

Bacteriemias por *Staphylococcus aureus* adquiridas en la comunidad: 17 años de experiencia en niños de la Argentina

Community-acquired *Staphylococcus aureus* bacteremia: 17 years of experience in Argentine children

Dr. Hugo R. Paganini^a, Dra. Paula Della Latta^a, Dra. Adriana Soto^a,
Dra. Lidia Casimir^b, Dra. Andrea Mónaco^a, Dra. Virginia Verdaguera^a,
Dra. Griselda Berberian^a, Dra. María T. Rosanova^a, Dr. Fernando González^a
y Dra. Claudia Sarkis^a

RESUMEN

Introducción. Escasos estudios han evaluado el impacto de *S. aureus* metilino-resistente proveniente de la comunidad en bacteriemias.

Objetivos. Analizar las características epidemiológicas, microbiológicas, clínicas y de evolución de los niños con bacteriemias por *S. aureus* (SA) provenientes de la comunidad.

Material y métodos. Estudio retrospectivo, observacional y comparativo (Período I: 1993-2004 y Período II: 2004-2007). Se incluyeron niños mayores de 1 mes con bacteriemias por *S. aureus* provenientes de la comunidad.

Resultados. Se registraron 647 bacteriemias por SA (Período I: 499 y Período II: 148), 140 (28%) y 49 (33%) fueron de la comunidad en cada período. La edad (media) fue 5,9 y 4,8 años, respectivamente ($p = \text{NS}$). La presencia de foco clínico de infección y shock séptico fue semejante en ambos períodos (78 contra 67%; $p = \text{NS}$). La celulitis prevaleció durante el segundo período (56 contra 40%) ($p = \text{NS}$). En el primer período se detectaron 4 niños con bacteriemias por SA de la comunidad resistentes a metilina (3%) mientras que en el segundo período ocurrieron 23 casos (47%) ($p < 0,05$). La resistencia a clindamicina y gentamicina fue mayor en el segundo período (10% contra 2% y 20% contra 3%, respectivamente) ($p < 0,05$). En el período II hubo mayor duración del tratamiento antibiótico (media: 16,6 contra 10,1; $p < 0,05$) y mayor porcentual de tratamiento discordante (53% contra 5%) ($p < 0,05$). Durante el primer período fue mayor el tiempo de internación (19,2 contra 12,2 días) ($p < 0,05$). La mortalidad fue más alta durante el primer período (14% contra 5%) ($p = \text{NS}$). **Conclusión.** Se registró un aumento significativo de niños con bacteriemias por SA de la comunidad resistentes a metilina a partir de 2004. Esto motivó la revaloración del tratamiento empírico de estos niños con infección grave.

Palabras clave: *Staphylococcus aureus*, bacteriemia, niños, comunidad.

SUMMARY

Background. Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (CAMRSa) emerged in recent years. Few studies analyzed the impact of these infections in bacteremias (B). **Objectives.** To analyze clinical, epidemiologi-

cal, microbiological and outcome of CASa B between two periods (Period I: 1993-2004, and Period II: 2004-2007).

Material and methods. Retrospective, observational and comparative study. All children older than 1 month of age and CASaB were included.

Results. During the study period 647 SaB were diagnosed (Period I: 499 and Period II: 148). Of them, 140 (28%) and 49 (33%) were CSaB, respectively. The median age of patients was 5.9 and 4.8 years, respectively ($p = \text{NS}$). Clinical foci of infection and septic shock were more frequent in the period I (78% vs. 47%) and (5% vs. 16%) ($p < 0.05$), respectively. Skin infection and septic shock were similar in both periods (78% vs. 67% and 5% vs. 8%; $p = \text{NS}$). Four CAMRSa B (3%) were diagnosed during the first period. One predisposing factor was identified in all cases. Inversely, 23 cases (47%) were diagnosed during the Period II ($p < 0.05$). Resistance rates to clindamycin and gentamicin were more high during the second period (10% vs. 2% and 20% vs. 3%, respectively) ($p < 0.05$). Patients in the second period had longer antibiotic treatment (X 16.6 vs. 10.1 days) and more frequent inappropriate treatment at admission (53% vs. 5%) ($p < 0.05$). Hospital stay time was longer during de first period (19.2 vs. 12.2 days) ($p < 0.05$). The mortality rate was higher in the first period (13% vs. 4%) ($p = \text{NS}$).

