

**INCIDENCIA DE INFECCIONES OSTEOMUSCULARES EN NIÑOS  
POR *STAPHYLOCOCCUS AUREUS* METICILINO RESISTENTE Y  
OTROS GÉRMENES EN 3 HOSPITALES DE BOGOTÁ EN LOS  
AÑOS 2008 A 2014**

**DR. ALEJANDRO ARGUELLO AREVALO**

TUTOR:

**DR. VÍCTOR ALEJANDRO VARGAS MARTÍNEZ**

**DR. JAVIER LEONARDO DÍAZ GIL**

ASESOR METODOLÓGICO

**DRA. MARCELA CORREDOR**

UNIVERSIDAD EL BOSQUE

ORTOPEDIA Y TRAUMATOLOGIA

BOGOTÁ, JULIO DE 2015

**INCIDENCIA DE INFECCIONES OSTEOMUSCULARES EN NIÑOS  
POR *STAPHYLOCOCCUS AUREUS* METICILINO RESISTENTE Y  
OTROS GÉRMENES EN 3 HOSPITALES DE BOGOTÁ EN LOS  
AÑOS 2008 A 2014**

**DR. ALEJANDRO ARGUELLO AREVALO**

TUTOR:

**DR. VÍCTOR ALEJANDRO VARGAS MARTÍNEZ**

**DR. JAVIER LEONARDO DÍAZ GIL**

ASESOR METODOLÓGICO

**DRA. MARCELA CORREDOR**

UNIVERSIDAD EL BOSQUE

ORTOPEDIA Y TRAUMATOLOGIA

BOGOTÁ, JULIO DE 2015

**INCIDENCIA DE INFECCIONES OSTEOMUSCULARES EN NIÑOS POR *STAPHYLOCOCCUS AUREUS* METICILINO RESISTENTE Y OTROS GÉRMENES EN 3 HOSPITALES DE BOGOTÁ EN LOS AÑOS 2008 A 2014. Alejandro Arguello A.**

**ACTA DE CALIFICACIÓN Y APROBACIÓN DE TRABAJO DE GRADO**

**NOTA DE SALVEDAD DE RESPONSABILIDAD INSTITUCIONAL**

La **Universidad El Bosque**, no se hace responsable de los conceptos emitidos por los investigadores en este trabajo, solo velará por el rigor científico, metodológico y ético del mismo en aras de la búsqueda de la verdad y la justicia.

## **AGRADECIMIENTOS**

Agradecemos especialmente a las instituciones de salud que nos permitieron realizar este estudio. (HOSPITAL DE SAN JOSÉ, HOSPITAL INFANTIL UNIVERSITARIO DE SAN JOSÉ, FUNDACIÓN CARDIO-INFANTIL).

## CONTENIDO

Resumen	10
<i>Abstract</i>	11
Introducción	12
Marco teórico	14
Problema	23
Justificación	24
Objetivos	25
Metodología	26
A. Diseño del estudio	26
B. Muestra, criterios de inclusión y exclusión	26
C. Variables	27
Materiales y métodos	29
Métodos estadísticos	29
Aspectos éticos	30
Organigrama	31
Cronograma	31
Presupuesto	32

Resultados	34
Discusión	40
Conclusiones	42
Referencias bibliográficas	44
ANEXOS	47

### **ÍNDICE DE GRAFICAS**

Figura 1.	35
Distribución porcentual del germen aislado en los cultivos	
Figura 2.	36
Distribución de frecuencia de días de hospitalización del total de pacientes.	
Figura 3.	36
Distribución de frecuencia de número de procedimientos del total de pacientes.	
Figura 4.	37
Distribución de frecuencia de días de antibiótico IV del total de pacientes.	
Figura 5.	37
Distribución de frecuencia resultado de PCR del total de pacientes.	

## ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1.	16
Tratamiento antibiótico en osteomielitis y artritis séptica según edad y posible germen etiológico	
Tabla 2.	27
Matriz de variables. Defunción, nivel operativo y clasificación	
Tabla 3:	31
Cronograma de actividades de acuerdo a la fase en desarrollo.	
Tabla 4:	32
Presupuesto para investigación	
Tabla 5.	34
Distribución por diagnóstico.	
Tabla 6.	34
Distribución por área anatómica de la artritis séptica.	
Tabla 7.	35
Distribución de germen aislado en cultivos.	

Tabla 8. 38

Estadísticas descriptivas de los grupos de gérmenes con respecto a los factores de severidad. Número, mediana, media, desviación estándar

Tabla 9. 39

Valores p para cada grupo comparado

**INCIDENCIA DE INFECCIONES OSTEOMUSCULARES EN NIÑOS POR  
*STAPHYLOCOCCUS AUREUS* METICILINO RESISTENTE Y OTROS  
GÉRMENES EN 3 HOSPITALES DE BOGOTÁ EN LOS AÑOS 2008 A 2014**

**RESUMEN**

La infección por *Staphylococcus Aureus* Meticilino Resistente es generalmente un germen de origen nosocomial, sin embargo en los últimos 15 años se describe un grupo de casos de infecciones por *Staphylococcus Aureus* Meticilino Resistente Adquirido en la Comunidad (SAMRAC), el aumento progresivo de la incidencia de casos y la mayor severidad y complicaciones indican que se trata de una posible infección emergente.

En un estudio descriptivo tipo cohorte retrospectiva se describen 80 casos de infecciones osteomusculares en niños menores de 18 años en tres hospitales de Bogotá en los años de 2008 y 2014. Se encontraron 54 casos con cultivos positivos y 26 sin germen identificado, al comparar factores de severidad se encuentran diferencias estadísticamente significativas entre el grupo de pacientes en que fue aislado el *Staphylococcus Aureus* meticilino resistente y el grupo en donde el cultivo dio negativo en los días de hospitalización (Mediana 18 y 11 respectivamente  $p=0.0045$ ), días de antibiótico endovenoso (Mediana 10 y 4 respectivamente  $p=0.002$ ), y número de procedimientos (Mediana 3 y 2 respectivamente  $p=0.0014$ ). Se encontró un aumento del número de procedimientos quirúrgicos, días de hospitalización, días de antibiótico y cambio de antibiótico, en los pacientes con infección por SAMR sin embargo la diferencia no fue significativa.

Es importante considerar la presencia del SAMR AC y otros gérmenes para el inicio adecuado de tratamiento antibiótico, además considerar unificación de protocolos para disminuir la necesidad de cambio de antibióticos que puede generar mayor resistencia bacteriana.

**Palabras claves**

*StaphylococcusAureus*, meticilino resistente, adquirido en la comunidad, infecciones musculoesqueléticas.

ABSTRACT

**INCIDENCE OF MUSCULOSKELETAL INFECTIONS IN CHILDREN BY  
METHICILLIN RESISTANCE STAPHYLOCOCCUS AUREUS AND OTHER  
BACTERIA IN THREE HOSPITALS IN BOGOTA COLOMBIA FROM 2008 TO  
2014**

The infection by Methicillin Resistance *Staphylococcus Aureus* is generally a nosocomial origin germ, however during last 15 years it is described a group of infections by Community Acquired Methicillin Resistance *Staphylococcus Aureus* (CA MRSA), the progressive increase of cases and the major severity and complications show that this is a possible emergent infection.

