

INFECCIÓN POR ESTAFILOCOCO AUREUS METICILINO RESISTENTE ADQUIRIDO EN LA COMUNIDAD

VANESSA OCHOA JIMÉNEZ, M.D.¹, ANA ROCÍO GUZMÁN, M.D.¹, YOLANDA CAICEDO, M.D.²

RESUMEN

El *Staphylococcus aureus* es un germen implicado en un alto porcentaje de las infecciones de pacientes hospitalizados. Hay un cambio en el patrón de resistencia del *Staphylococcus aureus*. Éste germen rápidamente desarrolla resistencia a los antibióticos β -lactámicos. Se conocen los factores de riesgo así como la población susceptible a la infección por éste patógeno. El *Staphylococcus aureus* produce numerosos factores de virulencia y las cepas que causan infecciones purulentas usualmente expresan una combinación de estos factores. Las infecciones de piel y partes blandas constituyen más del 95% de los sitios de infección por CA-MRSA. Hay diferencias con el tradicional *Staphylococcus aureus* hospitalario, el cual es solo sensible a vancomicina, linezolid, quinupristin-dalfopristin, daptomicina y las nuevas cefalosporinas de 5 generación.

Palabras claves: *Staphylococcus aureus*, Epidemiología, Manifestaciones clínicas, Tratamiento, Niños

INTRODUCCIÓN

Tradicionalmente el *Staphylococcus aureus* ha sido un germen implicado en un alto porcentaje de las infecciones de pacientes hospitalizados. El problema actual, es el incremento en los últimos 12 años en la incidencia y prevalencia a nivel mundial del *Staphylococcus aureus* meticilino resistente de la comunidad (CA-MRSA) en adultos y sobre todo niños y adolescentes, con manifestaciones clínicas principalmente en piel y tejidos blandos, con mayor patogenicidad, compromiso sistémico, duración de cultivos positivos y morbimortalidad. Aunque la terapia antibiótica redujo la mortalidad de la sepsis por *Staphylococcus aureus* de un 80% a un 20%^{1,2}, las infecciones severas por éste germen, ya sea adquiridas

SUMMARY

Staphylococcus aureus is a germ involved in a high percentage of infections in hospitalized patients. There is a change in resistance pattern of *Staphylococcus aureus*. This seed quickly develops resistance to β -lactam antibiotics. Are known risk factors and the population susceptible to infection by this pathogen. *Staphylococcus aureus* produces several virulence factors causing strains and purulent infections usually express a combination of these factors. Infections of skin and soft constitute more than 95% of the sites of infection by CA-MRSA. There are differences with the traditional hospital *Staphylococcus aureus*, which is only sensitive to vancomycin, linezolid, quinupristin-dalfopristin, daptomycin and new generation cephalosporins 5.

Key words: *Staphylococcus aureus*, Epidemiology, Clinical Features, Treatment, Children

en los hospitales o la evolución de estas en la comunidad, son un problema clínico importante.

EPIDEMIOLOGÍA

Desde la aparición de los antimicrobianos y a través de los años se ha venido presentando un cambio en el patrón de resistencia del *Staphylococcus aureus*. Un año después del ingreso de la penicilina en 1940 y posteriormente en 1961 de la meticilina, éste germen rápidamente desarrollo resistencia a los antibióticos β -lactámicos. En 1980 se publican los primeros casos de niños con CA-MRSA, la mayoría de estos reportes con una historia de contacto frecuente con personal de instituciones de la salud³⁻⁷.

En los últimos 12 años ha aparecido CA-MRSA a nivel mundial, en adultos y especialmente en niños y jóvenes previamente sanos, sin los factores de riesgo tradicionalmente descritos, ocasionado infecciones severas de piel, partes blandas y lesiones extensas como neumonía necrosante, osteomielitis y sepsis⁸. Reportes de enfermedad rápidamente progresiva y fatal ocasionada por el CA-MRSA, han alertado a la

¹Estudiante de postgrado en pediatría. Universidad del Valle. Cali, Colombia

²Pediatra. Infectóloga. Profesor. Departamento de Pediatría. Universidad del Valle. Cali, Colombia

comunidad médica y ha incrementado la vigilancia de estas infecciones así como la búsqueda de un tratamiento óptimo⁹⁻¹².

En el Hospital de Niños en Texas, Estados Unidos, Kaplan et al., notaron un aumento en la frecuencia de infecciones por CA-MRSA, de 35% en el año 2000 a 67% en Enero del 2002¹³, notando un importante incremento en infecciones invasivas por este germen¹³. En este mismo hospital, hasta el 2004 se aumentó hasta 2 veces el número absoluto de casos de infecciones por CA-MRSA¹³⁻¹⁵.

Los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades en Estados Unidos (CDC) estiman que hubo 94.360 infecciones invasivas en el 2005 por el CA-MRSA, por encima de las 31.440 en el 2000. Ellos proyectaron más de 18.000 muertes ocasionadas por el CA-MRSA en el 2005¹⁶. La incidencia estimada de MRSA invasivo fue de 31.8 por 100.000 personas, mucho mayor que la tasa combinada en el 2005 para enfermedad invasiva por *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus* grupo A, *Neisseria meningitidis* y *Haemophilus influenzae*^{17,18}.

La incidencia de *Staphylococcus aureus* en niños no se conoce realmente, pero los CDC en un estudio de incidencia en Estados Unidos del 2001-2002 para niños blancos y negros menores de 2 años encontró 16 y 17 por 100.000 en Atlanta y 18 y 40 por 100.000 en Baltimore, respectivamente^{42,52}. En el 2005 la incidencia anual de infecciones por CA-MRSA en niños menores de 5 años en San Francisco, California fue de 227 por 100.000^{13,19}.

La prevalencia de infecciones de piel y tejidos blandos debido a CA- SAMR en pacientes extra hospitalarios varía entre 68-78%²⁰, predominando celulitis, abscesos, y foliculitis.

En Latinoamérica hasta el 2005 sólo se habían descrito casos de infección por CA-MRSA en Brasil y Uruguay^{18,21}. El CA-MRSA emergió en Colombia en el 2005²², y en total 15 infecciones se documentaron en 4 ciudades entre el 2006 y 2007 incluyendo 4 casos en el Hospital Universitario del Valle de Cali, Colombia. Todos estos pacientes presentaron infecciones de piel y partes blandas, las cuales fueron a menudo complicadas por fasciitis necrosante, bacteriemia, abscesos

paraespinales, artritis y meningitis, con una mortalidad del 20%²³.

Actualmente el CA-MRSA es un patógeno establecido en muchas comunidades de Estados Unidos y otros países; ha cambiado en varios aspectos el comportamiento de las infecciones por el tradicional *Staphylococcus aureus*, incluyendo el epidemiológico, manifestaciones clínicas, diagnóstico de laboratorio, tratamiento y medidas preventivas^{13,24}. Se ha observado también un incremento en la colonización nasal por CA-MRSA²⁵⁻²⁷, lo cual ha generado interés en encontrar nuevos métodos para erradicar su colonización.

Infecciones recurrentes de piel con CA-MRSA son comunes. En un estudio hecho en adultos se presentó una recurrencia del 15%^{13,28,29}. En Minnesota, 5% de los niños tuvieron infecciones recurrentes¹³ y en otro estudio prospectivo en niños la recurrencia fue de hasta 19%. En el Hospital de Niños de Houston, Texas entre Agosto del 2001 y Noviembre 2006^{13,30}, el 5% tuvieron 2 o más infecciones confirmadas por éste germen y otros miembros de la familia, como hermanos y/o padres estaban a menudo infectados, aunque no hay datos reales de frecuencia en ellos.

FACTORES DE RIESGO

Se conocen los factores de riesgo así como la población susceptible a la infección por éste patógeno. Se debe tener en cuenta ciertos factores descritos en la tabla 1.