Conclusion. A significant increase of CAMRSa B were detected in recent years. It is necessary to evaluate the empirical treatment of severe community infections in children in our country.

Key words: *Staphylococcus aureus*, bacteremia, children, community-acquired.

INTRODUCCIÓN

Staphylococcus aureus es uno de los patógenos más importantes del ser humano. Produce un amplio espectro de infecciones, desde las leves de la piel, hasta las graves, como la bacteriemia y la sepsis.¹

La bacteriemia causada por *S. aureus* (BSA) es una forma clínica de fre-

- Servicio de Control Epidemiológico e Infectología.
- Microbiología. Hospital Nacional de Pediatría "Prof. Dr. Juan P. Garrahan."

Correspondencia:
Dr. Hugo R. Paganini
hpaganini@intramed.net.ar

Conflicto de intereses:
Ninguno que declarar.

Recibido: 21-1-10
Aceptado: 15-5-10

cuenta observación en niños, tanto en pacientes hospitalizados como en aquellos provenientes de la comunidad.¹ Sus aislamientos representan entre el 5% y el 15% de los hemocultivos positivos de un hospital pediátrico.^{2,3} La incidencia de BSA adquiridas en la comunidad (BSAC) en niños se estimó en 16,9 y 17,9 casos por cada 100 000 personas, según estudios realizados en Nueva Zelanda y Canadá, respectivamente.^{4,5} En un estudio publicado en nuestro país se pudo determinar que la tasa de BSAC en un hospital pediátrico era de 1,08 casos por cada 1000 ingresos hospitalarios.⁶

La BSA tiene alta morbilidad y cursa, en un tercio de los niños afectados, con algún foco de infección secundario o metastásico (ej.: endocarditis).⁴ La mortalidad asociada es alta (15% aproximadamente) y llega a un 40% en algunas de las series publicadas.^{4,5}

Recientemente se han informado pacientes colonizados o infectados con cepas de *S. aureus* meticilino-resistentes provenientes de la comunidad (SAMRC).⁷⁻⁹ Estas cepas presentan un patrón de sensibilidad a los antibióticos diferente de las de origen hospitalario y demuestran, solamente, resistencia a la meticilina con buen nivel de sensibilidad a clindamicina y trimetoprima-sulfametoxazol.⁸ En su gran mayoría provocan infecciones cutáneas leves, pero en un 10% de los casos son graves (ej: neumonía necrozante) y pueden ocasionar la muerte del paciente. La bacteriemia es una de las complicaciones más temidas.¹⁰

En nuestro continente se han informado casos en niños de Uruguay y Brasil.^{11,12} En la Argentina se ha comunicado el impacto que estas infecciones producen en niños. La tasa de resistencia en cepas de *S. aureus* provenientes de la comunidad en la actualidad llega al 61% de acuerdo a datos provenientes de un estudio multicéntrico.¹³

Este cambio epidemiológico ha planteado una revisión de los tratamientos empíricos de las infecciones leves y graves provenientes de la comunidad en áreas donde se han comunicado tasas de resistencia altas a la meticilina (mayor al 15%).¹³⁻¹⁵

El objetivo del presente estudio fue analizar las características epidemiológicas, microbiológicas, clínicas y de evolución de las BSA provenientes de la comunidad (BSAC) y estudiar los cambios epidemiológicos, acontecidos en los últimos 17 años en nuestro hospital, con este tipo de infecciones, y evaluar el impacto del SAMRC en esta patología.

