

Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica

www.elsevier.es/eimc



Original

Infecciones por *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina adquirido en la comunidad en niños

Marie Antoinette Frick^a, Fernando A. Moraga-Llop^{a,*}, Rosa Bartolomé^b, Nieves Larrosa^b, Magda Campins^c, Yuani Roman^c, Ana Vindel^d y Concepció Figueras^a

^a Unidad de Patología Infecciosa e Inmunodeficiencias de Pediatría, Hospital Universitario Vall d'Hebron, Universidad Autónoma de Barcelona, Barcelona, España

^b Servicio de Microbiología, Hospital Universitario Vall d'Hebron, Universidad Autónoma de Barcelona, Barcelona, España

^c Servicio de Medicina Preventiva y Epidemiología, Hospital Universitario Vall d'Hebron, Universidad Autónoma de Barcelona, Barcelona, España

^d Centro Nacional de Microbiología, Instituto de Salud Carlos III, Majadahonda, Madrid, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 5 de junio de 2009

Aceptado el 6 de enero de 2010

On-line el 3 de agosto de 2010

Palabras clave:

Staphylococcus aureus

Resistencia a meticilina

Staphylococcus aureus resistente a meticilina adquirido en la comunidad

Leucocidina de Pantón-Valentine

Tratamiento antiinfeccioso

RESUMEN

Introducción: Desde la década de 1990 se describen cepas de *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina adquirido en la comunidad (SARM-AC) que afectan con frecuencia a niños y a adultos jóvenes sin factores de riesgo y cuya incidencia en España está en aumento.

Métodos: Se incluyó a los pacientes atendidos en el área pediátrica entre agosto de 2006 y enero de 2009 con cultivos positivos para SARM-AC. Los aislamientos de *S. aureus* se estudiaron mediante técnicas convencionales, su sensibilidad antimicrobiana mediante técnica de discodifusión y la presencia del gen *mecA* mediante reacción en cadena de la polimerasa (*multiplex*). La presencia de la leucocidina de Pantón-Valentine se determinó mediante reacción en cadena de la polimerasa convencional. Se estudió el estado de portador en los pacientes y sus familiares.

Resultados: Se recogieron 15 aislamientos de SARM-AC de 12 pacientes sin factores de riesgo (entre 6 días y 14 años de edad). Ocho requirieron ingreso. La mitad de los enfermos eran de población no autóctona. La afectación de piel y partes blandas fue la forma clínica más frecuente (92%). Solo 2 tuvieron bacteriemia. Dos cepas tenían resistencia a macrólidos asociada a la resistencia a meticilina y una de ellas, además, a lincosamidas. Todas fueron productoras de leucocidina de Pantón-Valentine. La evolución fue favorable. Se detectó una agrupación familiar de SARM-AC.

Conclusión: La infección por SARM-AC constituye una enfermedad emergente en nuestro medio. Su incidencia en España es aún baja, por lo que no se debe cambiar el tratamiento empírico de las infecciones cutáneas. El drenaje de las lesiones tiene un papel importante en su curación. La clindamicina o el cotrimoxazol es el tratamiento de elección de las formas leves o moderadas. El control de la propagación de SARM-AC constituye un nuevo reto en la actualidad.

© 2009 Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in children

ABSTRACT

Introduction: Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (CA-MRSA) infections were first reported in the 1990s. Young, healthy individuals are frequently affected. The incidence of CA-MRSA in Spain is increasing.

Methods: All children seen between August 2006 and January 2009 with CA-MRSA infections were included. The *S. aureus* isolates were studied by conventional techniques, their antibiotic susceptibility by agar disk diffusion, the presence of *mecA* gene was detected by multiplex polymerase chain reaction (PCR) and the gene encoding the Pantón-Valentine leukocidin (PVL) by conventional PCR. CA-MRSA colonization was studied both in patients and their family members.

Results: CA-MRSA was isolated in 15 samples from 12 patients, aged between 6 days and 14 years. Half of them were not native. Eight patients required hospital admission. The most common clinical presentation was skin and soft tissue infection (92%). Secondary CA-MRSA bacteraemia was present in two patients. All strains were PVL producers and two were resistant to macrolides associated to methicillin resistance and one of them was also resistant to lincosamides. An intra-familial transmission was identified. The clinical outcome was favourable in all patients.

Keywords:

Staphylococcus aureus

Methicillin-resistant

Community-acquired methicillin-resistant

Staphylococcus aureus

Pantón-Valentine leukocidin

Antibiotic treatment

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: fmoraga@acmcb.es (F.A. Moraga-Llop).

