrointestinales de algunas especies, eleva los niveles

de monofosfato cíclico de adenosina inhibiendo la absorción de agua.

CUADRO 2
PROPIEDADES DE LAS TOXINAS HEMOLÍTICAS DE LOS ESTAFILOCOCOS

Propiedad	α alfa	β beta	γ gamma	δ delta
Acción sobre eritrocitos humanos	$\pm$	+	+++	+++
Actividad letal	+++	$\pm$	$\pm$	+
Destrucción de leucocitos	Si	No	Si	Si
Dermonecrosis	Si	No	No	Si

- Toxinas epidermolíticas: existen dos toxinas, A y B, capaces de separar las capas adyacentes de células del estrato granuloso de la epidermis, ocasionando las diferentes manifestaciones cutáneas del síndrome de piel escaldada. La toxina actúa fuera de la célula, no ocasiona muerte directa de la célula o lisis de la membrana celular o alguna respuesta inflamatoria, sólo daña las células de la epidermis superficial.

- Enterotoxinas: se han identificado antigénicamente siete enterotoxinas que pueden ser elaboradas por estafilococos

coagulasa-positivos. Estas se han nombrado A, B, D y E; C se divide en los tipos C₁, C₂ y C₃. Son termoestables, resisten a la acción de las proteasas como tripsina, quimotripsina y pepsina y a la ebullición. Cuarenta por ciento de las cepas de estafilococos producen más de dos tipos de enterotoxinas. Entre las manifestaciones clínicas se ha encontrado que causan vómitos, son pirogénicas y son capaces también de producir trombocitopenia e hipotensión.

- Toxina del síndrome de shock tóxico: esta toxina (denominada TSST-1 por sus siglas en inglés *Toxic Shock Syndrome Toxin-1*) fue descubierta en 1981. TSST-1 está asociada a un síndrome que se caracteriza por fiebre, hipotensión, mialgia, vómitos y diarrea, un rash eritematoso con descamación subsecuente, e hiperemia de membranas mucosas.²⁵ La producción máxima de esta toxina es entre un pH de 7 y 8, y disminuye durante condiciones anaeróbicas y en presencia de concentraciones elevadas de glucosa. La toxina purificada cuando es inyectada a animales presenta un efecto pirogénico y estimula la producción de interleucina 1.^{38, 9}

- Estafilocinasa: algunas cepas de *Staphylococcus aureus* digieren fibrina por efecto de la estafilocinasa, la cual activa al plasminógeno para formas plasmina. Esta actividad se demuestra por el apareamiento de zonas claras inmediatas a la periferia de colonias de estafilococos.^{17, 15}

4. EPIDEMIOLOGÍA

Los estafilococos tienen la capacidad de colonizar casi todas las especies animales; el *Staphylococcus epidermidis* está presente de manera universal en la piel del hombre. Pueden estar presentes en portadores asintomáticos que tienen estafilococos en una o más áreas del cuerpo, incluyendo nariz, pelo, piel, uñas, axilas y periné. Los estafilococos colonizan al hombre luego del nacimiento. Del 6% al 24% de los recién nacidos luego de 3 ó 4 días en un pabellón de niño sano ya están colonizados por *Staphylococcus aureus*. Entre el personal hospitalario, existe una prevalencia de 25% de portadores sanos.²⁵

El estado asintomático es fuente de infección para el mismo individuo y para los que le rodea, pero aún no se han determinado los factores que predisponen al individuo para convertirse en portador, pero se han identificado pacientes con mayor riesgo de ser portadores: drogadictos, diabéticos dependientes de insulina y pacientes en hemodiálisis. Además, existe relación entre afecciones de piel, complicaciones postquirúrgicas, infecciones de herida operatoria y el estado de portador.^{54, 1, 41}

Los estafilococos producen diversos síndromes, con manifestaciones clínicas que varían desde una simple pústula hasta septicemia y muerte. El signo clínico primario es una o varias lesiones que contienen pus; la formación de abscesos constituye el cuadro patológico típico. Las enfermedades estafilocócicas generan cuadros clínicos y epidemiológicos en diferentes grupos y poblaciones (recién

nacidos, mujeres con menstruación o en pacientes hospitalizados).⁴⁰

Los estafilococos pueden transmitirse por múltiples vías, incluso contacto con personas infectadas, con portadores asintomáticos, diseminación aérea y a través de objetos contaminados.²⁸ De estos, el contacto de una persona con una lesión estafilocócica es importante en la diseminación. Las personas con lesiones abiertas diseminan microorganismos en el ambiente y a otros mediante el contacto directo. En un hospital, la transmisión estafilocócica se disemina de un individuo infectado a otro, a través de las manos de médicos o enfermeras. Los estafilococos se generalizan en el ambiente, y pueden cultivarse de vestidos, alfombras; cepillos, maquinillas de afeitar, en cualquier superficie ambiental. La diseminación aérea de estos agentes infecciosos es posible sobre todo en quirófanos con mala ventilación y mucho tráfico.^{15, 18, 45}

5. PATOGÉNESIS

Los estafilococos causan enfermedad por dos mecanismos: invasión directa de tejidos y liberación de toxinas. El dato clave de la lesión estafilocócica es el absceso. La destrucción tisular local en el lugar de inoculación, seguida de hiperemia y una respuesta inflamatoria marcada por la acumulación de gran número de leucocitos polimorfonucleares. Después, necrosis en el centro de la lesión, formando una pared de fibrina en el área que rodea la lesión y luego ocurre en el centro una necrosis de licuefacción; La lesión madura consiste en una pared de fibrina rodeada de tejidos inflamados y un

núcleo central de pus (microorganismos y leucocitos). Las bacterias vivas pueden permanecer dentro de estas lesiones un lapso considerable. Al acumularse el pus, drena hacia la superficie de la piel o tejidos adyacentes, donde forma fístulas y abscesos secundarios.^{17,}

24

Además de la extensión local, los estafilococos coagulasa-positivos pueden diseminarse de modo hematógeno desde el foco de la infección, aun desde abscesos de pequeño tamaño. Es posible que, mediante esta vía, se genere la infección de huesos, articulaciones y válvulas cardíacas. La presencia de cuerpos extraños aumenta la incidencia de infección por estafilococos, ya que para piel se necesita un inóculo muy grande (10^6 a 10^7 microorganismos para colonizarla) en contraste con los que son necesarios en presencia de un cuerpo extraño pequeño, como una sutura (menos de 100 microorganismos).

54

El mecanismo primario de defensa del huésped contra estafilococos, especialmente contra *Staphylococcus aureus*, es por medio de la piel y membranas mucosas junto con el complemento mediado por leucocitos polimorfonucleares.^{17,}

6. MANIFESTACIONES CLÍNICAS

♦ Infecciones cutáneas:

El impétigo bulloso se produce predominantemente en niños; ocurre más frecuentemente en climas calientes y húmedos. Inicia como una mácula roja que se transforma rápidamente en una vesícula

de paredes delgadas, que se rompe con facilidad, descargando un suero. Este coagula formando una costra color miel, que constituye el elemento distintivo del impétigo. Se produce cicatrización espontánea generalmente dentro de las pocas semanas, pero no es raro observar un curso prolongado. Se han reportado casos de glomerulonefritis aguda secundaria a cepas nefritogénicas de este patógeno.^{6, 54}

El forúnculo, infección común, aguda, profunda, generalmente necrótica, del folículo piloso. Generalmente aparece en un sitio de fricción, presión e irritación local, como por ejemplo, al rasarse. Es observado frecuentemente en diabéticos o en individuos con seborrea o desnutridos, debilitados e inmunodeficientes. Se forma una inflamación folicular roja y pequeña que aumenta rápidamente de tamaño y forma una proyección dura, en forma de cono, rodeada por un halo rojo. A medida que ocurre supuración se forma una pústula y más tarde necrosis en el vértice del nódulo. Cuando esta punta se abre, escapa pus con la descarga de un centro necrótico (que a veces debe ser quitado). El edema y enrojecimiento desaparecen a medida que la cavidad se llena con tejido de granulación, dejando una mácula violácea que cicatriza dejando marca. La lesión puede ser única, múltiple o aparecer en colonias.^{54, 3, 6, 30}

La celulitis es una infección de tejidos blandos mal localizada, que se produce con un foco de infección de la piel adyacente o sin él. Puede extenderse con rapidez, en tanto que la supuración se retarda. Se manifiesta como una zona de edema, eritema, calor local y sensibilidad. La epidermis generalmente no se encuentra afectada. Es factible que la celulitis se extienda y afecte tejidos subyacentes más

profundos, provocando complicaciones como osteomielitis y artritis séptica.^{54, 12}

La foliculitis superficial es una inflamación aguda, subaguda o crónica de la porción distal del folículo piloso producida por estafilococos coagulasa positivos. Es un desorden común en niños, adolescentes y adultos jóvenes, especialmente los que sufren de acné o tienden a la seborrea. La transpiración excesiva, maceración y falta de higiene pueden ser factores predisponentes. Aparecen pústulas pequeñas, foliculares, de forma esférica, que frecuentemente están atravesadas por un pelo pequeño. La abertura folicular sobresaliente puede estar cubierta por una costra pequeña. Generalmente hay lesiones múltiples, aunque pueden ocurrir lesiones individuales.^{6, 3, 17, 12}

♦ Infecciones de heridas:

Las infecciones de heridas postoperatorias se presentan como un 20% de las infecciones nosocomiales; suturas, exudado y tejidos con mal flujo promueven el crecimiento del estafilococo. *Staphylococcus aureus* y *Staphylococcus epidermidis* son los patógenos más frecuentemente aislados en cultivos, ya que forman parte de la flora normal de la piel.^{54, 17,}

El estafilococo coloniza las heridas postoperatorias o heridas penetrantes produciendo una zona indurada de celulitis que sufre necrosis central, seguida de formación de abscesos conteniendo un pus espeso, cremoso, sin olor y de color amarillo o crema. Puede haber bacteremia con producción de abscesos metastásicos.

En las heridas limpias, como hernioplastias, existe un riesgo muy bajo de infección, 1% a 2%. En heridas ligeramente contaminadas, como histerectomías y colecistectomías, hay riesgo de infección de 5% a 15% de los casos. Las heridas, como colectomías, gastrectomías realizadas por úlceras sangrantes, o colecistectomías en presencia de bilis infectada, hay un riesgo de 10% a 20% si la herida es cerrada, por lo que generalmente se deja abierta para cierre por segunda intención.