MATERIAL Y MÉTODOS

Tipo de estudio. Se realizó un estudio retrospectivo de todas las bacteriemias por *Staphylococcus*

aureus diagnosticadas en el hospital durante el período comprendido entre enero de 1993 y marzo de 2007. Se efectuó un análisis comparativo de las bacteriemias divididas en dos períodos: 1) Período I: entre enero de 1993 y junio de 2004; y 2) Período II: entre julio de 2004 y marzo de 2007. El criterio tomado para realizar esta división fue la detección de infecciones causadas por SAMRC a partir del año 2004, en que adquirieron características epidémicas.

Fueron revisadas todas las historias clínicas de los pacientes que cumplían con los criterios de inclusión. Los datos de los niños fueron registrados en una ficha confeccionada para tal fin, que incluía los siguientes ítems: edad, sexo, enfermedad de base, hospitalización en los 180 días previos a la consulta, tratamiento antibiótico previo en los 30 días precedentes a la consulta, antecedente de procedimientos invasivos, características clínicas, de tratamiento y evolutivas de todos los niños.

Criterio de inclusión. Fueron incluidos todos los niños con bacteriemia por *Staphylococcus aureus* provenientes de la comunidad (BSAC) mayores de 1 mes de vida y menores de 18 años.

Definiciones. La BSAC se definió como la presencia de un hemocultivo positivo para *S. aureus* y signos compatibles con infección, o la detección de dos muestras positivas de hemocultivos, obtenidos durante las primeras 72 h de internación del niño, para *S. aureus*, independientemente del cuadro clínico.¹⁶ La endocarditis fue definida según los criterios de Duke.¹⁷

La infección por SAMRC se definió como aquella diagnosticada en la comunidad o durante las primeras 48 h de internación del paciente.¹⁸

Tratamiento. El tratamiento fue considerado como discordante cuando el antibiótico administrado no era eficaz en base al antibiograma del patógeno hallado en los hemocultivos. Si el niño recibía más de un antibiótico en el tratamiento empírico y uno de ellos era útil para el patógeno hallado, se lo consideró como concordante.

Evolución. Los pacientes fueron evaluados hasta los 30 días posteriores a la finalización del tratamiento de la bacteriemia para calcular la mortalidad. El óbito fue atribuido a la infección cuando el niño tenía hemocultivos positivos para *S. aureus* o cuando presentaba signos persistentes de infección sistémica refractarios al tratamiento instituido (ej.: fiebre, leucocitosis, hipotensión, etc.) al producirse el deceso.

Microbiología. *S. aureus* se identificó mediante las pruebas microbiológicas habituales. La sensibilidad a meticilina se determinó mediante pruebas

de difusión con discos de oxacilina de 1 µg y de cefoxitina de 30 µg, en medio agar de Müeller Hinton (MHA) con incubación a 37°C durante 24 h. La detección de halos menores de 20 mm se consideró como resistencia. Se realizó detección selectiva en placa de MHA con 4% de cloruro de sodio y 6 g/ml de oxacilina, con inóculo de 100 000 unidades formadoras de colonias. Cualquier desarrollo se consideró meticilino-resistente.¹⁸

Análisis estadístico. Los datos se expresaron como media aritmética. Un valor de *p* menor de 0,05 se consideró significativo. Todos los datos se almacenaron en un programa de computación con el programa informático Epi-info, versión 2000 (*Centers for Disease Control, Atlanta, Georgia, EE.UU.*). Los valores fueron expresados en base al total de datos disponibles. La significación estadística se calculó mediante la prueba de la ji al cuadrado (χ^2) o la prueba exacta de Fischer para las variables nominales y la prueba *t* de Student o la de Wilcoxon para las variables numéricas.