Conclusion: CA-MRSA infections are emerging in Spain. Empirical treatment of skin and soft tissue infections should not be changed, since their incidence is still low. The drainage of CA-MRSA suppurative infections plays an important role in their treatment. Clindamycin or trimethoprim-sulfamethoxazole should be used for mild or moderate skin and soft tissue infections. Controlling the spread of these strains presents a challenge in the community today.

© 2009 Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

El *Staphylococcus aureus* se caracteriza por la capacidad de incorporar material genético de otras cepas, de especies estafilocócicas diferentes e incluso de bacterias de otros géneros. Esta excepcional plasticidad lo dota de nuevas características infectivas en relación con su virulencia y su resistencia a los antibióticos¹. Las nuevas características adaptativas de este antiguo patógeno han determinado en los últimos años cambios epidemiológicos importantes en las infecciones estafilocócicas. En la década de 1990 se describió *S. aureus* resistente a la meticilina adquirido en la comunidad (SARM-AC) como patógeno emergente en individuos sin factores de riesgo conocidos². En la actualidad, en Estados Unidos, el SARM-AC es el principal agente etiológico de las infecciones de la piel y las partes blandas con especial predominio del clon USA300, que se aísla en casi el 50% de las infecciones cutáneas de los pacientes atendidos en los servicios de urgencias^{3,4}. En Europa, estas infecciones son menos frecuentes, pero su incidencia está aumentando y se observa una mayor variación genética de las cepas circulantes⁵. Las características clínicas y epidemiológicas de las infecciones producidas por estas cepas evidencian que su elevada virulencia se debe en gran parte a la leucocidina de Pantón-Valentine (LPV)⁶. Las cepas productoras de LPV se han relacionado con infecciones piógenas de la piel y las partes blandas, así como con la neumonía necrosante⁷. Sin embargo, en los últimos años hay cierta controversia en la literatura médica con respecto a la capacidad de virulencia de la LPV⁸, ya que otros factores también contribuyen a la gravedad de estas infecciones. Un hecho para destacar es el especial predominio de estas infecciones en los niños y los adultos jóvenes sin factores de riesgo con transmisión intrafamiliar y con recurrencias^{9,10}.

En este trabajo se describen 12 casos de infección por SARM-AC diagnosticados en nuestro centro.

Métodos

Pacientes

Se incluyó a los pacientes menores de 16 años con al menos un cultivo positivo para SARM-AC atendidos en el área pediátrica del Hospital Universitario Vall d'Hebron durante el período comprendido entre agosto de 2006 y enero de 2009. Se recogieron datos demográficos, clínicos, microbiológicos y epidemiológicos de cada paciente mediante revisión de las historias clínicas. Se definió como SARM-AC cualquier cepa de *S. aureus* aislada en un paciente ambulatorio o en las primeras 48 h de ingreso en el hospital, sin antecedentes de infección o colonización por *S. aureus* resistente a la meticilina (SARM) en el año previo ni de hospitalización o ingreso en un centro sociosanitario de larga estancia, de diálisis o cirugía, y no portador de un dispositivo intravascular o percutáneo¹¹.

Microbiología y estudio molecular

Las cepas de *S. aureus* se identificaron por técnicas convencionales (producción de catalasa, plasmacoagulasa y desoxirribonucleasa). El estudio de la sensibilidad antimicrobiana se realizó

mediante el método de discodifusión en agar (discos de Neo-Sensitabs[®], Rosco Diagnostica, Dinamarca) frente a penicilina, oxacilina, cefoxitina, eritromicina, clindamicina, rifampicina, vancomicina, teicoplanina, gentamicina, tobramicina, ciprofloxacino, cotrimoxazol, ácido fusídico, mupirocina y linezolid. La presencia del gen *mecA* se determinó mediante reacción en cadena de la polimerasa (*multiplex*), que amplificaba, además de este gen específico de resistencia a la meticilina, el gen *nuc* propio de *S. aureus*¹². Los genes que codifican la LPV (*lukS-PV* y *lukF-PV*) se detectaron mediante reacción en cadena de la polimerasa convencional, según el protocolo establecido por Lina et al¹³.

Estudio de portadores

El estudio del estado de portador se realizó a los pacientes y a sus familiares mediante cultivos de frotis nasal y de los pliegues axilar e inguinal.