En heridas sucias o con inminente infección, como traumas penetrantes, o hay un absceso previo a la intervención quirúrgica, existe riesgo de infección en 50% de los casos por lo que es dejada abierta. El tratamiento de las infecciones quirúrgicas es la incisión y el drenaje, pero en algunos casos hay necesidad de debridar. ^{35, 42, 17, 30}

Cuando existe infección de prótesis vasculares, válvulas cardíacas, articulaciones artificiales, soportes metálicos para huesos, reemplazos de fascia, se producen infecciones locales al principio que luego pueden evolucionar a bacteremia y sepsis si no se inicia un tratamiento adecuado. El patógeno más frecuentemente aislado, no sólo en infecciones nosocomiales, sino en infecciones adquiridas en la comunidad secundarias a la colocación de dispositivos intravasculares, es el *Staphylococcus aureus*, que junto con Gram negativos, han aumentado el riesgo de bacteremias. ^{49, 13} El tratamiento consiste en el uso de profilaxis antibiótica previo a la intervención; pero cuando ya está presente la infección, generalmente se debe retirar la prótesis. ^{35, 42}

♦ Ojo:

La conjuntivitis purulenta puede producirse por infección estafilocócica coagulasa-positiva. La tinción de Gram del exudado mostrará leucocitos polimorfonucleares y cocos Gram-positivos. Los orzuelos, pueden afectar las glándulas sebáceas o los folículos de los párpados, los cuales son bien localizados en pacientes sin fiebre que pueden ser tratados con diversos esquemas de tratamiento (con paños calientes y pomadas con antibióticos) para evitar complicaciones. Si se trata de una celulitis del párpado, deben administrarse antibióticos sistémicos después del cultivo del pus. ³

La celulitis estafilocócica próxima al ojo siempre se debe considerar como una infección seria debido a que puede extenderse a los tejidos periorbitarios, ocasionar celulitis orbitaria, y desde allí a través del drenaje venoso, al seno cavernoso. Esta complicación puede asociarse a trombosis del seno cavernoso, que es una enfermedad progresiva con alta morbi-mortalidad, a pesar del tratamiento. Es posible que se reconozca por parálisis de pares craneales III, IV y VI, proptosis, obstrucción de la vena retiniana, y deterioro visual agudo, además de inflamación periorbitaria. Son frecuentes la extensión meníngea y las manifestaciones de septicemia. Además de la extensión a partir de la infección facial, la celulitis orbitaria puede ser consecuencia de abscesos dentarios, sinusitis maxilar y, en particular, de sinusitis etmoidales. ^{17, 54, 3, 30}

♦ Oído, nariz y garganta:

En presencia de tímpano perforado, los estafilococos coagulasa-positivos son frecuentes y pueden causar mastoiditis. Pueden producir procesos supurativos de la nasofaringe, incluidos senos paranasales, abscesos periamigdalinos y abscesos retrofaríngeos.

La traqueítis bacteriana también puede ser causada por este microorganismo y probablemente, representa a una infección secundaria a traqueítis viral; este síndrome que afecta sobre todo a niños, pone en peligro la vida, con posibilidad de ser rápidamente progresiva, con posición intermedia entre la epiglotitis y traqueobronquitis viral, en la mayor parte de sus manifestaciones clínicas y de gravedad. La insuficiencia respiratoria grave se asocia con la acumulación de secreción purulenta espesa en la tráquea, así como con fuerte edema subglótico. El padecimiento comienza con disfonía y estridor inspiratorio, seguido de fiebre y dificultad respiratoria. El diagnóstico se realiza a través de broncoscopia que revela edema subglótico, secreción purulenta, con frecuencia asociado a neumonía.^{34, 17}

♦ Tromboflebitis:

Ésta se relaciona con el uso de catéteres infectados, la cual a menudo responde al efectuar el retiro de la aguja o catéter. Sólo en el 50% de los pacientes con bacteremia asociada de venoclisis intravenosa, tiene evidencia clínica de flebitis en la vena canulada; por tanto, resulta obvio que puede ocurrir bacteremia sin signos clínicos locales.¹⁹

A pesar de que el uso de dispositivos intravasculares ha aumentado debido a que se han convertido en instrumentos indispensables en la medicina moderna, así también han aumentado las infecciones secundarias a éstos y los costos relacionados al manejo de estas complicaciones.^{48, 19, 13}

El patógeno que con más frecuencia es aislado en infecciones secundarias a dispositivos intravasculares es el *Staphylococcus aureus*, siendo los cultivos de origen hospitalario y de infecciones adquiridas en la comunidad. Entre los microorganismos aislados en bacteremias se han encontrado cepas de estafilococos resistentes a meticilina en el ámbito hospitalario.^{49, 13}

♦ Neumonía y empiema:

Se reconocen dos formas principales: neumonía primaria por inoculación directa a través de vías respiratorias e infección pulmonar hematógena secundaria o metastásica con secuencia de bacteremia con siembra pulmonar durante la evolución de endocarditis o septicemia relacionada con infección en otro sitio.

Los factores que predisponen incluyen enfermedad pulmonar crónica, leucemia, tratamiento antibiótico previo, infecciones cutáneas preexistentes, enfermedad respiratoria viral (en particular sarampión). La exploración física en general sugiere empiema o neumotórax. Los signos radiológicos presentan derrame pleural, neumotórax que se desarrollan rápidamente. Pueden haber neumatoceles, que se cree que se ocasionan por áreas localizadas de necrosis bronquiolar y alveolar lo cual permite el paso del aire al intersticio.

La neumonía primaria es más común en niños cuyo patrón radiológico varía de un infiltrado pulmonar, un punteado, nódulos duros y luego neumatocelos. Los neumatocelos, en general se ven después de los estadios iniciales, y pueden reconocerse como cavidades llenas de aire de aspecto quístico de paredes delgadas. Se cree que se ocasionan por áreas localizadas de necrosis bronquiolar y alveolar lo cual permite el paso del aire al intersticio. La rotura del neumatocele es uno de los dos mecanismos que generan neumotórax; el otro es la formación de una fístula broncopleural por necrosis localizada de la pared bronquial.

El diagnóstico se establece mejor cuando se aísla el microorganismo en sangre, líquido pleural o pulmón. La presencia de estafilococos en secreciones pulmonares superiores o esputo no es suficiente, por su frecuencia en la laringe normal.

En la infección pulmonar estafilocócica metastásica secundaria, se desarrolla por vía hematógena en un paciente con infección focal diseminada, bacteremia persistente y/o endocarditis. Esta forma de infección viral es siempre bilateral y multifocal, lo que empieza con infiltrados consolidados redondos, grandes o pequeños que presentan émbolos sépticos. Con frecuencia se desarrolla derrame pleural y complicaciones broncopleurales.^{17, 54, 34, 30}

♦ Bacteremia:

Entre los microorganismos que causan bacteremia se encuentra el *Staphylococcus aureus*. Existen dos clases de bacteremia causada por éste: primaria y secundaria. Hay bacteremia primaria cuando en

un paciente que presenta fiebre y escalofríos el cultivo crece *Staphylococcus aureus* pero no tiene un foco identificable primario de infección. La bacteremia secundaria está asociada a un foco obvio de infección periférica, por ejemplo una línea arterial. Con frecuencia no se reconoce hasta que se produce una diseminación hematógena secundaria como por ejemplo osteomielitis, artritis séptica o infección profunda. Puede ocasionar enfermedad fulminante con choque y coagulación intravascular diseminada y, por otro lado, focos metastásicos de infección. Además se ha encontrado que cuando un paciente es portador nasal de *Staphylococcus aureus*, aumenta el riesgo de presentar bacteremia, durante la hospitalización en cuidados intensivos.^{41, 28}

Las complicaciones de un episodio de bacteremia por *Staphylococcus aureus* son de dos variedades: el primer caso es de tipo no-supurativo; por ejemplo, pacientes que presentan síndrome de shock séptico, algunos también desarrollan coagulación intravascular diseminada. El segundo, es de tipo supurativo, que involucra diseminación metastásica por vía hematógena hacia las válvulas cardíacas y a otros órganos. El desarrollo de endocarditis por esta vía es poco común; los órganos mas afectados son los huesos, articulaciones, riñones y rara vez a meninges.^{54, 17, 34}

♦ Endocarditis:

Esta condición se desarrolla luego de un episodio de bacteremia estafilocócica durante la cual un grupo de gérmenes coloniza una o varias válvulas cardíacas. La endocarditis consiste en dos

síndromes clínicos: el primero es endocarditis bacterial subaguda, y el segundo es endocarditis bacterial aguda.

Endocarditis bacterial subaguda: el paciente presenta historia de fiebre leve de varios días o semanas con o sin escalofríos, mialgias, sudores nocturnos, y pérdida de peso. Casi siempre hay historia de enfermedad valvular preexistente, y la especie de estafilococo causante es principalmente el *Staphylococcus epidermidis* y surge como una complicación luego de remplazar quirúrgicamente la válvula afectada, dos meses después aproximadamente.

Endocarditis bacterial aguda: el paciente experimenta fiebre alta de inicio súbito, escalofríos, y mialgias, con dolor lumbar y algunos síntomas gastrointestinales. En la mayoría de casos, el paciente tiene historia de enfermedad valvular preexistente. *Staphylococcus aureus* es el agente causal más frecuente. Los signos diagnósticos más importantes para distinguir la bacteremia causada por *Staphylococcus aureus* son: un nuevo soplo cambiante, evidencia de vegetaciones en un ecocardiograma bidimensional y presencia de fenómenos embólicos.^{54, 17, 11}

♦ Osteomielitis:

Se origina por estafilococos coagulasa-positivos, aunque también microorganismos entéricos juegan un papel importante en las infecciones nosocomiales. Ocurre por dos vías principales: diseminación hematógena aguda y un foco contiguo infeccioso.

La osteomielitis hematógena aguda tiene diferentes manifestaciones que se relacionan con la edad. Estas diferencias son

consecuencia de la naturaleza propia del patrón óseo vascular, en: 1) niños de hasta un año de edad; 2) niños entre un año y la pubertad; 3) adultos cuando cesa el crecimiento óseo. En el lactante, los huesos membranosos se dañan al igual que los largos y presenta pocos signos sistémicos. A menudo hay carencia de signos locales, excepto pseudoparálisis o incapacidad para el movimiento de la extremidad afectada.

El dato distintivo de la osteomielitis infantil, es la tendencia al desarrollo de artritis séptica adyacente, estancamiento permanente del crecimiento óseo, o ambos problemas. Esto es a consecuencia de que el hueso infantil tiene vasos que perforan la placa de crecimiento, lo que permite que la infección alcance la epífisis y no es raro que cause daño articular y epifisario permanente.

Luego del período neonatal la osteomielitis se puede presentar de forma aguda con fiebre y signos de sépsis de manera dominante. La forma subaguda de la enfermedad se presenta con molestias en el hueso afectado. En la infancia, la afección se encuentra con más frecuencia en huesos largos, aunque también debe ser considerada en la pelvis, rótula y huesos pequeños de manos y pies, ya que son de difícil diagnóstico. Durante esta edad las últimas ramificaciones de la arteria nutritiva de los huesos largos, son las asas capilares que se encuentran en la metáfisis, justo por debajo de la placa de crecimiento. Las bacterias se encuentran en los lagos venosos, exactamente por debajo de estos capilares, lo que produce trombosis y diseminación retrógrada de la infección. Después de un año de edad, los vasos ya no cruzan la placa cartilaginosa de crecimiento y la irrigación de la

epífisis está alejada de la metáfisis. Por esta razón, la infección de la metáfisis rara vez llega a la articulación o a la epífisis.