Sin embargo, muchos de los pacientes con infecciones por CA-MRSA no tienen factores de riesgo conocidos³⁴. Se han reportado además brotes de infecciones en correccionales, militares, unidades de recién nacidos, en niños en guarderías^{31,36} y entre homosexuales³⁷⁻³⁹. Estos brotes se relacionan con el hacinamiento, el contacto estrecho (piel a piel) entre las personas, la participación en actividades que resultan en laceración de la piel, compartir implementos como toallas, rasuradoras, equipos deportivos, problemas de higiene y asistencia a saunas⁴⁰⁻⁴³. Un problema adicional además de la fácil transmisión de persona a persona a través de las manos o contacto con la piel, como ya se describió, es la transmisión por contacto con superficies contaminadas^{20,44-46}.

Tabla 1
Factores de riesgo en la población susceptible a infección por *Staphylococcus aureus*

Población joven o adultos jóvenes ^{31,32}	Enfermedad pulmonar crónica
Afroamericanos	Historia previa de infección por MRSA/ convivencia con personas con previa infección conocida por CA- MRSA
Hacinamiento	Uso reciente de antibióticos
Estancia en cárceles en el último año	Colonización nasal por SAMR
Abuso de sustancias IV	Deportes de contacto estrecho (atletas, lucha, esgrima y fútbol)
Alcoholismo	Tabaquismo

PATOGENICIDAD

El *Staphylococcus aureus* produce numerosos factores de virulencia y las cepas que causan infecciones purulentas usualmente expresan una combinación de estos factores^{47,48}. La resistencia a meticilina es mediada vía cromosomal por un gen de resistencia, *mecA*, el cual afecta la unión de los betalactámicos a los PBP2a. El gen *mecA* está en un casete cromosomal llamado el “*Staphylococcal cassette cartridge*” (SCC), el cual permite una incorporación exitosa en el cromosoma^{49,50}. Hasta el 2002 solamente 3-SCC eran conocidos (I, II, III), pero un nuevo tipo IV se aisló del CA-MRSA^{49,51}. Este cassette es más pequeño, no incluye elementos de resistencia múltiple y predomina en el CA-MRSA^{49,52}.

Actualmente se sabe que las características microbiológicas y epidemiológicas de las cepas de CA-MRSA son únicas y lo distinguen del tradicional MRSA⁵³: 1) La población afectada^{44,53}: a menudo se presenta en pacientes inmunocompetentes sin factores de riesgo asociados 2) Tiene resistencia limitada a los antibióticos (β -lactámicos) 3) Puede ser virulento y fatal por producir toxinas como la Leucocidina Pantone Valentine (LPV) y péptidos citolíticos, que no habían sido descritos previamente en el MRSA^{45,54}, 4) Tiene un casete cromosomal genético (SCCmec) tipo IV y con menor frecuencia el tipo V o una variante del tipo v_T, el cual porta el gen *mecA* de resistencia a la meticilina, con resistencia a betalactámicos diferente al tipo I, II, III de adquirido en los hospitales, 5) Posee la capacidad de adquirir genes que pueden incrementar su habilidad para sobrevivir^{51,55,56}.

Se conoce la susceptibilidad a la mayoría de los antimicrobianos excepto a los betalactámicos; sin embargo, algunos *Staphylococcus aureus* pueden ser

resistentes a macrólidos (por ejemplo, la eritromicina) y sensibles a la clindamicina y en ellos se debe evaluar también si el *Staphylococcus aureus* tiene el gen de resistencia *erm*, con metilación del ribosoma y resistencia inducible a MLS (macrólidos, lincosamidas, streptograminas). Esta resistencia inducible a la clindamicina, puede ser detectada realizando el D test, cuando en el cultivo hay resistencia a macrólidos y sensibilidad a clindamicina. Si el D test es positivo, este *Staphylococcus aureus*, tiene el gen *erm* lo que implica resistencia a macrólidos, y lincosamidas y streptograminas no se deben incluir en el tratamiento de este *Staphylococcus aureus*⁵⁷⁻⁵⁹.

Se han identificado numerosos clones de CA-MRSA en el mundo, los cuales han sido clasificados basados en las bandas de DNA por electroforesis de campo pulsado. Se han clasificado en 11 tipos en USA (USA-100-USA1100), pero a diferencia de las cepas no virulentas originalmente aisladas en Australia, estas nuevas cepas del CA-MRSA aisladas son altamente virulentas^{40,42,43}. La secuenciación genómica de las cepas de CA-MRSA que prevalecen en Estados Unidos son las (USA300 principalmente y USA400^{54,61}). En un estudio hecho por Moran et al., en Estados Unidos, en el 2004 evaluaron prospectivamente, las causas y el resultado de infecciones en piel y partes blandas en 11 salas de urgencias; 59% de estas infecciones fueron causadas por CA-MRSA, el clon USA 300 se aisló en el 97% de estos *Staphylococcus aureus* y una subcepa (USA300-0114) se aisló en un 72%⁴⁰. En Europa, se ha hallado el clon 80 y en Suramérica la ST8 y una variante de ST8(ST923).

El clon USA300 o USA400, contienen la resistencia a la meticilina, dada por la incorporación de un casete cromosómico del estafilococo *mec* tipo IVa y el gen

lukF y lukS de la panton valentin leucocidin (PVL). La presencia del gen PVL en *Staphylococcus aureus* adquirido en la comunidad se había asociado en múltiples estudios, con diferencias clínicas y de laboratorios significativos, aumento en marcadores de inflamación, mayor número de cultivos positivos y mayor frecuencia de absceso subperióstico e interóseo y sus complicaciones^{27,62-64}. Las neumonías por cepas de éste *Staphylococcus aureus* PVL (+) son altamente letales (75%) afectando principalmente niños y adultos jóvenes sanos con una mediana de edad 14.7 años^{47,64}.

PVL es una leucotoxina la cual se había considerado hasta hace poco una enzima citolítica, formadora de poros, que destruía leucocitos, y se tenía como uno de los mayores factores de virulencia asociada a infección cutánea primaria, especialmente furúnculos y neumonía necrosante rápidamente progresiva, así como fasciitis necrotizante⁶⁵. En un estudio hecho por Voyich JM et al.⁶⁶, en Lyon Francia. se comparó la virulencia de las cepas de CA-MRSA PVL+ con las CAMRSA PVL- y se encontró que las cepas PVL- eran tan virulentas como las cepas PVL+. La lisis de los neutrófilos humanos y sobrevivencia del patógeno después de la fagocitosis fue similar entre la cepa salvaje y la cepa mutante. Este estudio demuestra que esta toxina no es el mayor determinante de enfermedad, sino un marcador epidemiológico. Es posible que los genes para PVL sean solamente un marcador de otros determinantes de virulencia³⁹. El hecho de tener el gen para PVL en las cepas de CA-MRSA y no en el SAMS sugiere que el determinante de resistencia a la meticilina puede jugar un papel permisivo⁶⁷. Actualmente Wang R et al.⁶⁸, han descrito otros péptidos como el fenol soluble modulin (PSM) los cuales están presentes en todos los *Staphylococcus aureus* pero están incrementando en los CA-MRSA y se cree que estos péptidos son los responsables de la respuesta inflamatoria aumentada del CA-MRSA, por la gran actividad citolítica de los neutrófilos y son claves para evadir la respuesta de defensa inmune innata.

En el clon USA300 se ha encontrado además, un elemento genético móvil llamado “elemento móvil catabólico de arginina” (ACME) por medio de transmisión horizontal⁶⁹. ACME codifica una vía arginina deaminasa y un sistema oligopéptido permeasa el cual le confiere una ventaja selectiva en cuanto al crecimiento y sobrevivencia de este clon a bajo pH sobre la piel humana y en las células fagocíticas. La alta

prevalencia de ACME en *Staphylococcus epidermidis* un germen bien adaptado a la colonización en piel, sugiere que el USA300 lo puede haber adquirido de él, permitiendo por lo tanto establecerse y mantener una colonización cutánea más efectiva que otras cepas de *Staphylococcus aureus*^{40,69}. Estas cepas han reemplazado al MRSA de baja virulencia por cepas agresivas, resultando en alta transmisión cruzada y manifestaciones clínicas más graves.

Todos los MRSA aislados en Colombia, tenían el casete cromosómico mec (SCCmec) tipo IV, el gen de la leucocidina panton valentine y al menos una de las toxinas asociadas al clon USA300, pero no tuvieron el gen *arcA* como marcador de ACME. El 40% de las cepas aisladas en Colombia eran resistentes a tetraciclinas. La mayoría de los aislamientos portaban subtipos SCCmec diferentes al IVa, una variante de ST8 (ST923)²³.