RESULTADOS

Entre los meses de enero de 1993 y marzo de 2007 fueron diagnosticadas 647 BSA. Durante el Período I se comunicaron 499 BSA, de las cuales 140 (28%) fueron BSAC. En el Período II se registraron 148 BSA, de las cuales 49 (28%) fueron BSAC.

En la *Tabla 1* pueden observarse las características demográficas comparativas de los pacientes incluidos en ambos períodos de estudio. Se

puede observar que prevalecieron los varones en el primer grupo (*p* < 0,0003). La mitad de los enfermos tuvo alguna enfermedad de base en ambos grupos. Dentro de ellas, prevalecieron las enfermedades oncológicas (49% contra 36%, respectivamente). No se observaron diferencias estadísticas en la presencia de fiebre, sepsis y shock séptico entre ambos grupos de pacientes.

La mayor parte de los pacientes presentaron foco clínico de infección diagnosticado al presentar la bacteriemia, sin observarse diferencias estadísticamente significativas entre los grupos. Un tercio de los niños en ambos grupos tuvo algún foco clínico de infección secundaria. La infección de piel y partes blandas fue el foco clínico asociado más frecuentemente a la BSAC. La frecuencia de esta infección fue mayor en el segundo período de estudio (56% contra 40%), pero no alcanzó significación estadística. Las infecciones osteoarticulares le siguieron en frecuencia. Los casos de endocarditis infecciosa sólo se detectaron en el primer período (5 casos contra 0), mientras que el empiema pleural sólo lo fue durante el segundo período (2 casos contra 0).

El 47% de las cepas aisladas de pacientes incluidos en el segundo período presentaron resistencia a la meticilina, mientras que durante el primer período la presentó el 3% (*p* < 0,001). En todos los pacientes infectados durante el primer período se pudo detectar algún factor de riesgo para padecerla (3 pacientes con internación previa reciente y un niño cuya madre trabajaba como en-

TABLA 1. Características demográficas comparativas entre los niños con bacteriemia por *Staphylococcus aureus* de la comunidad en los dos períodos de estudio

Característica	Período I (n= 140) n (%)	Período II (n= 49) n (%)
Edad (media) y desvío estándar (en años)	5,9 ± 6,1	4,8 ± 5,3
Sexo masculino	89 (64)	16 (33) ¹
Enfermedad de base	64 (46)	25 (51)
Leucemia linfoblástica aguda	21 (33)	7 (28)
Tumor sólido	10 (16)	2 (8)
Cardiopatía congénita	9 (14)	10 (32)
Insuficiencia renal	4 (6)	3 (12)
Malformaciones	4 (6)	1 (4)
Otras	16 (25)	4 (16)
Tratamiento antibiótico previo	23 (16)	12 (24)
Sepsis	50 (36)	17 (35)
Shock séptico	7 (5)	4 (8)
Fiebre	140 (100)	46 (94)
Foco clínico inicial	110 (78)	33 (67)
Foco clínico posterior	42 (30)	8 (16)

1. *p*= 0,0003.

fermera en la terapia intensiva de un hospital). La resistencia a clindamicina y gentamicina fue significativamente mayor durante el segundo período.

Se observó una mayor proporción de tratamiento discordante al ingreso durante el segundo período (53% contra 5%) ($p < 0,0001$) y no se de-

tectaron diferencias en el tiempo de adecuación al tratamiento antibiótico entre ambos grupos. Se pudo observar que los pacientes del segundo período de estudio tuvieron mayor tiempo de tratamiento (16,6 días contra 10,1 días) ($p < 0,001$) y que el tiempo de internación fue mayor en los niños

TABLA 2. Comparación de los focos clínicos de infección al inicio y adquiridos en el curso de la infección en niños con bacteriemia por *Staphylococcus aureus* de la comunidad en ambos períodos

Tipo de foco clínico	Período I (n= 152) n (%) ¹	Período II (n= 41) n (%) ²
Infección de piel y partes blandas	61 (40)	23 (56)
Neumonía	26 (17)	5 (12)
Osteomielitis	12 (8)	4 (10)
Artritis	35 (23)	5 (12)
Meningitis	2 (1)	0
Empiema pleural	0	2 (5)
Endocarditis	5 (3)	0
Otros	11 (8)	2 (5)

1. Doce pacientes tuvieron más de un foco clínico.

2. Cuatro pacientes tuvieron más de un foco clínico.

p= NS.