In a retrospective cohort descriptive study were describe 80 cases of musculoskeletal infections in minor subjects of 18 years old in three hospitals from Bogotá during the years 2008 to 2014. There were 54 cases with positive cultures and 26 without identified germ. Comparing severity factors, statistically significant difference where found between the group of patients in whom it was isolated *Staphylococcus aureus* methicillin resistant and the group where the culture was negative, in the days of hospitalization (Median 18 and 11 respectively,  $p = 0.0045$ ), days of intravenous antibiotic (median 10 and 4 respectively  $p = 0.002$ ), and number of procedures (medium 3 and 2 respectively  $p = 0.0014$ ). An increase in the number of surgical procedures, hospital days, days of antibiotic and antibiotic change in patients with MRSA infection was found but the difference was not significant.

It is important to considerer the presence of CA MRSA and other germs for the adequate beginning of antibiotic treatment, in addition to considerer the unification of protocols for reducing the necessity of antibiotic changes that can generate major bacterial resistance.

**Key Words:** *Staphylococcus aureus*, Community-Acquired methicillin resistance, musculoskeletal infections

## INTRODUCCIÓN

El *Staphylococcus aureus* es el agente etiológico más común en las infecciones musuculoesqueléticas en los niños, hasta un 25% de todos los casos<sup>1-3</sup>, existen reportes de infecciones por *Staphylococcus Aureus* Meticilino Resistente Adquirido en la Comunidad (SAMR AC) de hasta el 75% de todas las infecciones por *Staphylococcus Aureus* adquiridas en la comunidad, y hasta el 59% de todas las infecciones de los tejidos blandos y la piel<sup>2</sup>.

En presencia de artritis séptica, osteomielitis, polimiositis, fascitis necrotizante, y neumonía necrotizante, se debe sospechar infección por SAMARAC, por lo cual se tiende a recomendar el inicio de tratamiento empírico en el servicio de urgencias enfocado al manejo por este germen resistente<sup>1,3</sup>.

El propósito de este estudio fue describir los casos de infecciones osteomusculares en niños en tres hospitales de Bogotá en siete años, mostrando los gérmenes más comúnmente identificados y en particular el SAMR AC, para evaluar la proporción tanto de cultivos positivos y negativos como la presencia de este germen en nuestra comunidad, además se buscaron diferencias en las variables de severidad de la infección y el requerimiento de cambios de antibiótico.

Por ser una patología poco frecuente y limitar la búsqueda a pacientes sin factores de riesgo el número total de casos fue pequeño, pero sin pérdida de datos.

La no diferencia en la severidad de los casos y alta proporción de cultivos negativos muestra una importante limitación para comparar los resultados con la literatura que describe mayor severidad en las infecciones por SAMR AC, sin embargo se observa una clara evidencia de requerimiento de cambios de antibiótico que exigen el desarrollo de protocolos de manejo antibiótico debidamente implantados en nuestro medio para prevenir generación de resistencia bacteriana y la proyección de un estudio prospectivo con identificación de factores de riesgo y diferenciación genética del SAMR nosocomial y el adquirido en la comunidad.

## MARCO TEÓRICO

Las infecciones osteomusculares se describen en grupos según la localización anatómica: artritis séptica, osteomielitis e infecciones de los tejidos blandos, además se pueden presentar asociaciones principalmente entre osteomielitis y artritis séptica<sup>1</sup>.

Uno de cada 5000 niños menores de 13 años en los Estados Unidos puede desarrollar osteomielitis y aproximadamente el doble de estos puede desarrollar artritis séptica<sup>1</sup>, los malos resultados como secuelas funcionales, osteomielitis crónica, lesiones fisarias llegan hasta un 27%<sup>1</sup>, la mortalidad actualmente es menor al 1%<sup>1</sup>.

La **osteomielitis** es la inflamación ósea por infección bacteriana generalmente por vía hematogena o asociada a trauma y secundaria a bacteremia<sup>1</sup>, es favorecida por la estructura vascular metafisaria de asas y ramas terminales con baja tensión de oxígeno y bajo flujo e inhibición de fagocitosis. La osteomielitis puede causar artritis séptica en las regiones donde la metafisis es intrarticular (fémur proximal; cadera, humero proximal; hombro, tibia distal: tobillo, radio proximal; codo)<sup>2</sup>.

Durante los años de la introducción de la penicilina la incidencia disminuyó drásticamente hasta 1950, posteriormente se ha aumentado y mantenido en relación a la capacidad de resistencia a los antibióticos de los microorganismos<sup>1,2</sup>.

El diagnóstico de la osteomielitis aguda se realiza teniendo en cuenta la edad del paciente, se realiza un examen físico completo, la limitación para la movilidad

articular y el dolor localizado son característicos, simultáneamente se buscan signos de respuesta inflamatoria sistémica, y en exámenes de laboratorio se evalúa leucocitosis, eosinofilia, y la proteína C reactiva (PCR) elevada.<sup>1</sup> Las imágenes diagnósticas recomendadas son la radiografía simple inicialmente, se buscan signos propios de infección y se descarta lesión traumática o tumoral. La indicación de una gammagrafía es descartar múltiples focos en neonatos o en el estudio de osteomielitis crónica. La resonancia magnética tiene alta sensibilidad y especificidad en el diagnóstico de osteomielitis aguda<sup>1</sup>, permite descartar abscesos subperiósticos y es útil en la fase inicial de la infección para definir el manejo quirúrgico. La ecografía muestra aumento de líquido articular o presencia de abscesos subperiósticos es rápida y económica pero con baja sensibilidad y especificidad<sup>2</sup>.

La punción y toma de biopsia para cultivos se realizan para comprobar el diagnóstico, o en el momento del drenaje quirúrgico, hasta el 35% de los casos se manejan sin germen identificado<sup>1-4</sup>. Los hemocultivos tienen solo hasta un 25% de resultados positivos<sup>3</sup>.

El tratamiento de la osteomielitis es el inicio de antibiòticoterapia empírica según edad del paciente y drenaje quirúrgico si se sospecha o se evidencia en imágenes abscesos, secuestros óseos o involucros<sup>1,3</sup>, el cambio antibiòtico se puede realizar según la respuesta clínica y el resultado de los cultivos, las recomendaciones por grupo de edad para antibiòticoterapia son:

*Tabla 1. Tratamiento antibiótico en osteomielitis y artritis séptica según edad y posible germen etiológico.*

EDAD	GERMEN	ANTIBIÓTICO
Neonato	<i>S.aureus</i> , enterococo gram-negativo (E.coli), <i>Streptococo</i> grupo B	Oxacilina + Cefalosporina (cefotaxime) o aminoglucosido (gentamicina)
< 5 años	<i>S.aureus</i> , <i>H.influenzae</i> tipo B, <i>Streptococogrupo</i> A, <i>Streptococopneumoniae</i>	Oxacilina + cefalosporina (cefotaxime o cefuroxima)
> 5 años	<i>S.aureus</i> , <i>Streptococogrupo</i> A	Oxacilina
Adolescente	<i>S.aureus</i> , <i>N.gonorrhoeae</i>	Ceftriaxona + oxacilina o cefalosporina 1ª generación

En pacientes con antecedente de anemia de células falciformes o infección por VIH, se debe cubrir para *Salmonela* y *Streptococo pneumoniae*<sup>1-4</sup>.

La duración recomendada del tratamiento antibiótico son dos semanas intravenoso y completar 6 semanas vía oral, según la respuesta clínica y el resultado de los cultivos<sup>2,5</sup>.