El factor de unión a la fibronectina^{31,32} FnbPA y FnbPB codificados como el *fnbB* y *fnbA* ha sido asociado con un aumento de la adherencia e invasión de éste germen. Este factor se ha encontrado en el clon USA300. En un estudio hecho en niños con infecciones musculoesqueléticas por CA-MRSA, se encontró el *fnbB* en el 97% comparado con un 64% en los que tenían *Staphylococcus aureus* meticilino sensible (MSSA)^{62,74}.

MANIFESTACIONES CLINICAS

Las infecciones de piel y partes blandas constituyen más del 95% de los sitios de infección por CA-MRSA. Predominan celulitis, abscesos y foliculitis^{14,24,51,75-77}. Cualquier área del cuerpo puede ser infectada, pero la ingle, glúteos, y extremidades son los sitios más comunes de infección.

La presentación clínica inicial en piel puede corresponder a una lesión eritematosa, indolora, de menos de 1 centímetro de diámetro que puede tener o no un centro purulento⁷⁸ de predominio en miembros inferiores, superiores y tórax, lo cual la hace difícil de distinguir de lesiones típicas en piel como son picaduras de insectos o foliculitis, sin embargo, con el tiempo la lesión puede progresar en tamaño a 3 o 4 cm, ser dolorosa y tener un centro necrótico o la presencia de lesión ampollosa que puede confundir aún más al clínico y así ampliar el diagnóstico diferencial⁷⁹. Las lesiones necróticas pueden simular a una mordedura de

araña^{49,80}. Por esto, es importante realizar una historia clínica adecuada para determinar los posibles riesgos de progresión de la infección y la susceptibilidad del paciente, evitando complicaciones y un manejo oportuno de la infección.

Infecciones de cabeza y cuello, como linfadenitis cervical, otitis externa, otitis media con otorrea y mastoiditis aguda por CA-MRSA han ido incrementando en frecuencia^{24, 81}, forunculosis recurrente y transmisión a contactos estrechos, ocurre frecuentemente. Las infecciones invasivas han ido en aumento^{11,12,33}. La osteomielitis, artritis, sepsis, fasciitis necrosante, neumonía con empiema, neumonía necrosante y miositis/piomiositis son las principales infecciones invasivas por CA-MRSA^{82,83}. Se debe por lo tanto revisar meticulosa y diariamente estos pacientes, para detectar sitios de infección antes no diagnosticados. Las complicaciones con mayor incidencia son abscesos subperiósticos, osteomielitis crónica y trombosis venosa profunda.

El *Staphylococcus aureus* no es una causa común de neumonía en la comunidad, excepto en las infecciones pos influenza. Hay reportes donde el CA-MRSA se ha presentado en la época de la aparición de influenza estacional en el 2003-2004^{43,49}, 19 casos con infección mixta fueron reportados en Estados Unidos. Todos tuvieron una infección por influenza que los precedió. A pesar de que eran persona jóvenes saludables previamente, la mortalidad excedió el 25% y los sobrevivientes a menudo tuvieron una estancia prolongada en Unidades de Cuidado Intensivo con gran morbilidad.

La neumonía complicada con empiema es común por este germen y es la causa más frecuente de empiema pleural en Texas^{84,85}. La neumonía necrosante por CA-MRSA se asoció más frecuentemente a coinfección por virus respiratorios en estos estudios. Los hallazgos clínicos son similares a las infecciones ocasionadas por el *Streptococcus pneumoniae*. La estancia hospitalaria es mayor (promedio 18.8 días) comparada a los 14 días por otros gérmenes. La edad de presentación es menor que la edad de presentación de artritis y osteomielitis.

La fasciitis necrosante se ha descrito en pacientes con enfermedades crónicas de base^{33,83}. En recién nacidos se han reportado 5 casos⁸⁷⁻⁸⁹; por esto es importante incluir

en el manejo de esta entidad en salas de recién nacidos, al CA-MRSA.

El aislamiento de CA-MRSA ha sido asociado con la presentación de purpura fulminans en adultos y niños, con un cuadro de presentación clínica similar a la meningococcemia⁹¹. El comienzo, la progresión rápida y la necesidad de amputación de extremidades y alta mortalidad puede presentarse en estas infecciones. Sin embargo, la relación de superantígenos específicos, como TSST-1, sebo o sec, con ésta presentación clínica todavía no está clara. Grandes abscesos epidurales espinales desde región cervical a lumbar se han descrito también en algunos hospitales.

El CA-MRSA se ha reportado poco en infecciones como endocarditis, abscesos cerebrales y sinusitis^{11,49,84}.

TRATAMIENTO

Hay diferencias con el tradicional *Staphylococcus aureus* hospitalario, el cual es solo sensible a vancomicina, linezolid, quinupristin-dalfopristin, daptomicina y las nuevas cefalosporinas de 5 generación. En el CA-MRSA, varios grupos han notado diferentes patrones de susceptibilidad en aislamientos de pacientes hospitalizados.

Diep et al.⁶⁹, encontró que la mayoría de las cepas USA300 aisladas eran 100% susceptibles a trimetropim-sulfametoxazol y rifampicina, 95% a clindamicina, 92% a tetraciclina y 60% a fluoroquinolona, y solamente un 6% a eritromicina.

Para definir el tratamiento empírico de las infecciones por *Staphylococcus aureus*, es importante tener siempre una historia clínica completa que incluya los factores de riesgo, epidemiológicos personales y familiares, actividades deportivas, recurrencia de infecciones, enfermedades de base, búsqueda de posibles portadores y de infecciones por *Staphylococcus aureus* en familia y contactos estrechos, uso de antibióticos recientes y contacto con las instituciones de salud.

El manejo de las infecciones por CA-MRSA incluye incisión y drenaje de colecciones^{86,94}, teniendo en cuenta la no penetración de los antibióticos en abscesos, la falta de respuesta clínica y los fracasos

terapéuticos; esto debe ser parte del manejo primario de las infecciones de piel y tejidos blandos y de las infecciones profundas como artritis, osteomielitis y empiema pleural, además de su utilidad para la toma de muestras y cultivos, orientación del tratamiento basado en susceptibilidad y para seguimiento epidemiológico^{29,71,95,96}.

En las infecciones de piel y partes blandas leves (<5 cm), sin factores de riesgo, la incisión y drenaje es el tratamiento recomendado de elección y no es necesario el uso de antibióticos como lo han demostrado varios estudios^{77,96-105}. El uso innecesario de antibióticos en estos casos puede favorecer la resistencia. Se deben recomendar las medidas higiénicas, baño con clorhexidina al 2% o con hipoclorito de sodio.

Después del manejo primario de infecciones de piel y tejidos blandos la terapia antibiótica empírica debe iniciarse teniendo en cuenta la severidad de la infección, la prevalencia de resistencia del CA-MRSA a clindamicina en la comunidad, recurrencia, enfermedad sistémica presente, comorbilidades, localización de la infección y evaluación de factores de riesgo de contacto con entidades de salud. Una apropiada terapia antibiótica empírica en pacientes con sepsis por CA-MRSA está relacionada con una morbilidad y mortalidad disminuida^{17,106,107}.

Varios antibióticos, incluyendo clindamicina, tetraciclinas, trimetropim-sulfametoxazol (TMP-SMX), rifampicina (en combinación con otro agente activo) y linezolid han sido propuestos para terapia ambulatoria de infecciones de piel y partes blandas causadas por el CA-MRSA.

Trimetropim sulfametoxazol (TMP-SMX) y clindamicina se usan frecuentemente como opciones para terapia oral en infecciones de piel y partes blandas por CA-MRSA en niños como monoterapia o asociado a rifampicina en infecciones no severas, sin embargo, el tratamiento óptimo antimicrobiano no ha sido determinado completamente por el limitado número de ensayos clínicos y datos de eficacia^{75,94,108}. En un estudio retrospectivo hecho por Kaplan et al., en 415 niños del Hospital de Texas en 2004-2005, con infecciones de piel y partes blandas por CA-MRSA mostró que el tratamiento con clindamicina o con TMP-SMX pueden ser equivalentes para terapia ambulatoria por CA-MRSA después de hospitalización⁷⁵.