TABLA 3. Comparación de la tasa de resistencia a los antibióticos entre las cepas de *S. aureus* aisladas de hemocultivos de los dos períodos de estudio

Antibiótico testeado	Período I Cepas resistentes/cepas testeadas (% de resistencia)	Período II Cepas resistentes/cepas testeadas (% de resistencia)
Meticilina	4/140 (3)	23/49 (47) ¹
TS	1/136 (1)	2/49 (4)
Clindamicina	3/140 (2)	5/49 (10) ²
Rifampicina	4/131 (3)	4/43 (9)
Gentamicina	4/131 (3)	10/48(21) ³

1. $p < 0,0001$.

2. $p = 0,02$.

3. $p = 0,0003$.

TABLA 4. Evolución comparativa de los niños con bacteriemia por *Staphylococcus aureus* de la comunidad entre ambos períodos de estudio

Variable	Período I (n= 140)	Período II (n =49)
Días de tratamiento antibiótico (media e intervalo)	10,1 (1-43)	16,6 (1-45) ¹
Tratamiento antibiótico discordante	7 (5)	31 (53%) ²
Tiempo de retraso en horas del tratamiento apropiado (media e intervalo)	20 (5-72)	30,5 (0-72)
Tratamiento quirúrgico	45 (32)	16 (33)
Complicación no infecciosa agregada	21 (15)	4 (8)
Fallecidos	18/132 (13)	2/44 (4)
Tiempo total de la internación en días (media e intervalo)	19,2 (2-101)	12,2 (1-45) ³

1. $p < 0,001$.

2. $p < 0,0001$.

3. $p < 0,0001$.

diagnosticados durante el primer período (19,2 días contra 12,2 días) ($p < 0,0001$). Un tercio de los niños de ambos grupos requirió tratamiento quirúrgico para drenaje de colecciones supuradas.

Pudieron obtenerse datos de 132 pacientes durante el primer período y de 44 niños del segundo, para calcular la mortalidad a los 30 días de haber padecido la bacteriemia. Fallecieron por causa de la infección durante el primer período, 18 niños (14%). Durante el segundo obitaron 2 niños (5%). Esa diferencia no alcanzó significación estadística.

DISCUSIÓN

Staphylococcus aureus puede causar tanto infecciones hospitalarias como extrahospitalarias (adquiridas en la comunidad).¹ Su proporción varía de acuerdo al establecimiento de salud que se considere. En los hospitales de alta complejidad, la tasa de bacteriemias intranosocomiales es mayor a las comunitarias.¹⁻³ La tasa de BSAC en niños se ha estimado en 30-60%, aproximadamente.^{1,20} Entre los niños de nuestra serie con BSA, un tercio fue de origen extrahospitalario. Esta cifra es menor a lo publicado por Suryati y cols.²¹ en su estudio retrospectivo de 5 años de duración: el 52% de 140 episodios de BSA fueron adquiridos en la comunidad. Probablemente, la menor tasa de BSA en nuestro estudio se deba a las características de alta complejidad que presenta nuestro hospital, donde prevalecen las infecciones intranosocomiales.