La **artritis séptica** es la infección de una articulación, antes de la introducción de los antibióticos la mortalidad era mayor del 50%<sup>1</sup>, igualmente que la osteomielitis aguda la mortalidad es baja pero presenta alta tasa de secuelas principalmente por el daño articular<sup>1-4</sup>. La vía de infección puede ser hematógica, por contigüidad o inoculación directa, en la cadera, el hombro, el codo y el tobillo pueden ser secundarias a osteomielitis. El daño articular se produce por las enzimas proteolíticas sinoviales<sup>1</sup>.

Se presenta dolor localizado, limitación para la movilidad de la articulación comprometida, anorexia, irritabilidad, e imposibilidad para el apoyo. El volumen articular se encuentra elevado. Se deben solicitar cuadro hemático, velocidad de sedimentación globular, y PCR, estas pruebas estarán elevadas y generalmente asociadas a signos de respuesta inflamatoria sistémica. El análisis del líquido sinovial está indicado cuando se evidencia aumento del volumen articular, se comparan las características citoquímicas y sedimentación con valores de referencia para artritis séptica, reumatoidea o inflamatoria y traumática, además se envía a cultivos<sup>1, 2</sup>. Es importante tener seguridad en el diagnóstico pues el aumento del volumen articular por infección inicia el proceso de destrucción articular rápidamente entre las primeras 24 a 48 horas de evolución<sup>2</sup>.

Después del diagnóstico rápido se inicia tratamiento antibiótico, se realizan lavados quirúrgicos por artrotomía y curetaje óseo si se encuentra asociado con osteomielitis, la recomendación del antibiótico es al igual que la osteomielitis según edad del paciente (Tabla 1). Como en la osteomielitis la duración recomendada del tratamiento antibiótico son dos semanas intravenoso y completar 6 semanas vía oral, según la respuesta clínica y el resultado de los cultivos<sup>2,5</sup>.

Algunas series reportan hasta 75% de secuelas especialmente en artritis séptica de cadera y aumentan cuando el diagnóstico es tardío, además si el paciente es menor de 6 meses aumenta el riesgo de secuelas<sup>2</sup>.

Las **infecciones de tejidos blandos** como la celulitis tienen diferentes presentaciones comprometiendo la piel y tejido celular subcutáneo, los agentes etiológicos más

frecuentes son *S. aureus* y *Streptococo piogenes*, requieren manejo antibiótico y ocasionalmente cuando se presentan abscesos requieren manejo quirúrgico. La piomiositis es la infección bacteriana de un grupo muscular que puede llevar a una mionecrosis, puede progresar a colección y sepsis, requiere un diagnóstico rápido y manejo quirúrgico con drenaje y desbridamiento<sup>2</sup>. La fascitis necrotizante, es una infección grave que compromete la fascia muscular, la piel y el tejido celular subcutáneo, es de progresión rápida y asociada a infección poli-bacteriana productora de toxinas. Requiere diagnóstico y manejo quirúrgico rápidos, desbridamientos secuenciales y antibióticoterapia de amplio espectro<sup>1,2</sup>.

### **EL *ESTAFILOCOCO AUREUS* METICILINO RESISTENTE ADQUIRIDO EN LA COMUNIDAD (SAMR AC) EN LAS INFECCIONES MUSCULO-ESQUELÉTICAS DE LOS NIÑOS**

El *Staphylococcus aureus* es el agente etiológico más común en las infecciones musuculoesqueléticas en los niños, hasta un 25% de todos los casos<sup>1-3</sup>, y hasta el 65% de los casos con germen identificado<sup>2</sup>. Otros agentes etiológicos incluyen estreptococo del grupo A, estreptococo del grupo B, estreptococo pneumoniae, *Salmonella species* y *Haemophilus influenza*<sup>2</sup>.

Las infecciones por *Staphylococcus aureus* meticilino resistente fueron por muchos años casos aislados e infecciones nosocomiales de pacientes en unidades de cuidado intensivo neonatal y con factores de riesgo<sup>1</sup>, sin embargo a partir de los últimos años

de la década de los años 90s se observó un incremento progresivo en la incidencia de casos de infecciones primarias adquiridas en la comunidad por *Staphylococcus aureus* meticilino resistente, con reportes en los estados Unidos y otras partes del mundo<sup>1-4</sup>, donde lo califican como un patógeno emergente. Se ha observado en los Estados Unidos un aumento de la prevalencia en los pacientes hospitalizados del 4.6% desde el año 2006 al año 2010 presentándose en este último año en el 6.6% de los pacientes<sup>13</sup>. Los pacientes hospitalizados con SAMR tienen 5 veces más de riesgo de fallecer durante la hospitalización comparado con los pacientes que no presentan infección por este patógeno<sup>12</sup>.

Existen 2 grandes grupos de *estafilococo aureus* meticilino resistente nosocomial y el adquirido en la comunidad (SAMR AC), presentando diferencias genéticas, siendo este último portador de los genes *mecA* y *SCCmec IV-V* que codifican resistencia a todos los antibióticos *B*-lactámicos<sup>2</sup>. El SAMR AC presenta un factor de virulencia asociado a la “Leucidina Pantón Valentina” (LPV) que se presenta en asociación a la presencia del gen *SCCmeIV* característico en los cultivos y análisis genéticos<sup>3-6</sup>.

La infección por *Staphylococcus Aureus* Meticilino Resistente Adquirido en la Comunidad (SAMRAC) se considera una infección que se presenta en paciente sin factores de riesgo y que ha mostrado un comportamiento más agresivo, mayor requerimiento de días de hospitalización, y mayor número de procedimientos quirúrgicos<sup>1-5</sup>. La CDC define la infección por SAMR AC como una infección por SAMR la cual cumpla con las siguientes características: 1. Diagnóstico o aislamiento

del patógeno dentro de las 48h al ingreso al hospital, 2. Ausencia de hospitalización, cuidado en residencia, cirugía o diálisis en el último año, 3. No presencia de catéter permanente y 4. No infección previa por SAMR<sup>14, 15</sup>.

Un estudio retrospectivo evaluó 129 casos de niños con diagnóstico de osteomielitis y cultivos positivos para *estafilococo aureus* entre los años 2000 a 2009, donde identificaron 4 variables predictivas para osteomielitis por SAMR: temperatura mayor de 38°C, hematocrito menor de 34%, recuento de leucocitos menor de 12.000 u/ml y una PCR mayor de 13mg/L. Obteniendo una probabilidad predictiva para osteomielitis por SAMR del 92% al cumplir los 4 factores, 45% con 3 factores, 10% para 2, 1% para 1 y 0% para ningún factor<sup>16</sup>.

### **Epidemiología Colombiana:**

El estudio realizado por Yomayusa en 7 instituciones de tercer nivel en Bogotá, entre junio de 2006 y diciembre 2007, tomaron pacientes mayores de 18 años que cumplieran los criterios para SAMR y fueron confirmados por la presencia del gen *mecA*. Obtuvieron 250 aislamientos de SMAR, 184 (73.6%) adquiridos en el hospital y 66 (26.4%) adquirido en la comunidad. La mediana de la edad fue de 59 años y 51.6% eran hombres. Encontraron el absceso cutáneo como el origen comunitario más frecuente 85% y el clon chileno de SAMR el predominantemente aislado 64.8%

<sup>11</sup>.