El TMP-SMX no sirve para *Streptococcus pyogenes* y otros *Streptococcus* β-hemolíticos presentes en infecciones de piel (A, B, C y G) principalmente en erisipela y celulitis, por lo tanto en infecciones mixtas documentadas donde estos gérmenes estén presentes, no se debe usar como tratamiento de elección. En este caso es mejor usar clindamicina o combinarlo con un β-lactámico como oxacilina, cefalexina o dicloxacilina. CA-MRSA tiene alta prevalencia de resistencia a las fluoroquinolonas y macrólidos por lo tanto no son tratamientos de elección para infecciones de piel y tejidos blandos^{78,95}.

Clindamicina es la droga de elección para tratar infecciones serias causadas por el aislamiento de CA-MRSA, incluyendo osteomielitis, artritis séptica y empiema pleural si el aislamiento es susceptible y el D-test es negativo. Cuando la prevalencia de CA-MRSA en la comunidad es >10% y la proporción de CA-MRSA resistente a clindamicina excede del 10% en determinada región, ésta no debe utilizarse como tratamiento empírico¹¹²⁻¹¹⁴. Tampoco debe usarse cuando existan factores de riesgo del MRSA asociados al cuidado de la salud, debido a que estas cepas son resistentes a la clindamicina^{115,116}.

Vancomicina es un antibiótico glicopéptido que inhibe la síntesis de la pared bacteriana en su segunda fase y es recomendada por su seguridad y eficacia^{117,118}, como tratamiento antibiótico empírico de elección en niños con infecciones invasivas por CA-MRSA como endocarditis, neumonía y meningitis^{119, 120}. La asociación a gentamicina con o sin rifampicina puede realizarse en infecciones severas como sepsis, infecciones del SNC, endocarditis o en infecciones con cepas que presenten sensibilidad intermedia a la vancomicina^{117,121}. En varios estudios en adultos, se ha visto fracasos terapéuticos con vancomicina, hasta en un 60% en infecciones por MRSA con un MIC de 4 mg/l, antes considerado sensible. Por esto desde 2008 se bajo el MIC a 2 mg/L en el MRSA para considerar sensibilidad a vancomicina y así tener una respuesta terapéutica adecuada con un AUC/MIC >400^{106, 122-124}. Sin embargo, reportes recientes de falla en el tratamiento en infecciones por CA-MRSA se han presentado tanto en estudios hechos en adultos como en niños aun con MIC de 2 mg/L considerado en el rango susceptible. En modelos hechos en adultos y niños muestran que no es posible adquirir un AUC₂₄/MIC >400 cuando el MIC es 2 mg/L aun con dosis de 60

mg/k/d y por lo tanto se recomienda en estos casos usar otros antibióticos como Linezolid o daptomicina para obtener una respuesta terapéutica adecuada en infecciones severas por MRSA^{106,122,126}. Por lo anterior se recomienda el inicio de vancomicina a dosis más alta de 60 mg/k en infecciones invasivas en el manejo empírico o cuando se tiene un MRSA con MIC de 1 mg/L y no usar dosis de 40 mg/k/d por el riesgo de fracaso terapéutico.

Aunque la vancomicina es superior a las alternativas disponibles para el tratamiento del CA-MRSA, esta es menos efectiva que los betalactámicos para el *Staphylococcus aureus* meticilino sensible, por lo tanto una vez se tengan los resultados de los cultivos, si el *Staphylococcus aureus* es sensible a la meticilina, se debe tratar con oxacilina y no con vancomicina^{128,129}.

Otros antibióticos se han usado cuando hay alergia a la vancomicina o efectos secundarios no tolerables. Estos incluyen linezolid, quinupristin-dalfopristin y daptomicina^{117,121}. Linezolid es una oxazolidinona, inhibidor de la síntesis proteica por unión a la subunidad ribosomal. Se utiliza para tratar infecciones complicadas que no han resuelto con otros tratamientos de primera línea. Es activo para gram positivos incluyendo *Staphylococcus aureus* meticilino y vancomicina resistente, *Enterococcus* resistente a vancomicina y *Streptococcus pneumoniae* resistente a penicilina. Es bacteriostático para *Staphylococcus aureus* y ha sido aprobado por la FDA para uso en neumonía nosocomial e infecciones complicadas de piel, incluyendo los casos ocasionados por MRSA^{113,131}.

Aunque hay reportes de series de casos en niños, donde se ha visto la eficacia en osteomielitis, todavía faltan estudios concluyentes en este tipo de infección^{137,151}. Por su excelente biodisponibilidad oral se puede utilizar en terapia de recambio IV a oral^{113,132}. Los efectos adversos en niños han sido escasos y los más comunes son rash, náusea vómito y trombocitopenia, esta última se presenta sobre todo en tratamientos >2 semanas, por lo que se requiere seguimiento con hemograma para la monitoria de este evento adverso¹³³⁻¹³⁵.

Daptomicina es un antibiótico lipopéptido cíclico que causa despolarización de la membrana celular y es bactericida para el MRSA^{136,137}. Es una alternativa costo efectiva a la vancomicina aprobada por la FDA para >18 años en infecciones de mayor complejidad o aquellas que involucran piel y tejidos blandos, bacteriemia con o

sin endocarditis por MRSA y otros gram positivos resistentes^{138,139}. No se debe usar en neumonía por MRSA porque su actividad es inhibida por el surfactante pulmonar^{153,156}.

Existen otras alternativas como el quinupristin-dalfopristin, nuevas cefalosporinas y glicopéptidos, pero todavía faltan más estudios en pediatría.

Teniendo en cuenta las recomendaciones de expertos y los aspectos antes mencionados se puede concluir:

Manejo empírico para infecciones por *Staphylococcus aureus* (con resistencia del MRSA menor al 10%): Betalactámicos.

Manejo empírico de infecciones de piel y partes blandas con CA-MRSA (con prevalencia del MRSA mayor al 10%): TMP-SMX o Clindamicina.

En infecciones menos serias como artritis, osteomielitis y neumonía, provenientes de la comunidad (prevalencia de CA-MRSA menor de 10%), la oxacilina IV como terapia empírica, para cubrir el *Staphylococcus aureus* + otros antibióticos para cubrir otros gérmenes según edad.

En infecciones severas invasivas (septicemia, endocarditis e infecciones del SNC) puede iniciarse el manejo empírico con Vancomicina-Oxacilina IV y adicionar gentamicina o rifampicina para potenciar efecto sinergista^{113,117,141-143}.

Tratamiento alternativo en pacientes que han recibido Vancomicina previamente y tienen una infección sistémica sin endocarditis: Linezolid.

REFERENCIAS

1. Moran GJ, Amii RN, Abrahamian FM, Talan DA. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in community-acquired skin infections. *Emerging Infectious Diseases* 2005; 11: 928-930
2. Jacobus CH, Lindsell CJ, Leach SD, Fermann GJ, Kressel AB, Rue LE. Prevalence and demographics of methicillin resistant *Staphylococcus aureus* in culturable skin and soft tissue infections in an urban emergency department. *BMC Emergency Medicine* 2007; 7: 19
3. Moran GJ, Krishnadasan A, Gorwitz RJ. Methicillin-resistant *S aureus* infections among patients in the emergency department. *NEJM* 2006; 355: 666-674
4. Jones RN, Nilus AM, Akinlade BK, Deshpande LM, Notario GF. Molecular characterization of *Staphylococcus aureus* isolates from a 2005 clinical trial of uncomplicated skin and skin structure infections. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 2007; 51: 3381-3384