Históricamente, *S. aureus* permaneció sensible en forma uniforme a la meticilina cuando las cepas infectantes provenían de la comunidad.^{1,10} La resistencia a la meticilina se presentaba preferentemente dentro de los hospitales y en pacientes con factores de riesgo, como la internación en unidades de cuidados intensivos, con procedimientos invasivos (por ej.: catéteres endovasculares) y en niños con patologías de base (por ej.: cáncer, infección por el virus de la inmunodeficiencia humana [VIH], etc.).¹ El advenimiento en los últimos años de infecciones causadas por SAMRC ha intensificado el estudio de esta patología.¹⁰ En nuestro medio, este fenómeno se detectó desde el año 2003²⁰ y ha ido creciendo en forma permanente.¹³ Los casos de BSA causados por cepas meticilino-resistentes en el primer período tenían algún factor de riesgo que las justificaban (por ej.: hospitalización previa, conviviente trabajador de la salud), mientras que la incidencia durante el segundo período aumentó en forma relevante hasta llegar al 47% en niños sin factores de riesgo asociados.

Asimismo, se observó un cambio en la resistencia a los antibióticos de *S. aureus* entre los dos períodos de estudio. Se evidenció un incremento de la resistencia a la clindamicina, que llegó al 10% durante el segundo período, cifra semejante a lo comunicado internacionalmente.¹⁰⁻¹² Esto obedece al incremento de las bacteriemias por SAMRC registradas en el segundo período de estudio.

S. aureus produce infección en todas las edades y es más frecuente en menores de 5 años (30-50%).¹ En 1976, Shulman y cols.²² publicaron la primera serie de pacientes adolescentes con bacteriemia y sepsis de la comunidad por *S. aureus* sensible a la meticilina. Posteriormente, diferentes informes dieron cuenta de este fenómeno.^{23,24} En concordancia con estos estudios, la media de edad de los niños con BSAC incluidos en nuestro estudio fue de 5 años aproximadamente, y se comunicaron casos en adolescentes. No se encuentra una explicación clara para la mayor prevalencia entre los varones observada en nuestro estudio.

La infección de piel y partes blandas es un foco frecuente de infección asociado a la BSA.^{14,15} En los últimos años y con el advenimiento de las infecciones causadas por SAMRC, las infecciones localizadas (por ej.: celulitis y abscesos) aumentaron su frecuencia en pacientes provenientes de la comunidad en todo el mundo.^{10,13,20} En concordancia con este fenómeno pudimos observar que la frecuencia de infecciones de la piel asociadas a la bacteriemia fue mayor en el segundo período de estudio, en el que ya existía incremento de las cepas meticilino-resistentes. El compromiso pulmonar en estos pacientes es frecuente y su epidemiología ha cambiado en forma espectacular en los últimos años, con el advenimiento de las infecciones causadas por SAMRC productoras de toxina de Panton Valentine.^{15,25} Se manifiesta como neumonía necrosante asociada o no a empiema pleural o embolias pulmonares, estas últimas asociadas a artritis en miembros inferiores y tromboflebitis concomitante.^{25,26} El impacto sobre la epidemiología de los empiemas pleurales en niños ha sido marcado.²⁷ Para la detección de estas últimas complicaciones se requiere un alto nivel de sospecha diagnóstica y se sugiere solicitar una tomografía computada de tórax en forma oportuna, para detectar, especialmente, las embolias pulmonares, que la mayoría de las veces son asintomáticas.^{25,26} La frecuencia del compromiso pulmonar fue semejante en ambos grupos de estudio, pero la presencia de empiema sólo se registró en el segundo período. La falta de sospecha de la patología pulmonar, quizá, haya obrado para que se

registraran tasas de infección pulmonar semejantes en ambos períodos.

Numerosos estudios han tratado de demostrar la diferente evolución de las bacteriemias causadas por cepas sensibles contra las resistentes.²⁸⁻³⁰ No se ha publicado conclusión definitiva alguna. En el caso de nuestros pacientes, se pudo evidenciar mayor mortalidad entre los infectados durante el primer período. Estos pacientes tuvieron mayor frecuencia de enfermedades oncohematológicas y de complicaciones no infecciosas asociadas, que pudieron haber obrado en la diferente evolución.