Un estudio multicentrico realizado en Bogotá tomaron cultivos de pacientes ambulatorios en los años 2001 al 2005 identificando 2308 cultivos positivos para *estafilococo Aureus*, de los cuales 26.8% eran positivos para *estafilococo Aureus meticilino resistente* y el 3.2% eran sensibles a eritromicina y clindamicina, sugiriendo que es de origen comunitario. La muestra en la cual se aisló más frecuente el SAMR fue en secreciones de piel y tejidos blandos 45% <sup>9</sup>.

En el hospital de la misericordia en Bogotá durante los años 2008 a 2012 se encontraron 691 pacientes con infecciones osteoarticulares, de los cuales 379 tenían cultivos positivos, en 252 creció *estafilococo Aureus*, con un total de 99 pacientes con cultivos positivos para *estafilococo Aureus meticilino resistente*, resultando con el 39.6% de las infecciones osteoarticulares producidas por este último microorganismo. Se presentó más frecuentemente en sexo masculino. Llama la atención que la artritis séptica de cadera fue la articulación más afectada lo cual contrasta con la literatura mundial donde es más frecuente la artritis séptica de rodilla. Reportaron un 75% de gérmenes adquiridos en la comunidad <sup>8</sup>.

En Bucaramanga se realizó un estudio entre enero de 2008 a junio de 2009 incluyendo niños de 2 meses a 13 años hospitalizados en una institución por el servicio de infectología. Reportando de 39 pacientes con infección por *estafilococo aureus*, 60% positivos para SAMR, una mayor proporción en lactantes y en pacientes con uso antibiótico previo. No se presentaron diferencias significativas en cuanto al sexo. Predomino las infecciones osteoarticulares 54% seguida de infecciones de piel y

tejidos blandos 41%. Los pacientes con SAMR con leucocidina de Pantón Valentine positiva, presentaron mayor número de abscesos subcutáneos, mayor respuesta inflamatoria y susceptibilidad a la mayoría de antibióticos <sup>10</sup>.

El SAMR – AC ha aumentado su prevalencia en los últimos años en Colombia y tiene el riesgo de ser la cepa de *estafilococo Aureus* más frecuentemente aislada en la comunidad. Esto conlleva un impacto en la salud pública en cuanto al uso de antibióticos, presentación del cuadro clínico y costos <sup>9</sup>.

## PROBLEMA

Las infecciones por *Staphylococcus aureus* meticilino resistente fueron por muchos años casos aislados e infecciones nosocomiales de pacientes en unidades de cuidado intensivo neonatal y con factores de riesgo<sup>1</sup>, sin embargo a partir de los últimos años de la década de los años 90s se observó un incremento progresivo en la incidencia de casos de infecciones primarias adquiridas en la comunidad por SAMR, con reportes en los estados Unidos y otras partes del mundo<sup>1-4</sup>, donde lo califican como un patógeno emergente. La infección por SAMR-AC se considera una infección que se presenta en paciente sin factores de riesgo y que ha mostrado un comportamiento más agresivo, mayor requerimiento de días de hospitalización, y mayor número de procedimientos quirúrgicos<sup>1-5</sup>.

En cuanto al tratamiento antibiótico se propone realizar manejo agresivo si existe sospecha clínica de infección por SAMR AC, como método de control y limitación del riesgo de generar resistencia bacteriana y complicaciones mayores por el cambio de antibióticos<sup>4,5</sup>.

En nuestro medio se siguen guías de manejo no unificadas para el tratamiento de las infecciones osteomusculares en los niños, el tratamiento antibiótico se implementa según la edad y se esperan resultados de cultivos para el cambio si es necesario, es indispensable realizar estudios epidemiológicos para nuestro medio y evaluar si efectivamente también tiene un comportamiento emergente la infección por el SAMR AC, los resultados retrospectivos dan la base para iniciar seguimiento prospectivo en otros estudios para comprobar los resultados del tratamiento de estas infecciones y realizar tipificación genética del *estafilococo* meticilino resistente .

## **JUSTIFICACIÓN**

El estudio observacional de las infecciones osteomusculares en niños en nuestro medio por SAMR AC y otros gérmenes es indispensable para determinar si es similar el aumento en nuestro medio de la incidencia de este agente causal como lo reportan diversos autores en los estados Unidos, y otras partes del mundo<sup>2</sup>. Para iniciar un trabajo que muestre la identificación de factores de riesgo asociados, el seguimiento clínico y la tipificación genética de las infecciones por estafilococo meticilino resistente es necesario tener un panorama inicial de la etiología de este tipo de infecciones en nuestro medio, que también aporta elementos para adaptación y unificación de las guías de manejo con el fin de limitar el riesgo descrito de generación de resistencia bacteriana por el cambio indiscriminado de antibióticos y el control efectivo de infecciones graves previniendo mayores secuelas funcionales, sepsis u osteomielitis crónica.

## OBJETIVOS

### OBJETIVO GENERAL

Describir la incidencia de artritis séptica, osteomielitis y miositis en niños, causada por *SAMR*, *SA-NMR* y otros gérmenes, en tres hospitales de Bogotá en los 7 últimos años.

### OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Describir características demográficas de los pacientes
2. Describir los resultados de los cultivos
3. Describir tratamiento médico y quirúrgico por grupos según resultados de los cultivos (*SAMR*, *SANMR*, otros, y cultivos negativos)
4. Describir cambios de antibiótico
5. Comparar los grupos por variables de severidad de la infección.
6. Determinar el tipo de patología osteoarticular y su localización más frecuente en nuestro medio.

## ASPECTOS METODOLÓGICOS

### **Tipo de estudio**

Descriptivo tipo cohorte retrospectiva

### **Población de referencia**

Niños y niñas menores de 18 años que estuvieron hospitalizados en los hospitales de San José, Fundación Cardio Infantil y Hospital Universitario Infantil de San José, durante los años 2008 a 2014.

### **Muestra**

Por ser una patología poco frecuente se tomara como muestra el universo de pacientes que cumplan con los criterios de inclusión, realizando un muestreo a conveniencia.

Historias clínicas de menores de 18 años que presentaron infecciones osteomusculares durante los años 2008-2014 en los hospitales mencionados que cumplieron criterios de inclusión y exclusión.

### **Criterios de inclusión**

- Menores de 18 años

- Diagnóstico adecuado de artritis séptica u osteomielitis:
  1. Cultivos de líquido sinovial positivos o Gram positivo con células >50.000
  2. Hemocultivos positivos con signos clínicos de artritis séptica y/o osteomielitis
  3. Signos clínicos y radiológicos de artritis séptica u osteomielitis con cultivos negativos

### Criterios de exclusión

Niños con factores de riesgo para osteomielitis o artritis séptica no adquirida en la comunidad. (Inmunodeficiencia, enfermedades hematológicas, diagnóstico durante hospitalización por otra causa).