5. Ma XX, Galiana A, Pedreira W, Mowszovicz M, Christophersen I, Machiavello S, et al. Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, Uruguay. *Emerg Infect Dis* 2005; 11: 973-976
6. Ribeiro A, Días C, Silva-Carvalho MC, Berquo L, Ferreira FA, Santos RN, et al. First report of infection with community-acquired methicillin resistant *Staphylococcus aureus* in South America. *J Clin Microbiol* 2005; 43: 1985-1988
7. Skiest DJ, Brown K, Cooper TW, Hoffman-Roberts H, Mussa HR, Elliot AC. Prospective comparison of methicillin-susceptible and methicillin-resistant community-associated *Staphylococcus aureus* infections in hospitalized patients. *J Infection* 2007; 54: 427-43
8. Hota B, Ellenbogen C, Hayden MK, Aroutcheva A, Rice TW, Weinstein RA. Community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* skin and soft tissue infections at a public hospital: do public housing and incarceration amplify transmission? *Arch Intern Med* 2007; 167: 1026-1033
9. Davis SL, Perri MB, Donabedian SM. Epidemiology and outcomes of community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection. *J Clin Microbiol* 2007; 45: 1705-1711
10. Rendón LF, Llanos G. Mortalidad por neumonías en menores de cinco años en el Sistema Local de Salud Cali. Un estudio de casos y controles. *Colomb Med* 2000; 31:
11. Bassetti M, Nicco E, Mikulska M. Why is community-associated MRSA spreading across the world and how will it change clinical practice? *International J Antimicrobial Agents* 2009; 34 (Suppl 1): S15-S19
12. Zafar U, Johnson LB, Hanna M. Prevalence of nasal colonization among patients with community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection and their household contacts. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2007; 28: 966-969
13. Alvarez CA, Barrientes OJ, Leal AI. Community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, Colombia. *Emerg Infect Dis* 2006; 12: 2000-2001
14. Arias C, Rincon S, Shahreen C, Martinez E, Coronell W, Reyes J, et al. MRSA USA300 Clone and VREF-A U.S. - Colombian Connection?. *NEJM* 2008; 2177-2179
15. Lo W, Lin W, Tseng M, Wang S, Shu M. Risk Factor and Molecular Analysis of Panton-Valentine Leukocidin-Positive Methicillin Resistant *Staphylococcus aureus* Colonization in Healthy Children. *Pediatr Infect Dis J* 2008; 27: 713-718
16. Mongkolrattanothai K, Boyle S, Kahana MD, Daum RS. Severe *Staphylococcus aureus* infections caused by clonally related community-acquired methicillin susceptible and methicillin-resistant isolates. *Clin Infect Dis* 2003; 37: 1050-1058
17. Miller LG, Perdreau-Remington F, Rieg G. Necrotizing fasciitis caused by community-associated methicillin resistant *Staphylococcus aureus* in Los Angeles. *NEJM* 2005; 352: 1445-1453
18. Gorwitz RJ, Jernigan DB, Powers JH, Jernigan JA and participants in the Centers for disease control and prevention- Convened Experts 'meeting on management of MRSA in the Community. Strategies for Clinical Management of MRSA in the community summary of an Experts 'Meeting Convened by the Centers for Disease Control and Prevention. Atlanta Ga, Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention 2006: 1-24
19. Rajendran PM, Young D, Maurer T. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of cephalexin for treatment of uncomplicated skin abscesses in a population at risk for community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 2007; 51: 4044-4048
20. Frazee BW, Lynn J, Charlebois ED, Lambert L, Lowry D, Perdreau-Remington F. High prevalence of methicillin resistant *Staphylococcus aureus* in emergency department skin and soft tissue infections. *Ann Emerg Med* 2005; 45: 311-320
21. Ruhe JJ, Smith N, Bradsher RW, Menon A. Community-onset methicillin resistant *Staphylococcus aureus* skin and soft tissue infections: impact of antimicrobial therapy on outcome. *Clin Infect Dis* 2007; 44: 777-78
22. Toh S, Xiong L, Arias C, Villegas M, Lolans K, Quinn J. Acquisition of a natural resistance gene renders a clinical strain of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* resistant to the synthetic antibiotic Linezolid. *Molecular Microbiol* 2007; 64: 1506-1514
23. Hawkes M, Barton M, Conly J, Nicolle L, Barry C, Ford JE. Community-associated MRSA: superbug at our doorstep. *Canadian Med Associat J* 2007; 176: 54-56
24. Verdier I, Durand G, Bes M. Identification of the capsular polysaccharides in *Staphylococcus aureus* clinical isolates by PCR and agglutination test. *J Clin Microbiol* 2007; 45: 725-729
25. Martinez-Aguilar G, Avalos-Mishaan A, Hulten K. Community-Acquired, methicillin-resistant and Methicillin-Susceptible *Staphylococcus aureus* Musculoskeletal Infections in Children. *Pediatr Infect Dis J* 2004; 23: 701-706
26. Sattler CA, Mason EO Jr, Kaplan SL. Prospective comparison of risk factors and demographic and clinical characteristics of community-acquired, methicillin-resistant versus methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* infections in children. *Pediatr Infect Dis J* 2002; 21: 910-91
27. Lowy FD. *Staphylococcus aureus* infections. *NEJM* 1998; 339: 520-532
28. Wen-Tsung Lo. Risk Factors and Molecular Analysis of Panton-Valentine Leukocidin-Positive Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Colonization in Healthy Children. *Pediatr Infect Dis J* 2008; 27: 713-718
29. Hamoudi AC, Palmer RN, King TL. Nafcillin resistant *Staphylococcus aureus*: a possible community origin. *Infect Control* 1983; 4: 153-157
30. Lowy FD. *Staphylococcus aureus* infections. *NEJM* 1998; 339: 520-532
31. Wen-Tsung Lo. Risk Factors and Molecular Analysis of Panton-Valentine Leukocidin-Positive Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Colonization in Healthy Children. *Pediatr Infect Dis J* 2008; 27: 713-718
32. Hamoudi AC, Palmer RN, King TL. Nafcillin resistant *Staphylococcus aureus*: a possible community origin. *Infect Control* 1983; 4: 153-157
33. Rathore MH, Kline MW. Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in children. *Pediatr Infect Dis J* 1989; 8: 645-647
34. Gorwitz RJ. A Review of Community-Associated Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Skin and Soft Tissue Infections. *Pediatr Infect Dis J* 2008; 27: 1-7
35. Sakken H, Uzum K, Yuksel S. Prognostic Factors in children with *Staphylococcus aureus* sepsis. *J Emerg Med* 2003; 25: 199-201
36. Gonzalez BE, Martinez-Aguilar G, Hulten KG, Hammerman WA, Coss-Bu J, Mishaan AA, Mason EO, Kaplan SL. Severe Staphylococcal Sepsis in Adolescents in Era of Community-Acquired Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*. *Pediatrics* 2005; 115: 642-648
37. Boxerbaum B, Jacobs MR, Cechner RL. Prevalence and significance of methicillin resistant *Staphylococcus aureus* in Patients with Cystic Fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 1988; 4: 159-163