En niños ocurre osteomielitis a consecuencia de traumatismo abierto e infección continua, mientras que en adultos es más probable que resulte de la extensión infecciosa desde un foco contiguo.

En adultos y adolescentes se observa un tipo particular de osteomielitis hematógena que afecta las vértebras. Clínicamente, la osteomielitis vertebral es notable por su comienzo insidioso, síntomas vagos y ausencia de fiebre o sépsis. Por lo general, los pacientes padecen dolor vago en la región de la espalda afectada.

La biopsia ósea es un método importante para la confirmación de osteomielitis, pues los datos de laboratorio son muy vagos, y los leucocitos no aumentan en número aunque sí la velocidad de sedimentación. Un 50 % de los hemocultivos son positivos y útiles para determinar el agente causal. 17, 34, 54, 30

♦ Pericarditis purulenta:

En casi todos los pacientes hay enfermedad, con frecuencia asociada a infecciones respiratorias, meningitis, osteomielitis e infecciones de la piel. Los síntomas más frecuentes son fiebre, dificultad en la respiración, tos, taquipnea y disnea, hasta signos de insuficiencia cardíaca progresiva. Se observan anomalías electrocardiográficas del segmento ST, pero en pocos se presenta disminución del voltaje. Se aprecia cardiomegalia con una forma cardíaca globular en la radiografía del tórax de casi todos ellos. 37, 17

♦ Síndrome de la piel escaldada estafilocócica:

Este síndrome abarca un espectro amplio de enfermedades dermatológicas asociadas a infección estafilocócica. Las manifestaciones dermatológicas de la piel, difieren en tamaño y extensión, pero todas tienen una semejanza superficial a las lesiones de piel producidas por el escaldado. Los cambios de la piel se deben a la acción de la toxina epidermolítica producida por ciertas cepas de estafilococos.

La forma más generalizada y grave del síndrome de la piel escaldada, es una descamación ampulosa y crítica de la piel, en áreas considerables. Se le conoce también como enfermedad de Ritter y *penfigus neonatorum*, cuando se da en neonatos; y necrólisis epidérmica tóxica o enfermedad de Lyell cuando es en niños mayores o adultos. Entre los signos clínicos se presentan eritrodermia dolorosa difusa, ampollas de paredes delgadas y flácidas que se rompen espontáneamente y la epidermis superficial se separa en grandes hojas, quedando la superficie roja y húmeda. De uno a tres días estas zonas se secan y la superficie corporal total experimenta una descamación secundaria.

La segunda forma generalizada del síndrome de la piel escaldada es la eritrodermia escarlatiniforme difusa, en la que el paciente experimenta eritrodermia dolorosa y difusa, que no se distingue de los estadios iniciales de la forma epidermolítica y difusa de la enfermedad; luego la piel presenta aspecto similar a la escarlatina estreptocócica con eritrodermia difusa, textura en lija y aumento de eritema en las crestas palmares. Además la piel es

dolorosa al tacto, no hay exantema en el paladar o lengua de fresa. De dos a cinco días después del apareamiento de la eritrodermia, se producen fisuras alrededor de ojos y boca; cinco días después la piel sufre descamación.^{17, 15, 34, 38, 3, 30}

♦ Síndrome de shock tóxico:

Esta entidad aunque a menudo se confunde con shock séptico, tiene manifestaciones clínicas únicas que incluyen eritrodermia difusa, descamación, hiperemia conjuntival y faríngea, daño muscular y síntomas gastrointestinales, asociados a hipotensión o shock daño multiorgánico. Fue descrita por primera vez en 1978, y luego se reconoció como una enfermedad que afecta principalmente a pacientes jóvenes sanos y a mujeres durante la menstruación.^{45, 38, 39}

Para definir los casos de del síndrome de shock tóxico se han creado algunos criterios:

CUADRO 3

CRITERIOS PARA LA DEFINICION DE CASOS DEL SINDROME DE SHOCK TOXICO

- Temperatura $\geq$ a 38.9°C
- Erupción: eritoderma macular difuso
- Descamación: 1 a 2 semanas después del inicio de la enfermedad, particularmente las plantas de los pies, dedos, y dedos de los pies.
- Hipotensión: Presión sanguínea sistólica $\leq$ 90 mmHg para adultos; para niños, menos del quinto percentil en menores de 16 años de edad; síncope ortoestático o vértigo ortoestático.
- Presentar tres o más sistemas involucrados:

- A. Gastrointestinal: vómitos o diarrea al principio de la enfermedad
- B. Muscular: mialgia grave o nivel de fosfocinasa de creatinina mayor que el doble del límite superior normal
- C. Renal: BUN o creatinina en el suero mayor que el doble del límite superior normal o más de cinco leucocitos por campo en ausencia de infección urinaria
- D. Membrana mucosa: hiperemia vaginal, orofaríngea o conjuntival
- E. Hepático: bilirrubina total, SGOT o SGTP mayor que el doble del límite superior normal
- F. Hematológico: plaquetas menores de 100,000/mm³
- G. Sistema nerviosos central: desorientación o alteraciones de la conciencia sin signos focales neurológicos cuando la hipotensión y la fiebre estuvieron ausentes

Nota: se deben obtener resultados negativos en cultivos de sangre, garganta o de líquido cefalorraquídeo y de pruebas serológicas para sarampión, leptospirosis o fiebre de las montañas rocosas

REFERENCIA: Toxic shock syndrome, United States MMWR 46(22):492-495, 1997. Centers of Disease Control.⁹

Actualmente, se han acumulado evidencias de que la toxina de shock séptico, TSST-1, como el factor principal de virulencia en la patogénesis del mismo.^{17, 45, 38, 9, 39, 14}

♦ Infecciones causadas por estafilococo coagulasa-negativo:

Los estafilococos coagulasa-negativos son los microorganismos aerobios predominantes en la flora normal de la piel. Es un patógeno importante en infecciones del sistema nervioso central con derivaciones de líquido cefalorraquídeo, en flebitis y bacteremia

El *Staphylococcus epidermidis* ocasiona infecciones urinarias especialmente en ancianos hospitalizados con patología urinaria obstructiva o con catéteres de Foley.^{54, 34}

El *Staphylococcus aureus* causa infecciones urinarias por dos mecanismos: primero, durante bacteremia causada por estafilococo, el microorganismo se aloja en la corteza renal; segundo, el microorganismo asciende para causar infecciones bajas del tracto urinario por catéteres de Foley o por patologías del tracto urinario que pudiera presentar el paciente. Aproximadamente el 10% de pacientes con bacteremia estafilocócica excretan el microorganismo por la orina; en otros estudios, el 25% de pacientes con infección definida por *Staphylococcus aureus*, había tenido un episodio de bacteremia, por el cual se formaron pequeños abscesos corticales que luego se rompen en algunos pacientes hacia los túbulos y la orina.⁵⁴

El 5% de los pacientes con infección urinaria primaria causada por estafilococo pueden desarrollar bacteremia secundaria. En algunos pacientes la infección renal se asienta en las estructuras retroperitoneales y perinefríticas, cuyo resultado es fibrosis e infección crónica. Los pacientes diabéticos y con enfermedades renales concomitantes, pueden desarrollar abscesos perinefríticos francos que requieren tratamiento agresivo y drenaje.³

7. DIAGNÓSTICO:

La tinción de Gram realizada de manera adecuada con una buena muestra sugiere la presencia de estafilococos. Los cultivos de

especímenes recobrados, con técnica apropiada confirman el diagnóstico. Cuando se aísla *Staphylococcus epidermidis* en hemocultivos, como organismo único y en un solo espécimen sugiere que se trata de un contaminante. Los medios de cultivo utilizados para lograr el crecimiento bacteriano son Agar MacConkey y Agar nutritivo.

15

Otra técnica utilizada para el diagnóstico de las infecciones estafilocócicas es la difusión en gel y contrainmuno-electroforesis para la detección de anticuerpos contra ácido teicoico. Esta técnica sólo detecta los anticuerpos hacia el ribitol del ácido teicoico en la pared celular del *Staphylococcus aureus*, por lo que carece de utilidad para el diagnóstico de infecciones causadas por *Staphylococcus epidermidis*. Aproximadamente 90% de los pacientes con endocarditis desarrollan títulos elevados de anticuerpos ácido teicoico. Pero esta técnica que suele ser sensible, no es específica para otros tipos serios de infecciones por estafilococos. Los estudios serológicos pueden resultar de utilidad para la demostración de infecciones estafilocócicas, pero no detectan pacientes con infecciones graves, de aquéllos con bacteremia no complicada.^{17, 34, 54, 24, 15, 30}

8. TRATAMIENTO:

El tratamiento contra las infecciones estafilocócicas depende del drenaje de las acumulaciones de pus y uso racional del tratamiento antibiótico. Este tipo de infecciones tiende a recurrir y resistir, por lo que se requiere tratamiento antibiótico prolongado para todas las

infecciones, salvo las menores. Una razón importante de la persistencia o recurrencia del microorganismo, es la omisión del drenaje quirúrgico o que se discontinúa el tratamiento antibiótico y las bacterias vivas persisten y se diseminan.

Cuando se presume que los estafilococos son causa de infección, es conveniente el tratamiento con un antibiótico resistente a la penicilinasas o cefalosporinas, antes del aislamiento y examen adecuado de sensibilidad. Cuando el *Staphylococcus aureus* es resistente a metilina, vancomicina es el tratamiento de elección.²⁶ Asimismo, es, en algunos casos, el tratamiento preferente para *Staphylococcus epidermidis* antes de los resultados de las pruebas de sensibilidad, aunque ha habido reportes de resistencia de microorganismos coagulasa-negativos resistentes a vancomicina.⁴⁴

El tratamiento con vancomicina contra cepas resistentes a metilina presenta desventajas, pues ésta puede ser ototóxica en dosis altas (30 a 40 µgramos/mililitro) y es de alguna manera flebitogénica y con costo elevado.

Otras drogas disponibles son las quinolonas como la ciprofloxacina, ofloxacina y lomefloxacina que podrían ofrecer tratamiento alternativo a la vancomicina. Entre las ventajas que proporcionan está la posibilidad de tratamiento por vía oral, pero, se han reportado fallos en el tratamiento de osteomielitis y el apareamiento de cepas resistentes entre estafilococos resistentes a metilina.^{54, 43.}

Oxacilina y nafcilina aún presentan una buena alternativa de tratamiento, pues la mayoría de estafilococos aún son sensibles a ella.