### VARIABLES

*Tabla 2. Matriz de variables. Defunción, nivel operativo y clasificación*

NOMBRE	DEFINICIÓN	NIVEL OPERATIVO	CLASIFICACIÓN
<b>Edad</b>	Número de años y meses cumplidos al ingreso	Años y meses	Cuantitativa discreta
<b>Sexo</b>	Sexo del paciente	Masculino-femenino	Cualitativa/ nominal
<b>Diagnostico</b>	Diagnostico principal	1. artritis séptica- 2.osteomielitis.	Cualitativa/nominal
<b>Fecha de dx</b>	Día del diagnostico	Día-mes-año	Cuantitativa-discreta
<b>Días de hospitalización</b>	Días de hospitalización	Tiempo en días que estuvo hospitalizado	Cuantitativa-discreta
<b>Fiebre en la hospitalización</b>	Tiempo en días que presento fiebre en la hospitalización	Días que el paciente presento picos febriles mientras estuvo hospitalizado	Cuantitativa-discreta

**INCIDENCIA DE INFECCIONES OSTEOMUSCULARES EN NIÑOS POR *STAPHYLOCOCCUS AUREUS* METICILINO RESISTENTE Y OTROS GÉRMENES EN 3 HOSPITALES DE BOGOTÁ EN LOS AÑOS 2008 A 2014. Alejandro Arguello A.**

<b>Procedimientos quirúrgicos</b>	Cirugías realizadas durante la hospitalización	Artrotomía. Curetaje óseo Artrotomía y curetaje óseo.	Cualitativa-discreta
<b>Número de procedimientos quirúrgicos</b>	Cantidad de procedimientos quirúrgicos realizados durante la hospitalización	Número de procedimientos quirúrgicos realizados durante la hospitalización	Cuantitativa/discreta
<b>Numero cultivos positivos</b>	Cultivos positivos durante la hospitalización	Numero de cultivos positivos durante la hospitalización	Cuantitativa/discreta
<b>Sensibilidad antibiótica</b>	sensibilidad a los antibióticos en una muestra de cultivo y antibiograma	Gérmes sensibles a antibióticos en un cultivo y antibiograma	Cualitativa/nominal
<b>Antibióticos suministrado iv</b>	Antibióticos aplicados por vía iv	Vancomicina/clindamicina /cefazolina/amikacina /gentamicina/oxacilina/cefalotina /trimetropin-sulfametoxazol/	Cualitativa/discreta
<b>Días de antibiótico iv</b>	Días de aplicación de antibiótico iv	Número de días de aplicación de antibiótico iv durante la hospitalización	Cuantitativa/discreta
<b>Días de antibiótico vía oral</b>	Días de aplicación de días antibiótico oral	Número de días para completar esquema antibiótico en casa por vía oral	Cuantitativa/discreta
<b>Complicaciones</b>	Complicaciones presentes debido a infección	Sepsis Muerte	Cualitativa/discreta
<b>Resultado funcional</b>	Funcionalidad de miembro afectado posterior a infección	Sano Limitación funcional	Cualitativa/discreta
<b>PCR</b>	Resultado de proteína c reactiva en sangre al ingreso de la hospitalización	PCR al ingreso: mg/dl	Cuantitativa /discreto

## **TÉCNICA DE RECOLECCIÓN DE LA INFORMACIÓN**

Se realizó un instrumento de recolección tipo cuestionario en el cual se encuentran las diferentes variables a determinar (Ver anexos).

## MATERIALES Y MÉTODOS

1. Se verificaron los códigos específicos del Cie 10 y CUPS en los hospitales de San José, Infantil de San José, Fundación Cardioinfantil con el objetivo de determinar las patologías asociadas a las infecciones osteomusculares en menores de 18 años.
2. Se verificaron en los hospitales las diferentes historias clínicas de menores de 18 años que presentaron hospitalizaciones por infecciones osteomusculares en los hospitales de san José, infantil de san José, Fundación Cardioinfantil durante los años de 2008-2014.
3. Se verificaron los diferentes criterios de inclusión y exclusión en las historias clínicas de los tres centros hospitalarios.
4. Se seleccionaron 80 historias clínicas que cumplieran con los criterios de selección determinados previamente por el grupo investigador.
5. En base a esta selección se aplicaron pruebas estadísticas para determinar la infección osteomuscular por *staphylococcus* meticilino resistente en los menores de 18 años.

## MÉTODOS ESTADÍSTICOS

Para determinar la descripción de las infecciones osteomusculares en menores de 18 años por grupo etiológico se utilizaron las pruebas estadísticas de: Test de Shapiro – Wilk para

contrastar la normalidad en los grupos de pacientes, T Student para diferenciar la media y el test de Wilcoxon Rank para diferenciar las medianas.

La información reunida y ordenada se sometió a análisis con el programa STATA VERSION 12.

### **ASPECTOS ÉTICOS**

Este estudio será conducido de acuerdo con los principios establecidos por la 18ª Asamblea Médica Mundial (Helsinki, 1964) y todas las enmiendas subsiguientes, los lineamientos para la Buena Práctica Epidemiológica, y la Resolución 008430 de 1993 del Ministerio de salud de Colombia; se considera investigación sin riesgo de acuerdo con esta resolución. (Artículo 11).

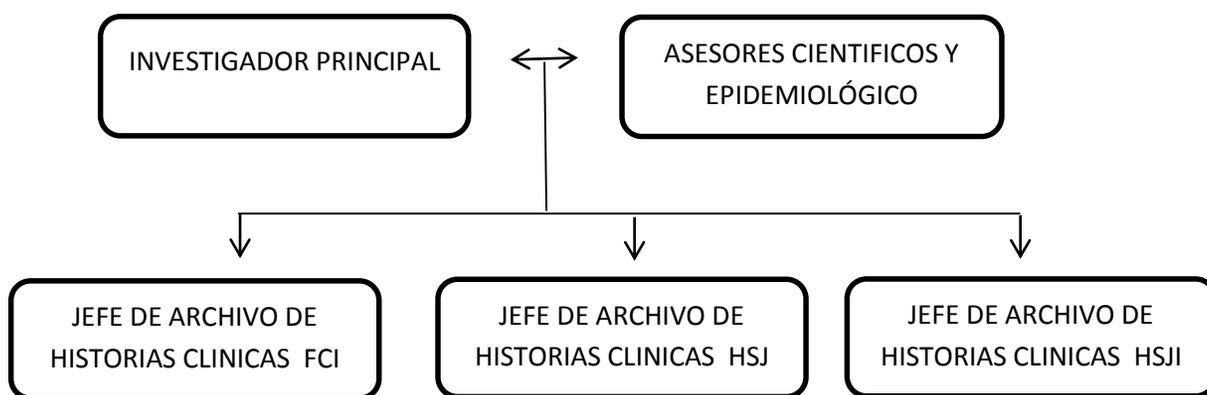
En todas las fases de la investigación prevalece el criterio del respeto a la dignidad, la protección de los derechos y bienestar de quienes participan en el estudio.

El estudio es descriptivo tipo cohorte retrospectiva donde ya ocurrió una exposición y desenlace, solo se describirán los resultados obtenidos con la técnicas analizadas como una exposición natural que quedó a criterio del médico tratante.

El protocolo y el Formato de Recolección fueron revisados y aprobados por el comité de investigaciones de la Universidad del Bosque. En ningún caso el proceso de investigación conlleva riesgos para los sujetos de estudio.

Se asegura que la información recolectada tiene carácter estrictamente confidencial, con fines netamente investigativos y estadísticos, haciendo reserva de la identidad de los sujetos investigados y del secreto profesional.