Resultados

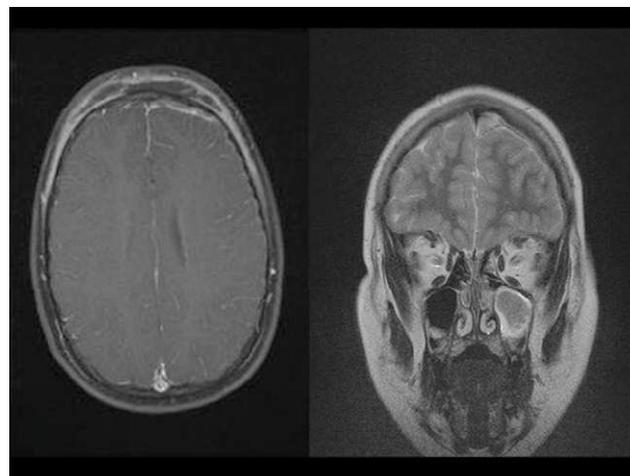
Durante el período de estudio se realizaron 15 aislamientos de SARM-AC correspondientes a 12 pacientes (tabla 1): 3 durante el año 2006, 2 durante el año 2007, 6 durante el año 2008 y uno en enero de 2009. Siete eran niños y 5 eran niñas. La mediana de edad era de 7 años y 6 meses (rango: 6 días–14 años). El 50% de los pacientes eran autóctonos, 4 eran de Ecuador y 2 eran de Rumania. Ocho requirieron ingreso y a 4 se los atendió en urgencias y luego se controlaron de forma ambulatoria. En ninguno de ellos se detectaron factores de riesgo para infección por SARM. La presentación clínica de las infecciones fue la siguiente: abscesos subcutáneos en las extremidades (5 casos) (fig. 1) y absceso facial (un caso), fascitis necrosante (un caso), osteomielitis humeral asociada a neumonía (un caso), celulitis frontal con pansinusitis y empiema subdural (un caso) (fig. 2), onfalitis con impétigo diseminado (un caso), eccema impetiginizado (un caso) e impétigo con celulitis (un caso). Dos pacientes presentaron bacteriemia y en el resto el microorganismo se aisló únicamente en el cultivo de la lesión cutánea.

Todas las cepas fueron productoras de LPV. Dos de ellas presentaron resistencias antibióticas asociadas: una a macrólidos y a lincosamidas (fenotipo MLS_B inducible) y la otra únicamente a macrólidos (fenotipo M). Los pacientes controlados en el servicio de urgencias evolucionaron favorablemente con el drenaje de la lesión, sin requerir tratamiento antibiótico. De los enfermos que ingresaron, a 5 se los trató con clindamicina intravenosa y a 2 con cotrimoxazol oral, además de desbridamiento de la lesión en quirófano en 4 de ellos; en un paciente sólo se practicó drenaje. Los pacientes evolucionaron favorablemente, a excepción de la niña con osteomielitis humeral, que requirió múltiples desbridamientos quirúrgicos y presentó como complicación una fractura patológica de la extremidad, y el niño con fascitis necrosante, que requirió una fasciotomía urgente que dejó como secuela una cicatriz extensa en el antebrazo derecho.

En 10 casos se pudo realizar el estudio del estado de portador, que fue positivo en 6 de ellos. Se aisló SARM-AC en 12 muestras (8 frotis nasales, 3 frotis cutáneos y un exudado conjuntival). Se realizó un estudio epidemiológico de un «cluster familiar» con

Tabla 1Características de los pacientes con infección por *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina adquirido en la comunidad productor de leucocidina de Pantón-Valentine

Caso	Edad, sexo	País de origen	Diagnóstico clínico	Cultivo positivo para <i>Staphylococcus aureus</i>	Antibiograma de SARM-AC	Tratamiento	Evolución	Estudio de portadores
1	11 años, niña	Rumania	Osteomielitis y neumonía	Hemocultivo y absceso óseo	Sin resistencias asociadas	Clindamicina Desbridamiento quirúrgico	Fractura patológica Alta a los 2 meses	Negativo
2	5 meses, niño	Rumania	Ecema impetiginizado	Exudado cutáneo	Resistencias asociadas a eritromicina y a clindamicina	Cotrimoxazol	Favorable Alta a los 6 días	Madre
3	13 meses, niño	Ecuador	Fascitis necrosante	Absceso subcutáneo	Sin resistencias asociadas	Clindamicina Desbridamiento quirúrgico y fasciotomía	Cicatriz extensa Alta a los 17 días	Negativo
4	5 años, niña	España	Absceso subcutáneo	Absceso subcutáneo	Sin resistencias asociadas	Drenaje espontáneo	Favorable Alta a las 48 h	No realizado
5	6 años, niña	España	Celulitis frontal Pansinusitis Empiema subdural	Hemocultivo y absceso subcutáneo	Sin resistencias asociadas	Clindamicina Desbridamiento quirúrgico de la celulitis frontal	Favorable Alta a los 28 días	Paciente
6	13 años, niño	España	Absceso subcutáneo	Absceso subcutáneo	Sin resistencias asociadas	Clindamicina Desbridamiento quirúrgico	Favorable Alta a los 5 días	Paciente
7	4 años, niño	España	Absceso subcutáneo	Absceso subcutáneo	Sin resistencias asociadas	Cotrimoxazol Drenaje	Favorable Alta a los 3 días	Negativo
8	6 días, niño	España	Onfalitis Impétigo diseminado	Exudado umbilical y cutáneo	Resistencia asociada a eritromicina	Clindamicina y mupirocina tópica	Favorable Alta a los 7 días	Paciente madre
9	12 años, niña	Ecuador	Impétigo con celulitis	Exudado cutáneo	Sin resistencias asociadas	Drenaje	Control ambulatorio Favorable	Padre
10	14 años, niña	Ecuador	Absceso subcutáneo	Absceso subcutáneo	Sin resistencias asociadas	Drenaje	Control ambulatorio Favorable	No realizado
11	11 años, niño	Ecuador	Absceso subcutáneo	Absceso subcutáneo	Sin resistencias asociadas	Drenaje espontáneo	Control ambulatorio Favorable	No realizado
12	9 años, niño	España	Absceso subcutáneo	Absceso subcutáneo	Sin resistencias asociadas	Drenaje	Control ambulatorio Favorable	Agrupación familiar