Además aún se puede contar con tratamientos como cloramfenicol, ciprofloxacina, trimetropin sulfametoxazol, rifampicina y tetraciclina, pues en algunas cepas de estafilococos son sensibles a ellas.^{17, 43, 26,}

CUADRO 4
TRATAMIENTO ANTIBIOTICO SEGÚN TIPO DE ESTAFILOCOCO

BACTERIA	TRATAMIENTO		OTRO TRATAMIENTO EFECTIVO
	ELECCION	ALTERNATIVO	
<i>Staphylococcus aureus</i> , sensible a metilina	Penicilina sintética resistente a penicilinasas: dicloxacilina, oxacilina, nafcilina, metilina	Cefalosporinas de primera generación vancomicina, eritromicina, clindamicina.	Otras alternativas: imipenem+ cilastatin, amoxicilina/clavulanato ticarcilina/clavulanato ampicilina/sulbactam ciprofloxacina, ²⁶ perfloxacina
<i>Staphylococcus aureus</i> , resistente a metilina	Vancomicina	Teicoplanina ²⁰	Rifampicina, trimetropin-sulfametoxazol ⁴¹ novobiocina ácido fusídico
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	Vancomicina		Cefalotina
<i>Staphylococcus saprophyticus</i>	Trimetropin-sulfametoxazol ³¹ tetraciclina	Cefalosporinas	

Fuente: guide to antimicrobial therapy 1996⁴³

9. RESISTENCIA ANTIBIOTICA

La resistencia antibiótica permite que las infecciones progresen en muchas personas, inclusive pueden llegar a matar a algunas. El problema es que muchos agentes antimicrobianos ya no destruyen a todas las cepas bacterianas.^{40, 46, 51}

Las cepas resistentes producen proteínas que anulan los efectos de los antibióticos de varias formas. Cada proteína es expresada por un gen que la cepa susceptible obtiene y que sus antecesores no poseen. Estos genes han aumentado en prevalencia y se pueden observar como dos procesos: emergencia y diseminación.⁴⁰

Aparición de genes resistentes:

Las primeras cepas de especies encontradas resistentes a un agente a veces tienen el mismo gen nuevo resistente. Otros genes que expresan resistencia a un agente aparecen después. Se han descrito más de 100 genes diferentes, cada uno expresando resistencia a un tipo de antibiótico.⁴⁰

Muchos de estos nuevos genes se han encontrado primeramente en un plásmido adyacente a otros genes resistentes dentro de una sección de un trasposoma llamado integrón. El integrón parece que sirve como un sitio especial para que se adquieran genes y luego se expresen.⁵

Diseminación de genes resistentes:

Cuando de un gen emergen copias, éstas se diseminan a muchos lugares y a muchas especies; por ejemplo, la diseminación del gen de penicilinasa del *Staphylococcus aureus* primero se originó en hospitales y luego en comunidades de todas partes, se delineó hace cuatro décadas por un tipo de fago.⁵³ Muchos de estos genes, ahora, se encuentran dentro de segmentos de DNA llamados trasposomas, los cuales son capaces de moverse de un plásmido a otro.⁴⁰

❖ Resistencia a antibióticos β -lactámicos

Luego de la introducción de la penicilina, en 1941 el *Staphylococcus aureus* era susceptible a ella; pero al poco tiempo, en 1942, se encontraron cepas resistentes a la penicilina.^{32, 8, 4}

Las β -lactamasas inactivan los antibióticos β -lactámicos uniéndose de forma covalente a la porción carbonil del anillo β -lactámico e hidrolizando su unión covalente. Para protegerse de los antibióticos β -lactámicos, las bacterias deben producir grandes cantidades de β -lactamasas capaces de hidrolizarlas antes de que las destruya. En contraste, para que una sola bacteria se proteja, debe restringir la entrada de β -lactámicos al periplasma y producir cantidades suficientes de β -lactamasas.

La ausencia de una membrana externa en bacterias Gram-positivas obliga a *Staphylococcus aureus* a producir cantidades grandes de β -lactamasas para resistir a la penicilina. En consecuencia, los plásmidos de *Staphylococcus aureus* llevan

genes para inducción así como un gen estructural de β -lactamasa; esto le da la facultad a la bacteria de producir grandes cantidades de β -lactamasas cuando es expuesta a la penicilina.^{32, 40}

Otro mecanismo que utiliza el *Staphylococcus aureus* es el de importar un gen que produce β -lactamasas y para luego codificarlo.

❖ Resistencia a metilicina

Luego de la introducción de la metilicina a la terapéutica, se identificaron cepas de *Staphylococcus aureus* resistentes a la metilicina en Inglaterra, 1961. Luego no se reportaron casos en América, a no ser por algunos brotes epidemiológicos y casos esporádicos.^{47, 49, 2} Pero, en 1975 el estafilococo resistente a metilicina tuvo un incremento considerable en casos de infección nosocomial y adquirida en la comunidad. Este estafilococo resistente a metilicina es muy virulento y sus cepas son a menudo resistentes también a cefalosporinas, eritromicina, tetracilina.

Actualmente los estafilococos resistentes a la metilicina se encuentran presentes en la mayoría de hospitales de muchos países. El microorganismo es muchas veces resistente a varios antibióticos y algunas cepas presentan la capacidad de transmitirse fácilmente a otros microorganismos.^{2, 21}

La resistencia a metilicina se atribuye a la presencia en la membrana bacteriana de proteínas de unión a la penicilina con

baja afinidad a los antibióticos β -lactámicos, específicamente la proteína de unión 2^a, que se encuentra codificada en la porción cromosómica del gen *mec*. Este sitio de unión alterado, obstaculiza la unión de los antibióticos β -lactámicos a su blanco en la pared celular.

Las cepas de estafilococos resistentes a metilicina representan actualmente por lo menos 15% de cepas nosocomiales de *Staphylococcus aureus*.^{47, 49, 8, 18, 36, 40}

Según un estudio realizado en Guatemala, ya en 1982 se encontraba en las unidades de cuidado crítico una incidencia de 40 a 50% de cepas de estafilococo coagulasa-negativo resistente a metilicina.²⁴ Durante un estudio en 1993, se demostró que el *Staphylococcus aureus* se encuentra entre los gérmenes nosocomiales resistentes a antibióticos aislados con mayor frecuencia en un hospital nacional de tercer nivel.²² En 1996 se realizó otro estudio en donde se encontró que estafilococo coagulasa-negativo con resistencia hasta de un 80% resistente a imipenem, oxacilina, cefalotina, cefataxima, ceftazidima, clindamicina, excepto para vancomicina.⁵⁰

❖ Resistencia a vancomicina

Luego de que surgieron cepas de estafilococos resistentes a metilicina, el único tratamiento a la disposición para el tratamiento clínico y profiláctico es la vancomicina. Como resultado, el uso de vancomicina se ha incrementado

dramáticamente, por lo que su costo se ha elevado y además han surgido cepas de enterococos resistentes a este agente.^{2, 52}

El mecanismo preciso por el cual hay resistencia a las drogas glicopépticas (vancomicina) aún no se ha totalmente dilucidado, pero se piensa que hay una modificación del blanco del residuo de N-acetil-D-alanina-D-alanina por proteínas codificadas de genes de resistencia transferibles. El gen llamado "van A," se ha descrito como transportador de un plásmido transmisible y es capaz de inducir resistencia a estreptococos no enterogénicos. Cepas con genes "van C" y "van B" presentan resistencia a vancomicina.⁴⁷

Vancomicina, un antibiótico glicopeptídico que introducido para uso clínico en 1958, fue usado infrecuentemente, como alternativa a otros agentes; pero debido al incremento mundial de cepas de estafilococos resistentes a meticilina y a otros factores (aumento de infecciones secundarias a la colocación de prótesis y por colitis producida por *Clostridium difficile*) el uso de la vancomicina se incrementó en 1970.^{47, 10,}

A finales de 1980 inició el reconocimiento de que existía la posibilidad de que, secundario a la resistencia de enterococos a la vancomicina,⁵² éstos pudieran transferir a los estafilococos la resistencia, hecho que se comprobó experimentalmente.^{16, 10, 29,}

40

El primer caso reportado de susceptibilidad disminuida a la vancomicina fue en Japón en mayo de 1996 en un paciente pediátrico. La disminución de la susceptibilidad a la vancomicina

en *Staphylococcus aureus* aumentaba la posibilidad de que algunas cepas se convirtieran totalmente resistentes a los agentes antimicrobianos disponibles.^{10, 36}

Se ha reconocido, previamente, disminución de la susceptibilidad a vancomicina en infecciones causadas por estafilococos coagulasa-negativos (*Staphylococcus epidermidis* y *Staphylococcus haemolyticus*).^{44, 20}

El Centro de Control de Enfermedades (CDC) reportó el primer caso de susceptibilidad disminuida a vancomicina en U.S. en Junio 1997,⁷ pero en Agosto 1997 fue reportada resistencia a vancomicina en un paciente con peritonitis meticilino-resistente asociada a *Staphylococcus aureus*.⁸

En Guatemala se han realizado estudios sobre el patrón de susceptibilidad antibiótica de estafilococos, donde se han encontrado cepas con elevado porcentaje de resistencia a los antimicrobianos, excepto para vancomicina.^{33, 50}

10. DETERMINACION DE SENSIBILIDAD ANTIBIOTICA:

Las pruebas de sensibilidad antimicrobiana a medicamentos pueden hacerse en medios sólidos, como pruebas con discos, en caldo en tubos o en fosos de placas de microdilución. Las pruebas de disco por lo general, indican si un cultivo es sensible o resistente a las concentraciones séricas del fármaco que se logran *in vivo* con los regímenes posológicos convencionales, proporcionando así una guía

valiosa para la selección del tratamiento. Los discos de papel filtro se impregnan con antibióticos; a partir del disco se produce por difusión o gradiente de concentración del antibiótico en el medio. Como la difusión es un proceso continuo, el gradiente de concentración nunca es estable por largo tiempo, sin embargo, puede lograrse alguna estabilización permitiendo que la difusión se inicie antes de que comience el crecimiento bacteriano. Para obtener resultados, cada prueba se ha estandarizado cuidadosamente, y se compara el tamaño de la zona de inhibición contra un estándar del mismo medicamento (método Kirby-Bauer).^{24,3}

METODOLOGIA

TIPO DE ESTUDIO

Estudio descriptivo-retrospectivo

OBJETO DE ESTUDIO

Se revisaron los resultados de antibiogramas por el método de Kirby-Bauer practicados a los cultivos positivos para estafilococos en el Hospital General San Juan de Dios durante los años de 1992 a 1995.

MUESTRA

Los análisis de cultivos del Laboratorio de Microbiología del Hospital General San Juan de Dios que fueron positivos para

estafilococos durante los años de 1992 a 1995, cuyo total fue de 1972 cultivos.

CRITERIOS DE INCLUSION

Cultivos positivos para *Staphylococcus aureus*

Cultivos positivos para *Staphylococcus epidermidis*

Cultivos positivos para estafilococo coagulasa negativo

RECURSOS

Computadora personal

Boleta de recolección de datos

Software EPI-INFO

PROCEDIMIENTO PARA RECOLECTAR LA INFORMACION

Se revisaron las papeletas del Laboratorio de Microbiología correspondientes a los años de 1992 a 1995, incluyendo en el estudio todo informe positivo para estafilococos. Los datos obtenidos a partir de dichos registros fueron: nombre, sexo, sitio de aislamiento, servicio de procedencia de la muestra y resultado del antibiograma por el método Kirby- Bauer. Con los datos obtenidos de este método se tabularon los datos provenientes de los discos con cefotaxima, ceftriaxona, cefalotina, penicilina, clindamicina, eritromicina, oxacilina, tetraciclina, trimetropin - sulfametoxazol y vancomicina. La información se analizó según el sistema de computación EPI-INFO.