### ORGANIGRAMA



### CRONOGRAMA DE TRABAJO

Inicia en octubre de 2014 hasta julio de 2015

*Tabla 3: Cronograma de actividades de acuerdo a la fase en desarrollo.*

Actividad	Mes 1	Mes 2	Mes 3	Mes 4	Mes 5	Mes 6	Mes 7	Mes 8	Mes 9	Mes 10
Elaboración de Protocolo	**	**	**	**	**	**				
Aprobación de Protocolo						**				
Preparación de trabajo de campo						**				
Recolección de la información						**	**	**		
Codificación, creación y limpieza de base de datos								**		
Análisis de información								**	**	
Primer borrador									**	
Discusión										**

Elaboración informe final									**
Presentación informe final									**
Publicación									**

## PRESUPUESTO

*Tabla 4: Presupuesto para investigación*

Rubros/fuentes				
Personal	Cantidad	Descripción	Valor unitario	Total
			valor total	
Investigador ppal	1	Md ortopedista	\$ 6,000,000	\$ 6,000,000
Coinvestigador	1	Md general-auditor	\$ 4,500,000	\$ 4,500,000
Consultor	1	Md epidemiólogo	\$ 4,000,000	\$ 4,000,000
Bioestadística	1	Bioestadística	\$ 2,000,000	\$ 2,000,000
Auxiliares	3	residentes ortopedia	\$ 500,000	\$ 1,500,000
Secretaria	1	Secretaria	\$ 500,000	\$ 500,000
Total personal	8			\$ 0
Materiales				\$ 0
Papelería				\$ 0
Papel carta	100	1 resma de papel	\$ 10,000	\$ 1,000,000
Esferos	20	20 esferos color negro	\$ 20,000	\$ 400,000
Cartucho impresora	4	cuatro cartuchos de impresora tinta	\$ 100,000	\$ 400,000
Legajadores	1	1 legajador	\$ 10,000	\$ 10,000
Carpetas	1	2 carpetas	\$ 5,000	\$ 5,000
Sellos	2	2 sellos para verificación de documentación	\$ 50,000	\$ 100,000

**INCIDENCIA DE INFECCIONES OSTEOMUSCULARES EN NIÑOS POR *STAPHYLOCOCCUS AUREUS* METICILINO RESISTENTE Y OTROS GÉRMENES EN 3 HOSPITALES DE BOGOTÁ EN LOS AÑOS 2008 A 2014. Alejandro Arguello A.**

Cd	5	Cinco CD para guardar y enviar información	\$ 10,000	\$ 50,000
Fotocopias	100	Fotocopias	\$ 10,000	\$ 1,000,000
Total papelería				\$ 0
Equipos				\$ 0
Computador	3	Computadores portátiles	\$ 2,000,000	\$ 6,000,000
Impresora	1	Impresora tinta	\$ 300,000	\$ 300,000
Total equipos				\$ 0
Gastos de desplazamiento	1	Transporte-gasolina	\$ 300,000	\$ 300,000
Imprevistos	1	Imprevistos	\$ 200,000	\$ 200,000
Total general				\$ 28,265,000

## RESULTADOS

Se documentaron 80 casos de pacientes menores de 18 años que estuvieron Hospitalizados en los Hospitales San José, Infantil de San José y Fundación Cardio Infantil de la ciudad de Bogotá durante los años 2008-2014 y sus historias clínicas cumplieron con los criterios de inclusión y exclusión.

De los 80 casos encontrados 34 (42.5%) correspondieron al sexo femenino y 46 (57.5%) al sexo Masculino.

*Tabla 5. Distribución por diagnóstico.*

DIAGNOSTICO	FRECUENCIA	PORCENTAJE
OSTEOMIELITIS	38	47.5%
ARTRITIS SEPTICA	38	47.5%
TEJIDOS BLANDOS	4	5%

De los 80 pacientes 38 (47.5%) presentaron artritis séptica y un número igual de pacientes presentaron osteomielitis, solamente 4 pacientes (5%) presentaron infección de tejidos blandos.

*Tabla 6. Distribución por área anatómica de la artritis séptica.*

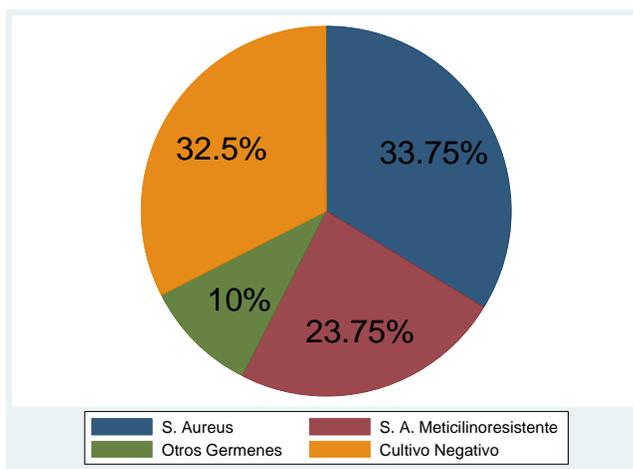
AREA ANATÓMICA	FRECUENCIA	PORCENTAJE
CADERA	17	44%
RODILLA	14	36%
OTRO	7	18%

De los 38 pacientes con diagnóstico de artritis séptica: 17 (44%) presentaron artritis séptica de la cadera, 14 (36%) se les diagnosticó artritis séptica en la rodilla, y a 7 (18%) pacientes en otra área como tobillo, codo u hombro.

*Tabla 7. Distribución de germen aislado en cultivos.*

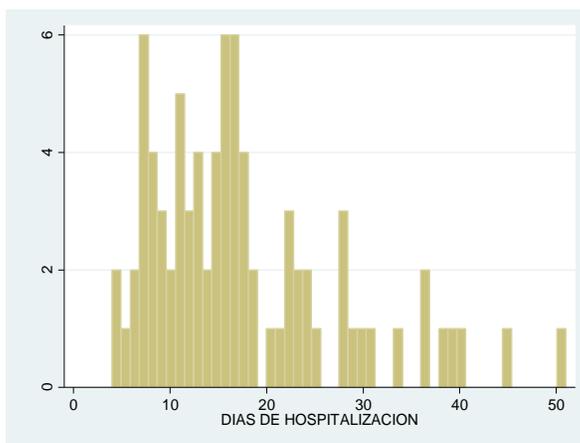
GERMEN	FRECUENCIA	PORCENTAJE	Cum
ESTAFILOCOCO AUREUS	27	33.75%	33.75
ESTAFILOCOCO AUREUS METICILINO RESISTENTE	19	23.75%	57.50
OTROS	8	10%	67.50
NEGATIVO	26	32.5%	100.00
TOTAL	80	100.00	

*Figura 1. Distribución porcentual del germen aislado en los cultivos*

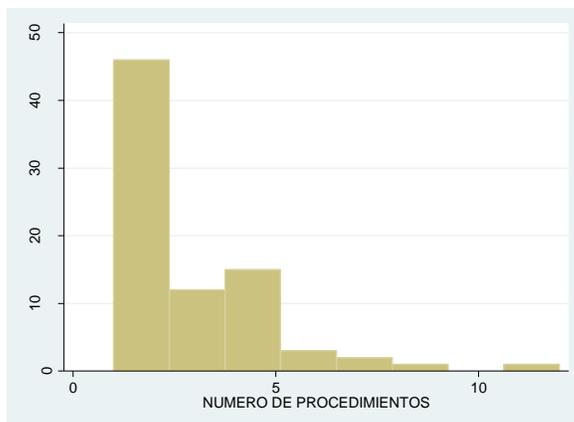


El germen presente en el 23.75% (IC95% 23.16 a 44.33) de los casos era el *Staphylococcus Aureus* Meticilino resistente, el 33.75% correspondía a *Staphylococcus Aureus* Meticilino Sensible (IC95% 14.79 a 33.28), otros gérmenes correspondieron al 10 % (IC95% 3.37 a 16.72), y en el 32.5 % de los casos no se detectó ningún tipo de germen en los cultivos (IC95% 22.01 a 42.99).