El retraso en la realización de un tratamiento concordante podría incidir en la evolución de los pacientes con BSA,¹ pero recientemente fue demostrado que el tratamiento discordante al ingreso del paciente no incidió en la mortalidad a los 30 días.³¹ Este fenómeno estuvo también asociado a la presencia de infecciones por SAMRC.^{10,31} En forma semejante, una mayor frecuencia de retraso en la realización de un tratamiento concordante fue observada durante el segundo período de estudio en nuestros pacientes y podría deberse a la falta de sospecha por parte del médico, debido a la situación novedosa de las infecciones por SAMRC.

La mortalidad asociada a las BSA es variable y depende del tipo de pacientes afectados.³² En nuestro estudio osciló entre el 5% y el 14% en los dos períodos, cifra semejante a la comunicada internacionalmente.²⁸⁻³⁰ Los niños del segundo período tuvieron menor mortalidad, pero sin alcanzar diferencias estadísticas entre ambos grupos de pacientes.

En conclusión, asistimos a un incremento significativo de BSA causadas por SAMRC en los últimos años. La celulitis, el compromiso pulmonar y las infecciones osteoarticulares fueron los focos de infección asociados a la bacteriemia con mayor frecuencia. El advenimiento de cepas de *S. aureus* meticilino-resistentes provenientes de la comunidad en el segundo período de estudio produjo un importante impacto en el retraso de la indicación de un tratamiento antibiótico apropiado. Esto debe alertar a los médicos pediatras/generalistas y urge la necesidad de normatizar el tratamiento empírico de las infecciones graves provenientes de la comunidad en nuestro medio. ■

BIBLIOGRAFÍA

- Lowy E. *Staphylococcus aureus* infections. *N Engl J Med* 1998;339:520-32.
- Berkowitz FE. Bacteremia in hospitalized black South African children. *Am J Dis Child* 1984;138:551-6.
- Winchester PD, Todd JK, Roe MT. Bacteremia in hospitalized children. *Am J Dis Child* 1977;131:753-8.
- Hill PC, Wong CGS, Voss LM, Taylor SL, et al. Prospective study of 125 cases of *Staphylococcus aureus* bacteremia in children in New Zealand. *Pediatr Infect Dis J* 2001;20(9):868-73.
- Laupland KB, Church DL, Mucenski M, Sutherland LR, et al. Population-based study of the epidemiology of and the risk factors for invasive *Staphylococcus aureus* infections. *J Infect Dis* 2003;187(9):1452-9.
- Paganini H, González F, Casimir L, Rosanova MT, et al. Bacteriemias en niños por *Staphylococcus aureus* adquiridas en la comunidad: análisis de los factores de riesgo de mortalidad. *Medicina (Buenos Aires)* 1997;57:281-6.
- Akram J, Glatt AE. True community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1998;19:106-7.
- Frank AL, Marcinek JF, Mangat PD, Schreckenber PC, et al. Increase in community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in children. *Clin Infect Dis* 1999;29(4):935-6.
- 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* infection in children. *Pediatr Infect Dis J* 2002;21:910-16.
- Kaplan S, Hultén G, González B, Hammerman WA, et al. Three-year surveillance of community-acquired *Staphylococcus aureus* infections in children. *Clin Infect Dis* 2005;40(12):1785-91.
- Galeana Villar A. Infección por *Staphylococcus aureus* meticilino-resistente adquirido en la comunidad. *Arch Pediatr Urug* 2003;74:26-9.
- Senna JP, Pinto CA, Mateos S, Quintana A, et al. Spread of a dominant methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) clone between Uruguayan and South of Brazil Hospitals. *J Hosp Infect* 2003;53(2):156-7.
- Paganini H, Della Latta MP, Muller Opet B, et al. Estudio multicéntrico sobre las infecciones pediátricas por *Staphylococcus aureus* meticilino-resistente provenientes de la comunidad en la Argentina. *Arch Argent Pediatr* 2008;106(5):397-403.
- Kaplan S. Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in children. *Semin Pediatr Infect Dis* 2006;17:113-119.
- Paintsil E. Pediatric community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection and colonization: trends and management. *Curr Opin Pediatr* 2007;19:75-82.
- Garner J, Jarvis W, Emori T, Horan TC, et al. CDC definitions for nosocomial infections, 1988. *Am J Infect Control* 1988;16:128-40.
- Durack DT, Lukes AS, Bright DK. New criteria for diagnosis of infective endocarditis: utilization of specific echocardiographic findings. *Am J Med* 1994;96:200-59.
- Fridkin S, Hageman M, Morrison M, Sanza LT, et al. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* disease in three communities. *N Engl J Med* 2005;352(14):1436-44.
- National Committee for Clinical Laboratory Standards. Performance standards for antimicrobial disk susceptibility test: approved standard, 7th ed. NCCLS document M2-A7, Villanova, PA: National Committee for Clinical Laboratory Standards, 2000, vol. 10, no.1.
- Paganini H, Verdaguer V, Rodríguez AC, Della Latta C, et al. Infecciones causadas por *Staphylococcus aureus* resistentes a la meticilina en niños provenientes de la comunidad. *Arch Argent Pediatr* 2006;104(4):295-300.
- Suryati BA, Watson M. *Staphylococcus aureus* bacteraemia in children: a 5-year retrospective review. *J Paediatr Child Health* 2002;38:290-4.