VARIABLES

VARIABLE	DEFINICION CONCEPTUAL	DEFINICION OPERACIONAL	ESCALA DE MEDICION	UNIDAD DE MEDIDA
Estafilococos	Cocos Gram positivos patógenos	Reportados con cultivos positivo	Nominal	Cultivos positivos para <i>Staphylococcus aureus</i> <i>Staphylococcus epidermidis</i> Estafilococos coagulasa negativos
Cultivo positivo	Resultado de microbiología	Resultado de microbiología encontrado en registro	Nominal	Positivo Negativo
Fecha de cultivo	Dato en el tiempo de la realización del cultivo	Dato en el tiempo Según aparezca registrado	Nominal	Años de 1992 a 1995
Sensibilidad antibiótica	Prueba de disco realizada con el método Kirby-Bauer realizado a los cultivos positivos	Resultado de sensibilidad antibiótica según aparezca registrado.	Nominal	Sensible Resistente

PRESENTACIÓN, ANÁLISIS Y DISCUSIÓN DE RESULTADOS

Se analizaron un total de 1972 cultivos positivos para *Staphylococcus aureus* y Estafilococo coagulasa negativo correspondientes a los años de 1992, 1993, 1994 y 1995 registrados en el archivo del laboratorio de microbiología del Hospital General San Juan de Dios.

CUADRO 1 DISTRIBUCIÓN DE CEPAS AISLADAS DE *STAPHYLOCOCCUS AUREUS* Y *STAPHYLOCOCCUS EPIDERMIDIS*

De acuerdo al método Kirby Bauer. Hospital General San Juan de Dios. 1992 a 1995

TIPO DE ESTAFILOCOCO	FRECUENCIA	PORCENTAJE
<i>Staphylococcus aureus</i>	1043	52.9
<i>Staphylococcus coagulasa negativo</i>	929	47.1
Total	1972	100
Fuente: Archivo del Laboratorio de Microbiología. HGSJD		

El Cuadro 1 muestra la distribución de estafilococos aislados; en donde el *Staphylococcus aureus* representa el 52.9 por ciento del total de cepas aisladas. Este resultado es similar a los datos de la literatura, en donde el principal representante de este grupo de bacterias aislado con mayor frecuencia es el *Staphylococcus aureus*.

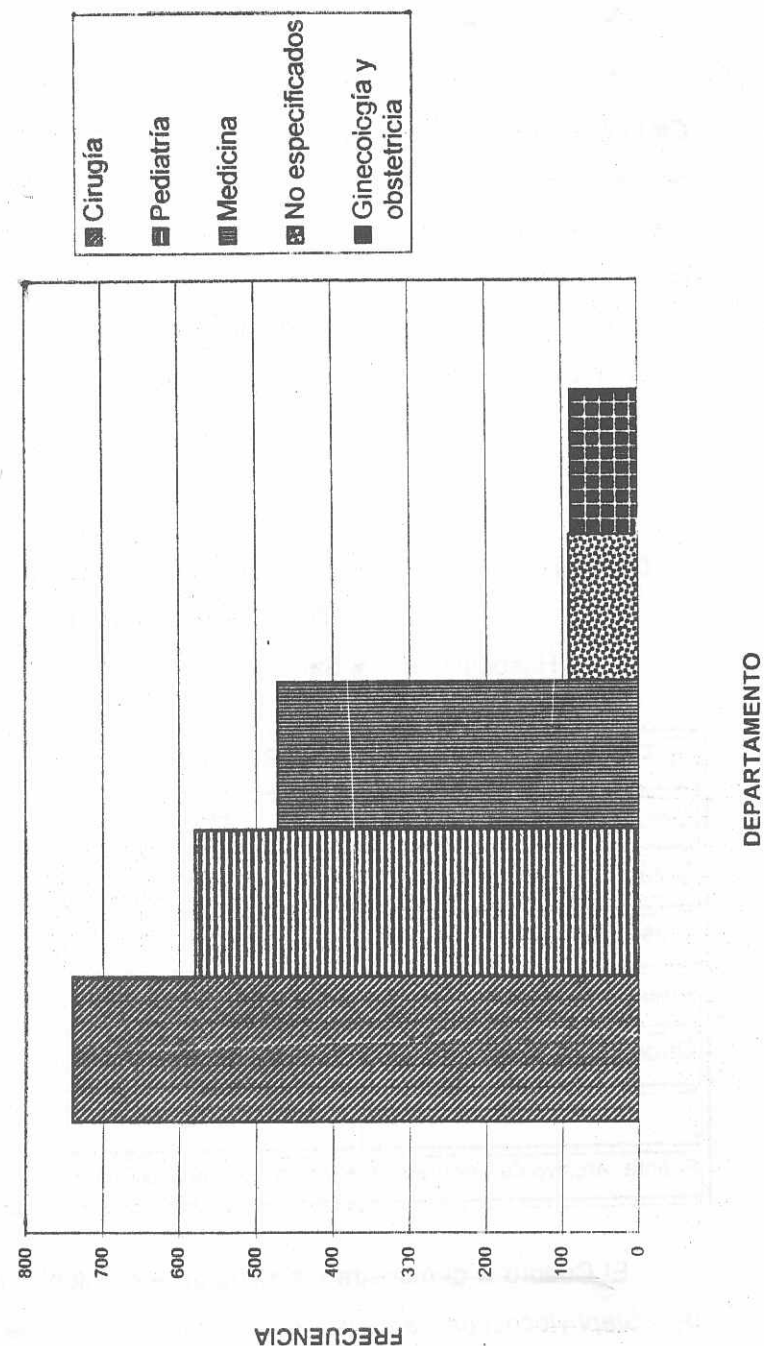
CUADRO 2

**DISTRIBUCIÓN DE CEPAS DE ESTAFILOCOCOS AISLADAS
POR DEPARTAMENTO DE PROCEDENCIA
DEL CULTIVO**

Método Kirby Bauer. Hospital General San Juan de Dios
1992 a 1995

DEPARTAMENTO	FRECUENCIA	PORCENTAJE
Cirugía	740	37.5
Pediatría	579	29.4
Medicina	472	23.9
No especificados	92	4.7
Ginecología y obstetricia	89	4.5
TOTAL	1972	100

**DISTRIBUCION DE CEPAS DE STAPHYLOCOCCUS AISLADAS POR
DEPARTAMENTO DE PROCEDENCIA DEL CULTIVO**
Método Kirby Bauer. Hospital General San Juan de Dios 1992 a 1995



Del total de cepas aisladas, la mayoría pertenecía a servicios de Cirugía General (37.5 por ciento). Los datos obtenidos pueden ser el resultado de que en dichos servicios existe mayor número de situaciones que conllevan a infecciones por estafilococos, tal es el caso de heridas operatorias, úlceras y procedimientos quirúrgicos invasivos. Sin embargo, no se puede descartar la posibilidad de que exista subregistro en el resto de departamentos

CUADRO 3

DISTRIBUCIÓN DE CEPAS DE ESTAFILOCOCOS AISLADAS SEGÚN SITIO DE AISLAMIENTO

Hospital General San Juan de Dios. 1992 a 1995

SITIO DE AISLAMIENTO	FRECUENCIA	PORCENTAJE
Piel y tejidos blandos	894	45.3
Catéteres y hemocultivos	466	23.6
Vías urinarias	168	8.5
Vías respiratorias	110	5.5
Otros	334	16.9
TOTAL	1972	100 %
Fuente: Archivo de Laboratorio de Microbiología. HGSJD		

El Cuadro 3 demuestra los sitios de aislamiento más frecuentes de *Staphylococcus aureus*; en donde piel y tejidos blandos

representan el primer lugar (33.9 por ciento) esto se debe a que *Staphylococcus aureus* es germen de la flora normal de la piel el cual contamina heridas operatorias y lesiones en piel.

Los hemocultivos representaron el 14.5 por ciento del total de cepas aisladas, debido al gran número de bacteremias que los pacientes pueden presentar secundarias a procedimientos invasivos en piel o el gran número de catéteres, los cuales son contaminados por flora indígena de la piel (*Staphylococcus aureus*). Otro factor que se puede desencadenar estos resultados es la mala asepsia en el lugar de venopunción ya que esto puede contaminar la muestra para cultivo.

Los cuadros 3a y 3b y las Gráficas 2 y 3 indican el patrón de resistencia por porcentaje de Estafilococos coagulasa negativo y de *Staphylococcus aureus* que fueron aislados de catéteres, que se analizan por separado debido a que es importante reconocer que corresponden a infecciones nosocomiales. Solamente se pudieron tabular los resultados de los cultivos de los años de 1993 y 1995 debido a que en los otros años no hubo información suficiente.

Según el patrón de resistencia del Estafilococo coagulasa negativo obtenido de los antibiogramas de catéteres se observa que para este tipo de infecciones los medicamentos que deberían de presentar buenos resultados terapéuticos son cefotaxima, cefalotina y ceftriaxona, pero se observa en la práctica clínica que tales medicamentos presentan fallos por lo que el único medicamento recomendado contra las infecciones nosocomiales por Estafilococo coagulasa negativo es vancomicina.