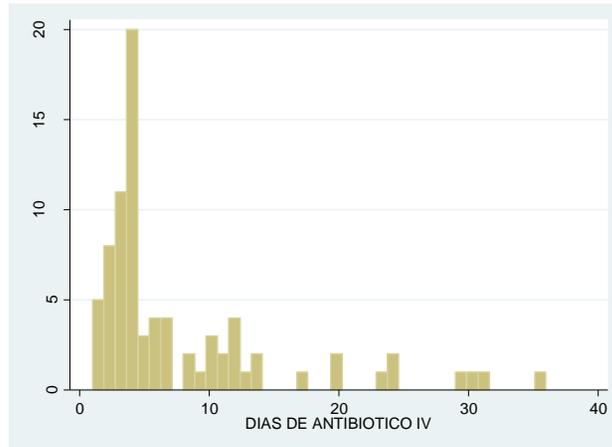
**Figura 2. Distribución de frecuencia de días de hospitalización del total de pacientes.**



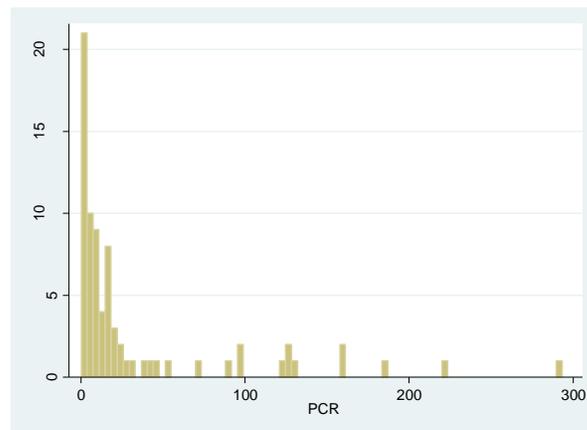
**Figura 3. Distribución de frecuencia de número de procedimientos del total de pacientes.**



*Figura 4. Distribución de frecuencia de días de antibiótico IV del total de pacientes.*



*Figura 5. Distribución de frecuencia resultado de PCR del total de pacientes.*



En 4 (5%) casos no se realizó ningún tipo de procedimiento quirúrgico, en 14 (17.5%) casos se realizó artrotomía, 2 (2.5%) casos curetaje óseo, en 30 (37.5%) casos lavado quirúrgico y en 30 (37.5%) casos se realizó osteotomía.

**Tabla 8. Estadísticas descriptivas de los grupos de gérmenes con respecto a los factores de severidad. Número, mediana, media, desviación estándar**

GERMEN	DIAS DE HOSPITALIZACION	DIAS DE FIEBRE	DIAS DE ANTIBIOTICO O IV	NUMERO DE PROCEDIMIENTOS	PCR
S.AUREUS	27	27	27	27	25
	16	1	4	2	8,58
	20,03704	1,222222	8,851852	3,259259	41,946
	10,83258	1,625123	8,742926	2,39539	71,3874
SAMR	19	19	19	19	19
	18	1	10	3	9,7
	20,94737	2,052632	11,26316	3,789474	35,01526
	11,23226	3,778208	8,684866	2,070398	57,09167
OTROS GERMENES	8	8	8	8	8
	15,5	0	7	2	5,915
	17,5	2,375	6,875	2,5	7,55
	6,117889	3,377975	4,051014	1,195229	7,650404
CULTIVO NEGATIVO	26	26	26	26	24
	11	0	4	2	13,195
	12,5	1,692308	4,346154	2,115385	33,62167
	7,106335	4,584925	5,184147	1,210848	50,07442
TOTAL	80	80	80	80	76
	16	0	4	2	10,055
	17,55	1,6875	7,7625	2,9375	33,96395
	9,997341	3,455298	7,718536	1,976724	57,30123

Se realiza para comparación de medias los test de t de student para grupos con igual varianza en el caso de cumplir el supuesto de normalidad, y prueba de Willcoxon Rank test para mediana si no la cumplen. (El test de normalidad fue realizado con Shapiro-wilk y la igualdad de varianzas con test de Levene). Se compara el grupo de pacientes en donde se aisló *Staphylococcus Aureus* Meticilino resistente con cada uno de los otros grupos de

microorganismos en cada factor que denominamos como determinantes de la severidad de la infección.

**Tabla 9. Valores p para cada grupo comparado**

	SA VS SAMR	SAMR VS OTROS GEERMENES	SAMR VS NEGATIVOS
Días de hospitalización	0.5317	0.4241	<b><u>0.0045</u></b>
Días de fiebre	0.8503	0.9543	0.2814
Días de antibiótico	0.1899	0.2524	<b><u>0.0002</u></b>
Numero de procedimientos	0.1840	0.1138	<b><u>0.0014</u></b>
PCR	0.9905	0.1371	0.9124

WILLCOXON RANK SUM TEST	T student
-------------------------	-----------

Al comparar estos factores de severidad solo se encuentran diferencias estadísticamente significativas entre el grupo de pacientes en que fue aislado el *Staphylococcus Aureus* meticilino resistente y el grupo en donde el cultivo dio negativo en los días de hospitalización (Mediana 18 y 11 respectivamente  $p=0.0045$ ), días de antibiótico endovenoso (Mediana 10 y 4 respectivamente  $p=0.002$ ), y número de procedimientos (Mediana 3 y 2 respectivamente  $p=0.0014$ ).

Todos los pacientes del grupo de SAMR requirieron cambio antibiótico, mayor número de días de antibiótico y mayor número de procedimientos quirúrgicos.

## DISCUSIÓN

Los reportes del aumento de la incidencia de infecciones por SAMR AC y la observación de mayor severidad dado por requerimiento de mayor tiempo de hospitalización y mayor número de procedimientos quirúrgicos<sup>1-4</sup>, ha iniciado una alerta en el mundo en la búsqueda e identificación genética de este germen, además del seguimiento clínico de los casos.<sup>4,5</sup>

En nuestro estudio se encontró que el lugar anatómico más afectado fue la rodilla lo cual se correlaciona con el estudio realizado en niños en el hospital de la Misericordia, contrastando con los reportes de la literatura mundial donde el área anatómica más afectada es la cadera<sup>8</sup>.

En este estudio se observa una proporción de cultivos negativos similar a la reportada en la literatura. De los cultivos positivos se encontraron 33.75% casos por SAMS vs 23.75% de SAMR AC. En el grupo del SAMR AC se observó un mayor número de días de hospitalización, número de días de antibiótico y número de procedimientos quirúrgicos, sin embargo no se encontró una diferencia significativa; con el grupo de estafilococo aureus metisilino sensible.