38. Dietrich DW, Auld DB, Mermel LA. Community-Acquired Methicillin Resistant Staphylococcus aureus in Southern New England Children. *Pediatrics* 2004; 113: e347-e352
39. Lin JC, Wu JS, Chang FY. Community- Acquired Methicillin Resistant Staphylococcus aureus endocarditis with septic embolism of popliteal artery: a case report. *J Microbiol Immunol Infect* 2000; 33: 57-59
40. Centers for Diseases Control and Prevention. Four pediatric deaths from community-acquired methicillin-resistant Staphylococcus aureus: Minnesota and North Dakota, 1997-1999. *JAMA* 1999; 282: 1123-1125
41. Gwynne-Jones DP, Stott NS. Community- Acquired Methicillin Resistant Staphylococcus aureus: a cause of musculoskeletal sepsis in children. *J Pediatr Orthop* 1999; 19: 413-416
42. Adcock PM, Pastor P, Medley F, Patterson JE, Murphy TV. Methicillin-resistant Staphylococcus aureus in two child care centers. *J Infect Dis* 1998; 178: 577-580
43. Kaplan SL. Implications of methicillin-resistant Staphylococcus aureus as a community-acquired pathogen in pediatric patients. *Infect Dis Clin N Am* 2005; 19: 747-757
44. Kaplan SL. Commentary: prevention of recurrent Staphylococcal Infections. *Pediatr Infect Dis J* 2008; 27: 935-936
45. Seal JB, Moreira B, Bethel CD. Antimicrobial resistance in Staphylococcus aureus at the University of Chicago Hospitals: a 15 year longitudinal assessment in a large University-based Hospital. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2003; 24: 403-408
46. Pan ES, Diep BA, Carleton HA. Increasing prevalence of methicillin-resistant Staphylococcus aureus infections in California jails. *Clin Infect Dis* 2003; 37: 1384-1388
47. Buescher ES. Community-acquired methicillin-resistant Staphylococcus aureus in pediatrics. *Curr Opin Pediatr* 2005; 17: 67-70
48. Buckingham SC, McDougal LK, Cathey LD. Emergence of communit-acquired methicillin-resistant Staphylococcus aureus at a Memphis, Tennessee Children's Hospital. *Pediatr Infect Dis J* 2004; 23: 619-624
49. Kaplan SL, Hulten KG, Gonzalez BE. Three-year surveillance of community-acquired Staphylococcus aureus infections in children. *Clin Infect Dis* 2005; 40: 1785-1791
50. Alfaro C, Fergie J, Purcell K. Emergence of community-acquired methicillin-resistant Staphylococcus aureus in complicated parapneumonic effusions. *Pediatr Infect Dis* 2005; 24: 274-276
51. Creel AM, Durham SH, Benner KW, Alten JA, Winkler MK. Severe invasive community-associated methicillin-resistant Staphylococcus aureus infections in previously healthy children. *Pediatr Crit Care Med* 2009; 10: 323-327
52. Klevens RM, Morrison MA, Nadle J. Invasive methicillin-resistant Staphylococcus aureus infections in United States. *JAMA* 2007; 298: 1763-1777
53. Fridkin SK, Hageman JC, Morrison M. Methicillin-resistant Staphylococcus aureus disease in three communities. *NEJM* 2005; 352: 1436-1444
54. Liu C, Graber CJ, Karr M. A population-based study of the incidence and molecular epidemiology of methicillin-resistant Staphylococcus aureus disease in San Francisco 2004-2005. *Clin Infect Dis* 2008; 46: 1637-1646
55. Cohen PR, Grossman ME. Management of cutaneous lesions associated with an emerging epidemic: community-acquired methicillin-resistant Staphylococcus aureus skin infections. *J Am Acad Dermatol* 2004; 51: 132-135
56. Grayson ML. The treatment triangle for Staphylococcal infections. *NEJM* 2006; 355: 724-727
57. King MD, Humphrey BJ, Wang YF, Kourbatova EV, Ray SM, Blumberg HM. Emergence of community-acquired methicillin-resistant Staphylococcus aureus USA300 clone as the predominant cause of skin and soft-tissue infections. *Ann Intern Med* 2006; 144: 309-317
58. Outbreaks of community-associated methicillin-resistant Staphylococcus aureus skin infections-Los Angeles County, California, 2002-2003. *MMWR* 2003; 52: 88
59. Francis JS, Doherty MC, Lopatin U. Severe community onset pneumonia in healthy adults caused by methicillin-resistant Staphylococcus aureus carrying the Panton Valentine leukocidin genes. *Cin Infect Dis* 2005; 40: 100-107
60. Jarvis WR, Thornsberry C, Boyce J, Hughes JM. Methicillin-resistant Staphylococcus aureus at children's hospitals in the United States. *Pediatr Infect Dis J* 1985; 4: 651-655
61. Dunkle LM, Naqvi SH, McCallum R, Lofgren IP. Eradication of epidemic methicillin-gentamicin-resistant Staphylococcus aureus in an intensive care nursery. *Am J Med* 1981; 70: 455-458
62. Creech CB, Beekmann SE, Chen Y, Polgreen PM. Variability among pediatric infectious diseases specialist in the treatment and prevention of methicillin-resistant Staphylococcus aureus skin and soft tissue infections. *Pediatr Infect Dis J* 2008; 28: 270-272
63. Creech CB II, Kernodle DS, Alsentzer A. Increasing rates of nasal carriage of methicillin-resistant Staphylococcus aureus in healthy children. *Pediatr Infect Dis J* 2005; 24: 617-621
64. Alfaro C, Mascher-Dener M, Fergie J. Prevalence of methicillin-resistant Staphylococcus aureus nasal carriage in patients admitted to Driscoll Children's Hospital. *Pediatr Infect Dis J* 2006; 25: 459-461
65. Dohin B, Gillet Y, Kohler R, Lina G, Vandenesch F, Vanhems P, et al. Pediatric bone and joint Infections caused by Panton-valentine leukocidin-positive Staphylococcus aureus. *Pediatr Infect Dis J* 2007; 27: 1042-1048
66. Prevost G, Gillet B, Couppie P. Panton-valentine leukocidin and gamma-hemolysin from Staphylococcus aureus ATCC 49775 are encoded by distinct genetic loci and have different biological activities. *Infect Immun* 1995; 63: 4121-4129
67. Maree CL, Daum RS, Boyle-Vavra S, Matayoshi K, Miller LG. Community-associated methicillin-resistant Staphylococcus aureus isolates causing healthcare-associated infections. *Emerg Infect Dis* 2007; 13: 236-242
68. Ellis MW, Hospenthal DR, Dooley DP, Gray PJ, Murray CK. Natural history of community-associated methicillin-resistant Staphylococcus aureus colonization and infection in soldiers. *Clin Infect Dis* 2004; 39: 971-979
69. Center for Diseases Control and Prevention. National Nosocomial Infections Surveillance System (NNIS) report, data summary from January 1992 trough June 2003, issued August 2003. *Am J Infect Control* 2003; 31: 481-498
70. Yang ES, Tan J, Rieg G, Miller LG. Body site colonization prevalence in patients with community-associated methicillin-resistant Staphylococcus aureus infections. Presented at: 45th Annual Meeting of the Infectious Diseases Society of America; October 4-7, 2007; San Diego, CA
71. Cantey JR, Chen AE, Carroll KC, Ross TL, Speser S, Siberry GH. Predictive value of nasal colonization for concurrent and recurrent Staphylococcal cutaneous infections in children. Presented at: 45th Annual Meeting of the Infectious Diseases Society of America; October 4-7, 2007; San Diego, CA