CUADRO 3 A

DISTRIBUCIÓN DE RESISTENCIA ANTIBIÓTICA SEGÚN
SITIO DE AISLAMIENTO: CATÉTERES

STAPHYLOCOCCUS AUREUS

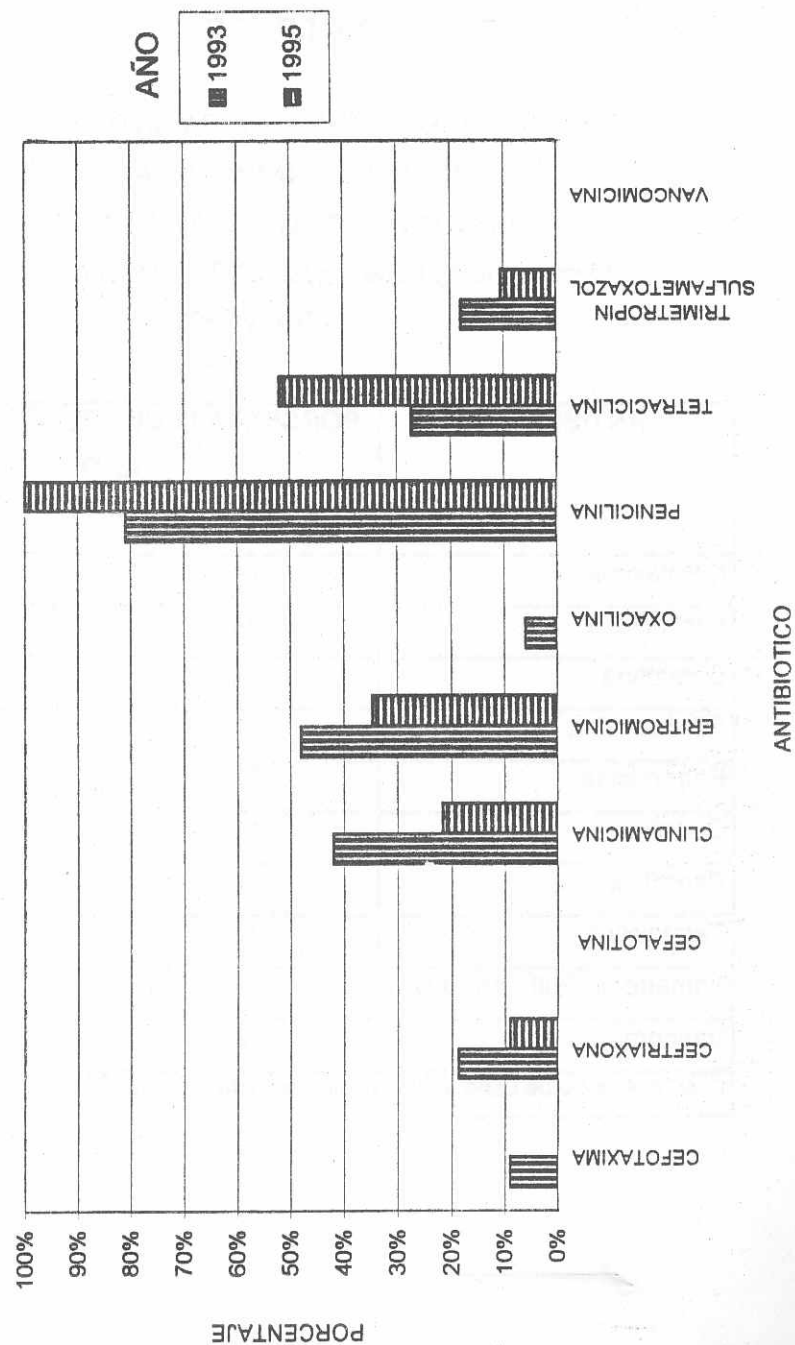
Método Kierby Bauer. Hospital General San Juan de Dios.

1993 y 1995

ANTIBIOTICO	PORCENTAJE DE RESISTENCIA POR AÑO	
	1993	1995
Cefotaxima	9	0
Ceftriaxona	19	9
Cefalotina	0	0
Clindamicina	42	22
Eritromicina	48	35
Oxacilina	6	0
Penicilina	81	100
Tetraciclina	27	52
Trimetropin Sulfametoxazol	18	11
Vancomicina	0	0

Fuente: Archivo de Laboratorio de Microbiología. HGSJD

DISTRIBUCION DE PATRON DE RESISTENCIA ANTIBIOTICA POR SITIO DE AISLAMIENTO
CATETERES
STAPHYLOCOCCUS AUREUS



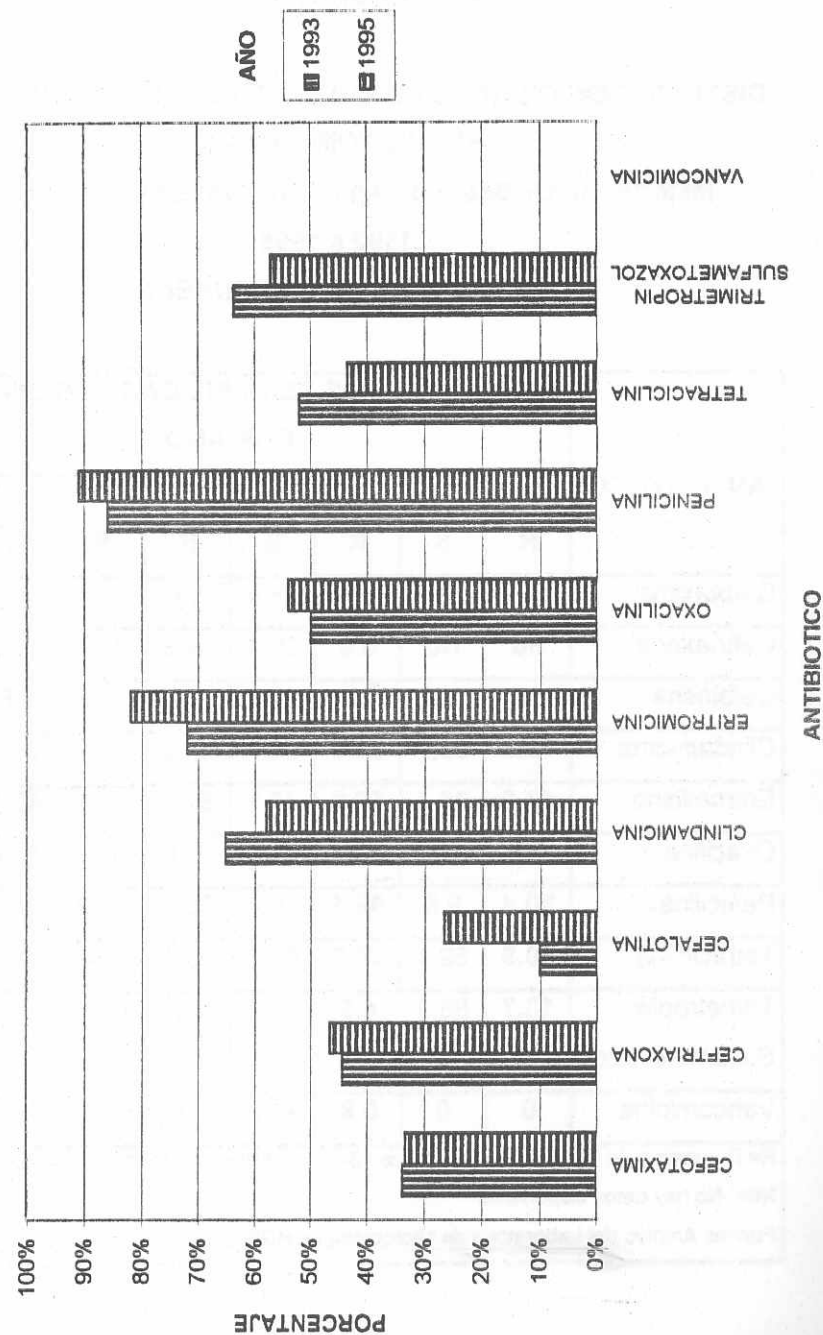
CUADRO 3 B

**DISTRIBUCIÓN DE RESISTENCIA ANTIBIÓTICA SEGÚN
SITIO DE AISLAMIENTO: CATÉTERES
STAPHYLOCOCO COAGULASA NEGATIVO**
Método Kierby Bauer. Hospital General San Juan de Dios.
1994 y 1995

ANTIBIOTICO	PORCENTAJE DE RESISTENCIA POR AÑO	
	1993	1995
Cefotaxima	34	33
Ceftriaxona	44	47
Cefalotina	10	27
Clindamicina	65	58
Eritromicina	72	82
Oxacilina	50	54
Penicilina	86	91
Tetraciclina	52	43
Trimetropin Sulfametoxazol	64	57
Vancomicina	0	0

Fuente: Archivo de Laboratorio de Microbiología. HGSJD

**DISTRIBUCION DE PATRON DE RESISTENCIA ANTIBIOTICA POR SITIO DE
AISLAMIENTO
CATETERES
ESTAFILOCOCO COAGULASA NEGATIVO**



CUADRO 4

DISTRIBUCIÓN DE RESISTENCIA Y SENSIBILIDAD ANTIBIÓTICA SEGÚN PORCENTAJE

Método Kierby Bauer. Hospital General San Juan de Dios
1992 a 1995

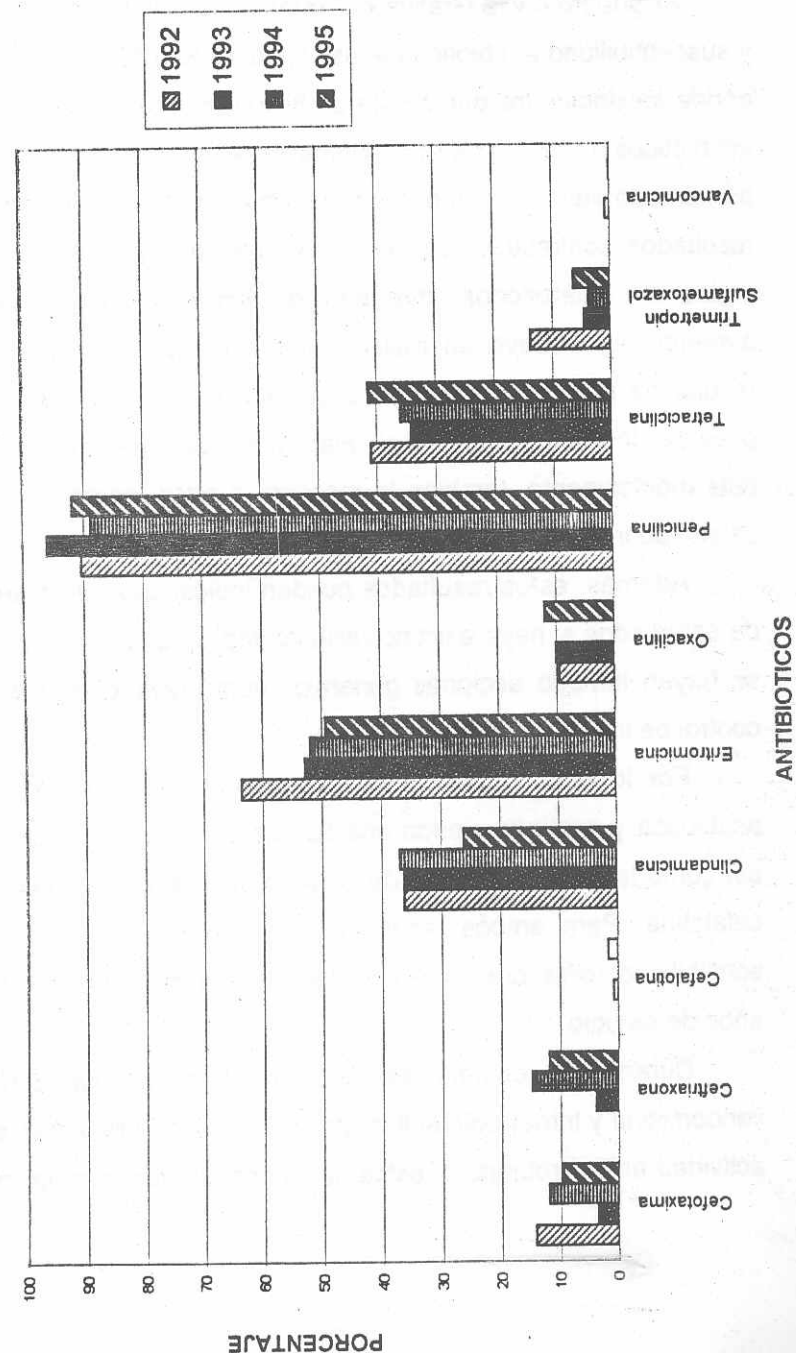
STAPHYLOCOCCUS AUREUS

ANTIBIOTICO	PORCENTAJE DE SENSIBILIDAD Y RESISTENCIA POR AÑO							
	1992		1993		1994		1995	
	R	S	R	S	R	S	R	S
Cefotaxima	14.2	85.8	3.6	96.4	12	88	9.6	90.4
Ceftriaxona	nd	Nd	3.9	96.1	14.8	85.2	11.9	88.1
Cefalotina	nd	Nd	0.8	99.2	nd	nd	1.6	98.4
Clindamicina	36.3	63.7	36.3	63.7	37.0	63	26.2	73.8
Eritromicina	63.6	36.4	52.9	47.1	51.9	48.1	49.3	50.7
Oxacilina	9.5	90.5	10.1	89.9	nd	nd	11.9	88.1
Penicilina	90.4	9.6	96.1	3.9	88.8	11.2	91.9	8.1
Tetraciclina	40.9	59.1	34.2	65.8	36.0	64	41.4	58.6
Trimetropin	13.7	86.3	4.5	95.5	3.7	96.3	6.3	93.7
Sulfametoxazol								
Vancomicina	0	0	0.8	99.2	0	100	0.05	99.5