22. Shulman ST, Ayoub EM. Severe staphylococcal sepsis in adolescents. *Pediatrics* 1976;58:59-66.
23. Klevens RM, Morrison MA, Nadle J, Petit S, et al. Invasive methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in the United States. *JAMA* 2007;298:1763-1771.
24. González BE, Martínez-Aguilar G, Hulten KG, Hammerman WA, et al. Severe staphylococcal sepsis in adolescents in the era of community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Pediatrics* 2005;115:642-648.
25. Kallen AJ, Reed C, Patton M, Arnold KE, et al. *Staphylococcus aureus* community-onset pneumonia in patients admitted to children's hospitals during autumn and winter of 2006-2007. *Epidemiol Infect* 2009;7:1-7.
26. González BE, Hulten KG, Dishop MK, Lamberth LB, et al. Pulmonary manifestations in children with invasive community-acquired *Staphylococcus aureus* infection. *Clin Infect Dis* 2005;41:583-90.
27. Shultz KD, Fan LL, Pinsky K, Ochoa L, et al. The changing face of pleural empyemas in children: epidemiology and management. *Pediatrics* 2004;113:1735-40.
28. Turnidge JD, Kotsanas D, Munckhof W, Roberts S, et al. *Staphylococcus aureus* bacteraemia: a major cause of mortality in Australia and New Zealand. *Med J Aust* 2009;191(7):368-73.
29. Maor Y, Hagin M, Belausov N, Keller N, et al. Clinical features of heteroresistant vancomycin-intermediate *Staphylococcus aureus* bacteremia versus those of methicillin-resistant *S. aureus* bacteremia. *J Infect Dis* 2009;199:619-24.
30. García-Vázquez E, Gómez J, Baños R, Canteras M, et al. A comparative study of patients with methicillin-susceptible versus methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia: epidemiology and prognostic factors. *Med Clin (Barc)* 2007;128(18):681-6.
31. Ammerlaan H, Seifert H, Harbarth S, Brun-Buisson C, et al. Adequacy of antimicrobial treatment and outcome of *Staphylococcus aureus* bacteremia in 9 Western European countries. *Clin Infect Dis* 2009;49:997-1005.
32. Burke RE, Halpern MS, Baron EJ, Gutiérrez K, et al. Pediatric and neonatal *Staphylococcus aureus* bacteremia: epidemiology, risk factors, and outcome. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2009;30:636-44.