73. Miller LG, Quan C, Shay A. A prospective investigation of outcomes after hospital discharge for endemic, community-acquired methicillin-resistant and -susceptible *Staphylococcus aureus* skin infection. *Clin Infect Dis* 2007; 44: 483-492
74. Bocchini CE, Mason EO, Hulten KG, Hammerman WE, Kaplan SL. Recurrent community-onset *Staphylococcus aureus* infections in children 2007. Annual meeting of the Pediatric Academy Societies-program Guide. Toronto; 2007: 229
75. Deresinski S. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: An evolutionary, epidemiologic, and therapeutic odyssey. *Cin Infect Dis* 2005; 40: 562-573
76. Groom AV, Wolsey DH, Naimi TS. community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in a rural American Indian community. *JAMA* 2001; 286: 1201-1205
77. Centers for Diseases Control and Prevention. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in correctional facilities-Georgia, California, and Texas, 2001-2003. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2003; 52: 992-996
78. Centers for Diseases Control and Prevention. Outbreaks of community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* Infections- Los Angeles County, 2002-2003. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2003; 52: 88
79. Zinderman CE. Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* among military recruits. *Emerg Infect Dis* 2004; 10: 941-944
80. Shahin R, Johnson I, Jamieson F. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* carriage in a childcare center following a case of disease. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1999; 153: 864-868
81. Centers for Diseases Control and Prevention. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* among competitive sports participants-Colorado, Indiana, Pennsylvania, and Los Angeles County, 2000-2003. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2003; 52: 88
82. Kowalski TJ, Berbari EF, Osmon DR. Epidemiology, treatment, and prevention of community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* Infections. *Mayo Clinic Proc* 2005; 1201-1208
83. Katayama Y, Ito T, Hiramatsu K. A new class of genetic element *Staphylococcus* cassette chromosome mec, encodes methicillin resistance in *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother* 2000; 44: 1549-1555
84. Ma XX, Ito T, Tiensasitorn C. Novel type of *Staphylococcal* cassette chromosome mec, identified in community-acquired methicillin resistance in *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother* 2002; 46: 1147-1152
85. Charlebois ED, Perdreau-Remington F, Kreiswirth B. Origins of community strains of methicillin resistance *Staphylococcus aureus*. *Cin Infect Dis* 2004; 39: 291
86. Boyle-Vavra S, Ereshefsky B. Community-acquired methicillin resistance in *Staphylococcus aureus*: the role of Panton-Valentine leukocidin. *Lab Invest* 2007; 87: 3-9
87. Coombs GW, Nimmo GR, Bell JM. Genetic diversity among community methicillin-resistance *Staphylococcus aureus* strains causing outpatient infections in Australia. *J Clin Microbiol* 2004; 42: 4735-4743
88. Bocchini CE, Hulten KG, Mason EO Jr. Panton-Valentine leukocidin genes are associated with enhanced inflammatory response and local disease in acute hematogenous *Staphylococcus aureus* osteomyelitis in children. *Pediatrics* 2006; 117: 433-440
89. Gillet Y, Issartel B, Vanhems P. Association between *Staphylococcus aureus* strains carrying gene for Panton-Valentine leukocidin and highly lethal necrotizing pneumonia in young immunocompetent patients. *Lancet* 2002; 359: 753-759
90. Chambers HF. Community-Associated MRSA-resistance and virulence converge. *NEJM* 2005; 352: 1485-1487
91. Diep BA, Gill SR, Chang RF. Complete genome sequence of USA300, an epidemic clone of community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Lancet* 2006; 367: 731-739
92. Claire E, Bocchini CG, Hulten EO, Mason Jr, Gonzalez BE, Hammerman WA, et al. Panton-Valentine leukocidin genes are associated with enhanced inflammatory response and local disease in acute hematogenous *Staphylococcus aureus* osteomyelitis in children. *Pediatrics* 2006; 117: 433-440
93. Avalos Mishaan AM, Mason EO Jr, Martinez-Aguilar G. Emergence of a predominant clone of community-acquired *Staphylococcus aureus* among children in Houston, Texas. *Pediatrics Infect Dis J* 2005; 24: 201-209
94. Faden H, Ferguson S. Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and intrafamily spread of pustular disease. *Pediatr Infect Dis J* 2001; 20: 554-555
95. Hyun DY, Mason EO, Forbes A, Kaplan SL. Trimethoprim-Sulfamethoxazole or clindamycin for treatment of community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* skin and soft tissue infections. *Ped Infect Dis J* 2009: 57-58
96. Santos FAB, Mankarious LA, Eavey RD. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: pediatric otitis. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2000; 126: 1383-1385
97. Naimi TS, Ledell KH, Boxrud DJ. Epidemiology and clonality of community-acquired - resistant *Staphylococcus aureus* in Minnesota, 1996-1998. *Clin Infect Dis* 2001; 33: 990-996
98. Denis O, Deplano A, Nonhoff C, De Ryck R. National surveillance of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in Belgian hospitals indicates rapid diversification of epidemics clones. *Antimicrob Agents Chemother* 2004; 48: 3625-3629
99. Donnio PY, Preney L, Gautier-Lerestif AL, Avril JL, Lafforgue N. Changes in *Staphylococcal* cassette chromosome type and antibiotic resistance profile in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolates from a French hospital over an 11 year period. *J Antimicrob Chemother* 2004; 53: 808-813
100. Wang R, Braughton KR, Kretschmer D. Identification of novel cytotoxic peptides as key virulence determinants for community-associated MRSA. *Nature Med* 2007; 13: 1510-1514
101. Voyich JM, Otto M, Mathema B, Braughton KR. Is panton-valentine leukocidin the major virulence determinant in community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* disease? *JID* 194: 1761-1760
102. Perez-Roth E, Lorenzo-Diaz F, Batista N, Moreno A. Tracking methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* clones during a 5 year period (1998 to 2002) in a Spanish hospital. *J Clin Microbiol* 2004; 42: 4649-4656
103. Fergie J, Purcell K. The treatment of community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections. *Pediatr Infect Dis J* 2008; 27: 67-68
104. Daum RS. Clinical practice. Skin and soft-tissue infections caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *NEJM* 2007; 357: 380-390
105. Mayhall CG. The epidemiology of burn wound infections: then and now. *Clin Infect Dis* 2003; 37: 543-550
106. Schultz KD, Fan LF, Pinsky J. The changing face of pleural empyemas in children: epidemiology and management. *Pediatrics* 2004; 113: 1735-1740
107. Frank AL, Marcinak JF, Mangat PD. Clindamycin treatment of methicillin-resistance *Staphylococcus aureus* infections in children. *Ped Infect Dis J* 2002; 21: 530-534

108. Hayani KC, Mathew R, Oyedele T, Hulten K. Neonatal necrotizing fasciitis due to community-acquired methicillin resistance *Staphylococcus aureus*. *Ped Infect Dis J* 2008; 27: 480
109. Fortunov RM, Hulten KG, Hammerman WA, Mason EO, Kaplan SL. Community-acquired *Staphylococcus aureus* Infections in term and near term previously health neonates. *Pediatrics* 2006; 118: 874-881
110. Fischer RG. Hypochlorite killing of community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Ped Infect Dis J* 2008; 27: 934-935
111. Hsieh WS, Yang PH, Chao HC, Lai JY. Neonatal necrotizing fasciitis: a report of three cases and review of the literature. *Pediatrics* 1999; 103: e53
112. Carleton HA, Diep BA, Charlebois ED. Community-adapted methicillin resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA): population dynamics of an expanding community reservoir of MRSA. *J Infect Dis* 2004; 190: 1730-1738
113. Valente AM, Jain R, Scheurer M. Frequency of Infective endocarditis among infants and children with *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Pediatrics* 2005; 115: e15-e19
114. Lee MC, Rios AM, Aten MF. Management and outcome of children with skin and soft tissue abscesses caused by community-acquired methicillin resistant *Staphylococcus aureus*. *Ped Infect Dis J* 2004; 23: 123-127
115. Weisblum B. Erythromycin resistance by ribosome modification. *Antimicrob Agents Chemother* 1995; 39: 797-805
116. Leclercq R, Courvalin P. Bacterial resistance to macrolide, lincosamide and streptogramin antibiotics by target modification. *Antimicrob Agents Chemother* 1991; 35: 1267-1272
117. Weisblum B, Demohn V. Erythromycin-inducible resistance in *Staphylococcus aureus*: survey of antibiotic classes involved. *J Bacteriol* 1969; 98: 447-452
118. McDougal LK, Steward CD, Killgore GE. Pulsed-field gel electrophoresis typing of oxacillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolates from the United States: establishing a national database. *J Clin Microbiol* 2003; 41: 5113-5120
119. Goering RV, McDougal LK, Fosheim GE. Epidemiologic distribution of the arginine catabolic mobile elements among selected methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolates. *J Clin Microbiol* 2007; 45: 1981-1984
120. Gorak EJ, Yamada SM, Brown JD. Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in hospitalized adults and children without known risk factors. *Clin Infect Dis* 1999; 29: 797-800
121. Llera JL, Levy RC. Treatment of cutaneous abscess: a double-blind clinical study. *Ann Emerg Med* 1985; 14: 15-19
122. Macfie J, Harvey J. The treatment of acute superficial abscesses: a prospective clinical trial. *Br J Surg* 1977; 64: 264-266
123. Burn JI, Curwen MP, Huntsman RG, Shooter RA. Trial of penicillin V: response of penicillin-resistant staphylococcal infections to penicillin. *BMJ* 1957; 2: 193-196
124. Anderson J. Dispensability of post-operative penicillin in septic-hand surgery. *BMJ* 1958; 2: 1569-1571
125. Rutherford WH, Hart D, Calderwood JW, Merrett JD. Antibiotics in surgical treatment of septic lesions. *Lancet* 1970; 1: 1077-1080
126. Giordano PA, Elston D, Akinlade BK. Cefdinir vs cephalexin for mild to moderate uncomplicated skin and skin structure infections in adolescents and adults. *Curr med Res Opin* 2006; 22: 2419-2428
127. Stevens DL, Bisno AL, Chambers HF. Practice guidelines for the diagnosis and management of skin and soft-tissue infections. *Clin Infect Dis* 2005; 41: 1830-1837
128. Soriano A, Martinez JA, Mensa J. Pathogenic significance of methicillin-resistant for patients with *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Clin Infect Dis* 2000; 30: 368-373
129. Lodise TP, McKinnon PS, Swiderski L. Outcomes analysis of delayed antibiotic treatment for hospital-acquired *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Clin Infect Dis* 2003; 36: 1418-1473
130. Daum RS. Removing the golden coat of *Staphylococcus aureus*. *NEJM* 2008; 359: 85-87
131. Spellberg B, Guido R, Gilbert D. The epidemic of antibiotic-resistant infections: a call to action for the medical community from the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2008; 46: 155-164
132. Frymover A, Hersh AL, Benet LZ, Guglielmo J. Current recommended dosing of vancomycin for children with invasive methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections is inadequate. *Ped infect Dis J* 2009; 28: 398-402
133. Sakoulas G, Moellering RC Jr. Increasing antibiotic resistance among methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* strains. *Clin Infect Dis* 2008; 46 (Suppl 5): S360-S367
134. Wang G, Hindler JF, Ward KW. Increased vancomycin MICs for *Staphylococcus aureus* clinical isolates from a university hospital during a 5-year period. *J Clin Microbiol* 2006; 44: 3883-3886
135. Mohr JF, Murray BE. Point: Vancomycin is not obsolete for the treatment of infection caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Clin Infect Dis* 2007; 44: 1536-1542
136. American Thoracic Society, Infectious Disease Society of America. Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator associated, and healthcare-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171: 388-416
137. Rybak MJ, Lomaestro BM, Rotschafer JC, Moellering RC Jr, Craig WA, Billeter M, et al. Vancomycin Therapeutic Guidelines: A Summary of Consensus Recommendations from the Infectious Diseases Society of America, the American Society of Health-System Pharmacists, and the Society. *Clin Infect Dis* 2009; 49: 325-327
138. Martinez-Aguilar G, Hammerman WA, Mason EO Jr, Kaplan SL. Clindamycin treatment of invasive infections caused by community-acquired, methicillin-resistant and methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* in children. *Pediatr Infect Dis J* 2003; 22: 593
139. Frank AL, Marcink JF, Mangat PD. Clindamycin treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in children. *Pediatr Infect Dis J* 2002; 21: 530
140. Kaplan SL. Treatment of community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections. *Pediatr Infect Dis J* 2005; 24: 457
141. Siberry GK, Tekle T, Carroll K, Dick J. Failure of clindamycin treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* expressing inducible clindamycin resistance in vitro. *Clin Infect Dis* 2003; 37: 1257
142. Watanakunakorn C. Clindamycin therapy of *Staphylococcus aureus* endocarditis. Clinical relapse and development of resistance to clindamycin, lincomycin and erythromycin. *Am J Med* 1976; 60: 419
143. Zaoutis TE, Toltzis P, Chu J. Clinical and molecular epidemiology of community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections among children with risk factors for health care-associated infection: 2001-2003. *Pediatr Infect Dis J* 2006; 25: 343
144. Hulten KG, Kaplan SL, Gonzalez BE. Three-year surveillance of community onset health care-associated