R= Porcentaje de Resistencia Antibiótica S= Porcentaje de Sensibilidad Antibiótica
Nd= No hay datos disponibles
Fuente: Archivo del Laboratorio de Microbiología. HGSJD

DISTRIBUCION DE RESISTENCIA ANTIBIOTICA STAPHYLOCOCCUS AUREUS

Método Kirby bauer. Hospital General San Juan de Dios. 1992 a 1995



El Cuadro 4 y la Gráfica 4 expresan la distribución de resistencia y susceptibilidad antibiótica de las cepas de *Staphylococcus aureus* en donde se encuentra que existe un 80 por ciento de susceptibilidad a antibióticos como Oxacilina, Cefotaxima y Ceftriaxona que no ha presentado variación importante durante los años estudiados. Estos resultados contrastan con los datos obtenidos en otros estudios en cepas de enterococos, que en los últimos años han presentado aumento significativo en resistencia antibiótica. La razón de estos resultados puede ser atribuida a que no hay resistencia a metilicina, pues por lo general cuando el *Staphylococcus* presenta resistencia a este medicamento, también lo presenta a otros, como por ejemplo a cefalosporinas.

Además estos resultados pueden indicar que durante los años de estudiados si haya existido racionalidad en el uso de antibióticos y se hayan tomado acciones generales como lavado de manos en el control de infecciones nosocomiales.

Por lo tanto, oxacilina continúa presentando poca resistencia antibiótica y continúa siendo una terapia efectiva contra este germen así como las cefalosporinas de primera generación, especialmente la cefalotina. Para ambos medicamentos existe un 90 por ciento de sensibilidad, cifra que no ha variado significativamente durante los años de estudio.

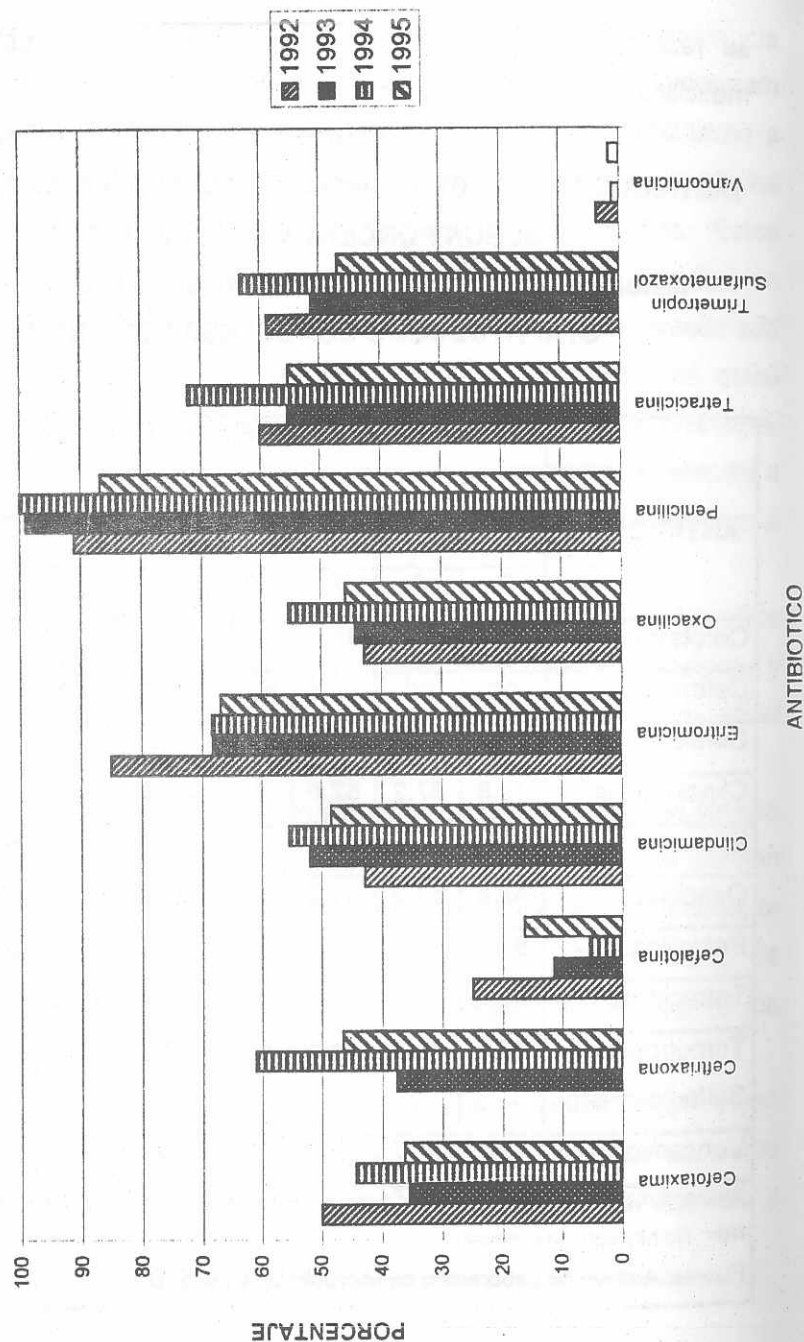
Durante el estudio se encontró que medicamentos como vancomicina y trimetropin-sulfametoxazol también presentan excelente actividad antimicrobiana, y estos datos concuerdan con la literatura y

se recomienda su uso cuando se presentan cepas resistentes a metilicina.

CUADRO 5
DISTRIBUCIÓN DE RESISTENCIA Y SENSIBILIDAD ANTIBIÓTICA
SEGÚN PORCENTAJE 1992 a 1995
Método Kierby Bauer. Hospital General San Juan de Dios
STAPHYLOCOCO COAGULASA NEGATIVO

ANTIBIOTICO	PORCENTAJE DE RESISTENCIA Y SENSIBILIDAD POR AÑO							
	1992		1993		1994		1995	
	R	S	R	S	R	S	R	S
Cefotaxima	50.0	50	35.6	64.4	44.4	55.6	36.3	63.7
Ceftriaxona	nd	nd	37.6	62.4	61.1	38.9	46.5	53.5
Cefalotina	25.0	75	11.4	88.6	5.5	94.5	16.3	83.7
Clindamicina	42.8	57.2	52.0	48	55.5	44.5	48.4	51.6
Eritromicina	85	15	68.2	31.8	68.4	31.6	66.9	33.1
Oxacilina	42.8	57.2	44.3	55.7	55.5	44.5	45.9	54.1
Penicilina	91.0	9	99.0	1	100	0	86.7	13.3
Tetraciclina	60.0	40	55.4	44.6	72.2	27.8	55.3	44.7
Trimetropin	58.8	41.2	51.3	48.7	63.2	36.8	46.9	53.1
Sulfametoxazol								
Vancomicina	3.7	96.3	1.2	98.8	0	100	1.7	98.3
R= Porcentaje de Resistencia Antibiótica S= Porcentaje de Sensibilidad Antibiótica								
Nd= No hay datos disponibles								
Fuente: Archivo de Laboratorio de Microbiología. HGSJD								

GRAFICA 5
DISTRIBUCION DE RESISTENCIA ANTIBIOTICA POR AÑO
STAPHYLOCOCO COAGULASA NEGATIVO
 Método Kirby Bauer. Hospital General San Juan de Dios. 1992 a 1995



El patrón de resistencia bacteriana evidencia que para el *Estafilococo coagulans* negativo, ningún antibiótico demuestra actividad contra un porcentaje superior al 80 por ciento excepto para vancomicina. (Cuadro 5 y Gráfica 5) No obstante como se observa que para la Cefalotina se registró una buena actividad contra más del 80 por ciento de las cepas durante los años de estudio, dicho dato se correlaciona con lo descrito, pues para cepas de *Staphylococcus epidermidis*, el tratamiento se basa en el uso de vancomicina y cefalotina, aunque frecuentemente se pueden encontrar discrepancia entre los datos obtenidos in vitro y la efectividad clínica, principalmente cuando el control de oxacilina muestra resistencia, como en este caso (más del 50 por ciento de las cepas son resistentes a este medicamento). Tal discrepancia obedece a que el método utilizado fue el Kirby Bauer y no la medición de concentraciones inhibitorias mínimas.

Se puede encontrar que la resistencia antibiótica no ha variado de manera significativa; se esperaría que ésta aumentara gradualmente, pero este patrón no se observa en este caso.

Con este germen en particular si su presencia es sospechada el tratamiento de elección es la vancomicina.

CONCLUSIONES

- ◆ Los datos de distribución de resistencia antibiótica para *Staphylococcus aureus* y *Staphylococcus coagulasa* negativo son un instrumento útil para el inicio de antibioticoterapias empíricas pues proporcionan información propia del patrón de resistencia.
- ◆ *Staphylococcus aureus* no presenta resistencia a metilina por lo que aún el tratamiento de elección contra infecciones causadas por este microorganismo que presenta un menor porcentaje de resistencia son las penicilinas sintéticas resistentes a penicilinas como dicloxacilina, oxacilina y nafcilina. Otra alternativa son las cefalosporinas de primera generación y la vancomicina.
- ◆ Aunque se observa en los resultados obtenidos que varios medicamentos poseen buena actividad terapéutica contra infecciones por *Estafilococos coagulasa* negativo, en la práctica la mejor opción para el tratamiento es el uso de la vancomicina.
- ◆ La resistencia antibiótica de las diferentes cepas de *estafilococos* permaneció constante durante los años estudiados, sin encontrar aumentos o reducciones significativas.

RECOMENDACIONES

- ◆ Este trabajo evidencia que es necesario implementar estrategias para realizar vigilancia epidemiológica constante de resistencia bacteriana, dado el dinamismo con que los diferentes microbios adquieren resistencia.
- ◆ Es necesario realizar esfuerzos encaminados a la identificación microbiológica de los agentes causantes de las infecciones, pues los tratamientos empíricos de amplio espectro solo ayudan a inducir resistencia y elevar los costos hospitalarios.
- ◆ Los *Estafilococos coagulasa* negativos representan un problema muy grande de resistencia antibiótica, por lo que deben vigilarse detalladamente año con año.