Se encontró que el manejo antibiótico inicial cambia en las diferentes instituciones, requiriendo un cambio antibiótico en la mayoría de pacientes con cultivo positivo para SAMR durante su hospitalización

Es importante considerar la presencia del SAMR AC y otros gérmenes para el inicio adecuado de tratamiento antibiótico, además considerar unificación de protocolos para disminuir la necesidad de cambio de antibióticos que puede generar mayor resistencia bacteriana.

Se debe considerar un comportamiento epidemiológico similar de posible aumento de casos progresivo de SAMR AC en nuestro medio ya que se descartaron los casos con factores de riesgo donde el germen más común es el Nosocomial.

Por lo anteriormente nombrado se requieren estudios que determinen la identificación de factores de riesgo asociados, el seguimiento clínico y la tipificación genética de las infecciones por *estafilococo aureus* meticilino resistente.

Llama la atención que en nuestro estudio el número de pacientes con infecciones cutáneas y musculares positivas para SAMR, fue notablemente baja en contraste con la literatura mundial, donde la celulitis abscedada es la patología que más frecuentemente se presenta con SAMR. Por el contrario en nuestro estudio la principal patología asociada a SAMR fue la osteomielitis. Lo anterior pudo ser causa de los diagnósticos utilizados para la búsqueda de historias clínicas y el alto nivel de complejidad en las diferentes instituciones.

Nuestro estudio tiene validez interna respecto a los 3 hospitales estudiados y la muestra no es significativa para inferir sobre un cambio en el manejo de los paciente al ingreso teniendo en cuenta las variables estudiadas, sin embargo, este estudio abre paso a la realización de estudios multicentricos nacionales, en los cuales se puedan evaluar diferentes variables que permitan la realización de una escala predictiva o de severidad de la enfermedad, de tal manera que nos pueda ayudar a sospechar y detectar una infección por SAMR desde el ingreso del paciente y dar un manejo antibiótico más acertado.

## CONCLUSIONES

El interés por la descripción de los casos por SAMR deja en evidencia la presencia de un germen de origen en la comunidad con diferencias genéticas y capacidad de resistencia antibiótica, además se ha descrito en los últimos años un aumento progresivo de los casos en diferentes publicaciones.

Se encontraron diferencias estadísticamente significativas en los factores de severidad entre el grupo de pacientes en que fue aislado el *Staphylococcus Aureus* meticilino resistente y el grupo en donde el cultivo dio negativo, en los días de hospitalización, días de antibiótico endovenoso y número de procedimientos.

En nuestro estudio no se encontró una patología predominante, sin embargo se encontró que la infección por SAMR fue más frecuente en los pacientes con osteomielitis presentándose en 12 pacientes vs 7 paciente con artritis séptica.

El área anatómica más frecuentemente afectada fue la rodilla correlacionándose con otro estudio realizado en niños en Bogotá en el hospital de la misericordia, pero contrasta con la literatura mundial.

La presencia de infección por SAMR fue más prevalente en el género masculino.

Aunque uno de los criterios de Exclusión fueron los factores de riesgo para infecciones nosocomiales, se observó una proporción de 23.75% de los casos de SAMR lo que sugiere en nuestro medio también existe un posible aumento de la infección nosocomial.

Es importante generar espacios de discusión y promover otros estudios para la adaptación y unificación de las guías de manejo que permitan la realización de una escala predictiva o de severidad de la enfermedad, ayudando al médico a sospechar y detectar una infección por SAMR desde el ingreso del paciente, con el fin de limitar el riesgo de generación de resistencia bacteriana por el cambio indiscriminado de antibióticos y el control efectivo de infecciones graves previniendo mayores secuelas funcionales, sepsis u osteomielitis crónica.

## BIBLIOGRAFÍA

1. James J. McCarthy, John P. Dormans, Scott H. Kozin, and Peter D. Pizzutillo, Musculoskeletal Infections in Children. Basic Treatment Principles and Recent Advancements. *The Journal of Bone and Joint Surgery (American)* 86:850-863, 2004
2. Mark F. Abel, MD, Orthopaedic Knowledge Update: Pediatrics 3, Pediatric Orthopaedic Infections, chapter 6, pag 57 a 73, AAOS, 2006.
3. Arnold S.R., Elias D., Buckingham S.C., et al: Changing patterns of acute hematogenous osteomyelitis and septic arthritis: emergence of community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *J PediatrOrthop* 26. 703-708.2006
4. Martinez-Aguilar G., Avalos-Mishaan A., Hulten K., et al: Community-acquired, methicillin-resistant and methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* musculoskeletal infections in children. *Pediatr Infect Dis J* 23. 701-706.2004
5. Zaoutis TE, Toltzis P, Chu J et al, Clinical and molecular epidemiology of community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections among children with risk factors for health care-associated infection, *Pediatr Infect Dis J*, 25:343–348, 2006

6. Salgado CD, Farr BM, Calfee DP Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: a meta-analysis of prevalence and risk factors. Clin Infect Dis 36:131–139, 2003
7. Sattler C.A., Mason , Jr. , Jr.E.O., Kaplan S.L.: Prospective comparison of risk factors and demographic and clinical characteristics of community-acquired, methicillin-resistant versus methicillin-susceptible *Staphylococcus*, Pediatr Infect Dis J, 21:910–16, 2002
8. Rojas Cristian A, Galvan J. F., Lazala Oswaldo, Epidemiologia de las infecciones osteoarticulares por estafilococo aureus meticilino resistente en los últimos 5 años en el hospital de la Misericordia. Trabajo de investigación Universidad Nacional. 2012.
9. Cortes Jorge A., Gomez Carlos A, Cuervo Sonia I., Implicaciones en salud pública de staphylococcus aureus meticilino resistente adquirido en la comunidad en Bogotá, Colombia, Rev. Salud pública. 9 (3):448-454, 2007.
10. Sosa Luis M., Machuca Mayra A., Sosa Carlos A., Infecciones por Staphylococcus aureus meticilino resistente en niños en Bucaramanga Colombia. Salud UIS 2010; 42: 248-255.
11. Yomayusa N., Alvarez C., Hernandez P., Las infecciones por staphylococcus aureus resistente a meticilina son un problema de salud pública. Rev.Medica.Sanitas 12 (3): 8-16, 2009.

12. Noskin GA, Rubin RJ, et al. The burden of staphylococcus aureus infection on hospitals in the United States: an análisis of the 2000 and 2001 nationwide inpatient sample database. Arch Intern Med 2005;165: 1756-61.
  
13. Jarvis WR, Jarvis AA, Chinn RY. National prevalence of methicillin-resistant Staphylococcus aureus in inpatients at United States health care facilities, 2010. Am J Infect Control 2012;40:194–200.  
  
Morrison MA, Hageman JC, Klevens RM. Case definition for community-associated methicillin-resistant Staphylococcus aureus. J Hosp Infect 2006; 62:241
  
14. CDC. Methicillin-resistant Staphylococcus aureus (MRSA) infections: diagnosis and testing. Centers for Disease Control and Prevention; 2010. Available at: <http://www.cdc.gov/mrsa/diagnosis/index.html>. Accessed February 17, 2013
  
15. Kevin L. Ju, MD, David Zurakowski, PhD, and Mininder S. Kocher, MD, MPH. Differentiating Between Methicillin-Resistant and Methicillin-Sensitive Staphylococcus aureus Osteomyelitis in Children. An Evidence-Based Clinical Prediction Algorithm. J Bone Joint Surg Am. 2011;93:1693-701