- staphylococcus aureus infections in children. *Pediatr Infect Dis J* 2006; 25: 349
144. American Academy of Pediatrics. Staphylococcal infections. In: *Red Book: 2006 Report of the Committee on Infectious Diseases*, 27th ed, Pickering, LK (Ed), American Academy of Pediatrics, Elk Grove Village, IL 2006: 598
145. Gorwitz RJ, Jernigan DB, Powers JH. Strategies for clinical management of MRSA in the community: Summary of an experts' meeting convened by the Centers for Disease Control and Prevention. 2006. Available at: (www.cdc.gov/ncidod/dhqp/pdf/ar/144.CAMRSA_ExpMtgStrategies.pdf). Accessed on December 18, 2006. Choice of antibacterial drugs. *Treat G 6. uidel Med Lett* 2007; 5:33
146. Mohr JF, Murray BE. Point: Vancomycin is not obsolete for the treatment of infection caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Clin Infect Dis* 2007; 44: 1536
147. Stevens DL, Herr D, Lampiris H. Linezolid versus vancomycin for the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections. *Clin Infect Dis* 2002; 34: 1481
148. Kaplan SL, Deville JG, Yogeve R. Linezolid versus vancomycin for treatment of resistant Gram-positive infections in children. *Pediatr Infect Dis J* 2003; 22: 677
149. Karchmer AW. *Staphylococcus aureus* and vancomycin: The sequel. *Ann Intern Med* 1991; 115: 739
150. Gonzalez C, Rubio M, Romero-Vivas J. Bacteremic pneumonia due to *Staphylococcus aureus*: A comparison of disease caused by methicillin-resistant and methicillin-susceptible organisms. *Clin Infect Dis* 1999; 29: 1171
151. Moellering RC. Linezolid: the first oxazolidinone antimicrobial. *Ann Intern Med* 2003; 138: 135
- Chen CJ, Chiu CH, Lin TY. Experience with linezolid therapy in children with osteoarticular infections. *Pediatr Infect Dis J* 2007; 26: 985
152. Fuchs PC, Barry AL, Brown SD. In vitro bactericidal activity of daptomycin against staphylococci. *J Antimicrob Chemother* 2002; 49: 467
153. Carpenter CF, Chambers HF. Daptomycin: another novel agent for treating infections due to drug-resistant gram-positive pathogens. *Clin Infect Dis* 2004; 38: 994
154. Arbeit RD, Maki D, Tally FP. The safety and efficacy of daptomycin for the treatment of complicated skin and skin-structure infections. *Clin Infect Dis* 2004; 38: 1673
155. Daptomycin (Cubicin) for skin and soft tissue infections. *Med Lett Drugs* 53. Ther 2004; 46: 11
156. Silverman JA, Mortin LI, Vanpraagh AD. Inhibition of daptomycin by pulmonary surfactant: in vitro modeling and clinical impact. *J Infect Dis* 2005; 191: 2149
157. Baddour LM, Wilson WR, Bayer AS. Infective endocarditis: diagnosis, antimicrobial therapy, and management of complications: a statement for healthcare professionals from the Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease, Council on Cardiovascular Disease in the Young, and the Councils on Clinical Cardiology, Stroke, and Cardiovascular Surgery and Anesthesia, American Heart Association--executive summary: endorsed by the Infectious Diseases Society of America. *Circulation* 2005; 111: 3167
- and
158. Painsil E. Pediatric community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection and colonization: trends and management. *Curr Opin Pediatr* 2007; 19: 75
159. Baker CJ, Frenck RW. Change in management of skin/soft tissue infections needed. *AAP News* 2004; 25: 105
160. Ardati KO, Thirumoorthi MC, Dajani AS. Intravenous trimethoprim-sulfamethoxazole in the treatment of serious infections in children. *J Pediatr* 1979; 95: 801
161. Iyer S, Jones DH. Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* skin infection: a retrospective analysis of clinical presentation and treatment of a local outbreak. *J Am Acad Dermatol* 2004; 50: 854
162. Aneziokoro CO, Cannon JP, Pachucki CT, Lentino JR. The effectiveness and safety of oral linezolid for the primary and secondary treatment of osteomyelitis. *J Chemother* 2005; 17: 643
163. Bishop E, Melvani S, Howden BP. Good clinical outcomes but high rates of adverse reactions during linezolid therapy for serious infections: a proposed protocol for monitoring therapy in complex patients. *Antimicrob Agents Chemother* 2006; 50: 1599
164. Birmingham MC, Rayne CR, Meagher AK. Linezolid for the treatment of multidrug-resistant, gram-positive infections: experience from a compassionate-use program. *Clin Infect Dis* 2003; 36: 159
165. Deville JG, Adler S, Azimi PH. Linezolid versus vancomycin in the treatment of known or suspected resistant gram-positive infections in neonates. *Pediatr Infect Dis J* 2003; 22: S158