RESUMEN

Con el propósito de conocer el patrón de resistencia antibiótica de las diferentes cepas de estafilococos, se revisaron los informes de cultivos y respectivos antibiogramas existentes en el archivo del Laboratorio de Microbiología del Hospital General San Juan de Dios correspondientes a los años de 1992 a 1995. Se recopilaron 1972 cultivos positivos para *Staphylococcus aureus* y *Estafilococo coagulasa negativos*.

Los resultados demuestran que el patrón de resistencia antibiótica para las diferentes cepas de estafilococos se mantuvo constante, sin encontrar aumentos o reducciones que demuestren cambios significativos en la sensibilidad antimicrobiana.

Debido al gran número de procedimientos invasivos y que el *Staphylococcus aureus* es un germen que coloniza normalmente piel, el sitio de aislamiento más frecuentemente involucrado fue la piel y tejidos blandos, seguido por catéteres y hemocultivos.

El patrón de resistencia encontrado demuestra que el *Estafilococo coagulasa negativo* es un germen problema para el hospital, pues ninguno de los antibióticos evaluados registró actividad para más del 80 por ciento de los aislamientos, y la mejor opción terapéutica para su tratamiento es el uso de vancomicina.

El *Staphylococcus aureus* en particular no representa un problema de resistencia antibiótica como ocurre en otras instituciones, pues entre los medicamentos que tienen una elevada actividad

antibiótica se encuentran oxacilina y cefalosporinas de primera generación, especialmente cefalotina.

BIBLIOGRAFÍA

1. Altuve JA: Perfil epidemiológico de las infecciones en heridas quirúrgicas en el Hospital General San Juan de Dios. Tesis1:1997. USAC
2. Ayliffe G. A. J: The progressive intercontinental spread of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. Clin Infect Dis 24:S74-9, 1997
3. Behrman R. Kliegman R. Arvin A: Nelson textbook of pediatrics.15th ed. Philadelphia, WB Saunders, 1996, pp 745-750,1777-1778, 1891-1892
4. Brumfitt W, Hamilton-Miller J:Meticillin-resistant *Staphylococcus aureus*. N Engl J Med 320:1188-1196, 1989.
5. Bunny KL, Hall RM, Stokes HW. New mobile gene cassettes containing an aminoglycoside resistant gene, *aaA7*, and a chloramphenicol resistance gene, *catB3*, in an integron in PBWH301. Antimicrob Agents Chemother 39:686-93,1995
6. Cañizares O: Dermatosis bacterianas. Schering Corp. USA. Atlas. Jericho 1983.
7. CDC. *Staphylococcus aureus* with reduced susceptibility to vancomycin -- United States, 1997. MMWR 46(33):765-766, 1997.
8. CDC. Vancomycin-Resistant *Staphylococcus aureus* in US. US, 1997, MMWR 1997; 22: 390.
9. CDC. Toxic-shock syndrome in US--US, 1997. MMWR 1997; 46(22): 492-495, 1997
10. CDC: Reduce susceptibility of *Staphylococcus aureus* to vancomycin-- Japan, 1996. MMWR 46(27): 624-626, 1997
11. Chambers HF, Korzeniowski OM, Sande MA: *Staphylococcus aureus* endocarditis. Clinical manifestations in addicts and nonaddicts. Medicine 62:170-177, 1983.
12. OPS/OMS: Control de las Enfermedades Transmisibles en el Hombre. OMS/OPS. 1993
13. Darouiche R, Musher D:Editorial response: increasing rates of *Staphylococcus aureus* bacteremia - A medical device is a merit in disguise and methicillin resistance is merely a vice. Clin Inf Dis:260-261 1996.

14. DeAcevedo JCS: Animal models for toxic shock syndrome: overview. Rev Infect Dis 1989;11:S90-96
15. Easmon CSF, Goodfellow M: Principals of bacteriology, virology and immunity. *Staphylococcus* and *Micrococcus*. BC Decker. 8th ed. Philadelphia, 1994, pp 161-179.
16. Edmond MB, Wenzel RP, Pasculle AW: Vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus*: perspectives on measures need for control. Ann Intern Med. 1996;124:329-334.
17. Feigin RD, Cherry JD: Tratado de enfermedades infecciosas en pediatría. 2da ed. Interamericana. 1992, pp 1180-1203
18. Goldmann DA, Huskins WC: Control of nosocomial antimicrobial-resistant bacteria: a strategic priority for hospitals worldwide. Clin Inf Dis 1997;24:S139-45.
19. Goldman DA, Maki DG, Phame FS: Guidelines for infection control in intravenous therapy. Am J Med 1973; 79:848-850.
20. Goldstein FW, Coutrot A, Sieffer A: Percentages and distribution of teicoplanin and vancomycin-resistant strains among coagulase-negative staphylococci. Antimicrob Agents Chemother 34: 901-903, 1990.

21. Halley RW: Methicillin resistant *Staphylococcus aureus*: due we just have to live with it? Ann Intern Med 146:1118-1121, 1986
22. Hernández G, Arathonn E: Resistencia bacteriana en gérmenes nosocomiales. Med Int Guatemala. 4:1 Jun 1993
23. Jacoby GA, Archer GL: New mechanisms of bacterial resistance to antimicrobial agents. J Infect Dis 324:601-612, 1991
24. Jawetz E, Melnick JL, Adelberg EA: Microbiología médica. 14^a. Ed. Manual Moderno. 1992 pp 207-212.
25. John FJ, Grieshop TJ, Atkins LM: Widespread colonization of personnel at veterans affair medical center by methicillin-resistant, coagulase-negative *Staphylococcus*. Clin Infect Dis J 17:380-388, 1993.
26. Kaatz GW, Barriere SL, Schberg DR: Ciprofloxacin versus vancomycin in the therapy of experimental methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* endocarditis. Antimicrob Agents Chemother 31:527-530, 1987.
27. Kloos WE, Lambe Jr DW: *Staphylococcus*. In Balows A (ed): Manual of Clinical Microbiology, 5th ed. Washington, DC, American Society for Microbiology, 1991, pp 222-237

28. Kluytmans Ja, Mouton JW, Ijerman EP: Nasal carriage of *Staphylococcus aureus* as mayor risk after cardiac surgery. J Infect Dis 171:216-219, 1995
29. Lewis R: The rise of antibiotic-resistant infections. U.S. Food an Drug Administration. Consumer magazine (September 1995).
30. Mandell G, Bennet J, Mandell D: Principles and practices of infectious diseases. 4th ed. Churchill-Livingstone, New York, USA, 1995.
31. Markowitz N, Quinn EL, Saravolatz LD: Trimethoprim-Sulfamethoxazole compared with vancomycin for the treatment of *Staphylococcus aureus* infetion. Ann Int Med. 117:390-398, 1992
32. Medeiros AA: Evolution and dissemination of β -lactamases accelerated by Generations of β -Lactam antibiotics. Clin Infet Dis 24:S19-45, 1997
33. Mejía CR, Juárez M: *Staphylococcus aureus* resistente Cepas aisladas en unidad de cuidado crítico. Guatemala. Med Int 6:1, 1995.
34. Moreira BM, Daum RS: Antimicrobial resistance in staphylococci. Ped Clin NA. 42:3:619-648, 1995

35. Moritz MJ, Warneke J: Problems in General Surgery. 5th ed. A Little Brown Manual. Boston USA. 1994.
36. Murray BE: Can antibiotic resistance be controlled? N Engl J Med 1994;330:1229-1230.
37. Musher DM, McKenzie SO: Infections due to *Staphylococcus aureus*. Medicine 56:383-409, 1977
38. Musser JM: Molecular Population genetic analysis of emerged bacterial pathogens: selected insights. Emerging Infectious Diseases 2(1):1-14, 1996. Centers of Disease Control.
39. Musser JM: Schlievert PM, Chow AW: A single clone of *Staphylococcus aureus* causes the majority of cases of toxic shock syndrome. J Infect Dis 1990;161:130-133.
40. O'Brian TF: The global epidemic nature of antimicrobial resistance and the need to monitor and manage it locally. Clin Infet Dis 1997;24:S2-8
41. Pujol M, Peña C. Nosocomial *Staphylococcus aureus* bacteremia among nasal carriers of methicillin-resistant and methicillin-susceptible strains. Am J Med 1996;100:509-516.

42. Sabiston DC: Tratado de Patología quirúrgica. 14ª ed. Interamericana. México, D. F. 1993
43. Sanford JP, Gilbert DN, Sande MA: Guide to antimicrobial therapy. 26th ed. The Sanford. 1996.
44. Schwalbe RS, Stapleton JR, Gilligan PH: Emergence of vancomycin resistance in coagulase-negative staphylococci. N Engl J Med. 1987;316:927-931.
45. See RH, Chow AW. Microbiology of toxic shock syndrome: overview. Rev Infect Dis 1989;9:97-96.
46. Sheagren JN: *Staphylococcus aureus*: the persistent pathogen. N Engl J Med. 310:1368-91372, 1437-1442, 1984.
47. Sigler AJ, Hesse MT: Antibiotic resistance in clinically important Gram-positive cocci. Infect Med 10(12):20,37-40,43. 1993
48. Stein JM, Pruitt BA. Suppurative thrombophlebitis - a lethal iatrogenic disease. N Engl J Med. 282:1452-1455, 1970.
49. Steinberg JP, Clark CC: Nosocomial and community -acquired *Staphylococcus aureus* bacteremias from 1980 to 1993: Impact of intravascular devices and methicillin resistance. Clin Infect Dis. 1996;;255-9

50. Tercero ET, Rivas EM, Zetina A: Patrón de susceptibilidad antibiótica de las cepas nosocomiales en el Hospital General San Juan de Dios. R col Med 1997;1:8-10.
51. Tomasz A: Multiple - antibiotic - resistant pathogenic bacteria. N Engl J Med. 1994;330:1247-1251
52. Uttley AC, Collins CH, Naidoo J: Vancomycin resistant enterococci. Lancet 1:57-58, 1988
53. William RE. Epidemic staphylococcus. Lancet 1959;1:190-5.
54. Wyngaarden JB, Smith LH, Bennett JC: Cecil: textbook of medicine. 19th ed. Saunders Company, U.S.A. 1992

ANEXOS

INSTRUMENTO DE RECOLECCION DE DATOS

PATRÓN DE RESISTENCIA ANTIBIÓTICA DE LAS DIFERENTES CEPAS DE ESTAFILOCOCO EN EL HOSPITAL GENERAL SAN JUAN DE DIOS

TIPO DE ESTAFILOCOCO _____

FECHA _____

NOMBRE DE PACIENTE _____

SEXO _____ SITIO DE AISLAMIENTO _____

SERVICIO _____

RESULTADO DE ANTIBIOGRAMA:

ANTIBIOTICO	SENSIBILIDAD
Cefotaxima	
Cefalotina	
Ceftriaxona	
Eritromicina	
Penicilina	
Clindamicina	
Oxacilina	
Tetraciclina	
Trimetropin-sulfametoxazol	
Vancomicina	