SARM-AC: *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina adquirido en la comunidad.**Figura 1.** Absceso subcutáneo por *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina adquirido en la comunidad.**Figura 2.** TC craneal: celulitis frontal, pansinusitis y empiema subdural por *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina adquirido en la comunidad.

afectación de todos los convivientes: un niño de 9 años, sus padres y su hermana de 14 años. Todos referían antecedentes de abscesos cutáneos recurrentes de 2 años de evolución, que en ocasiones habían requerido drenaje. Se realizaron frotis nasal y cutáneo, que

confirmaron el estado de portador en todos, excepto en el padre. Se practicó la descolonización con mupirocina nasal y jabón de clorhexidina para la higiene corporal durante 5 días, que resultó ineficaz para el control de las recurrencias, por lo que se instauró

tratamiento con cotrimoxazol oral durante 7 días y con ello se logró prevenir la aparición de recidivas.

Discusión

Los problemas actuales con el SARM-AC reflejan la biología básica de *S. aureus*. El estudio de su genoma muestra su capacidad de adquirir determinantes genéticos de otras cepas y especies para mejorar sus características biológicas¹⁴. La resistencia de *S. aureus* a los betalactámicos se adquiere por la presencia del gen *mecA*, que se localiza en el islote genómico de *SCCmec*. Este gen codifica una proteína fijadora de penicilina, la PBP-2a, con actividad transpeptidasa y baja afinidad por los betalactámicos, por lo que estas cepas deben considerarse resistentes a estos. Desde su aparición en la década de 1960, el *SCCmec* ha evolucionado a 8 tipos diferentes de elementos genéticos móviles (I-VIII)¹⁵, de los que cada uno alberga un grupo distinto de genes. Los *SCCmec* I, II, III y más recientemente el *SCCmec* VIII son estructuralmente más grandes, incorporan genes de multiresistencia y se relacionan con las cepas de SARM hospitalario, mientras que el *SCCmec* IV (con más frecuencia) y los tipos restantes (V-VII) son más pequeños, no incorporan otros genes de resistencia antibiótica aparte del *mecA* y se relacionan con las cepas de SARM-AC¹⁶.

Las infecciones por SARM se vienen observando desde hace 40 años. Aunque al principio este microorganismo se relacionaba casi exclusivamente con infecciones nosocomiales o asociadas a contactos con el sistema sanitario, en los últimos años han aumentado las infecciones por SARM-AC en individuos sin factores de riesgo conocidos², como es el caso de los pacientes de nuestra serie. En España, los aislamientos de SARM-AC son aún relativamente infrecuentes y predominan en población no autóctona, sobre todo de origen ecuatoriano¹⁷ (como 4 de nuestros casos). Por tanto, la emergencia de estas infecciones genera un nuevo reto en el ámbito de las enfermedades infecciosas pediátricas de origen comunitario.

El factor de virulencia que más se ha relacionado con *SCCmec* IV y, por tanto, con las cepas de SARM-AC ha sido la LPV. Descrita en 1932¹⁸, es una toxina específica de *S. aureus* con actividad leucocitotóxica y dermonecrótica debida a la presencia de 2 componentes: la subunidad luk-S PV, codificada por el gen *lukS-PV*, que se une al receptor de los leucocitos y los macrófagos, y la subunidad luk-F PV, codificada por el gen *lukF-PV*, que produce la apertura de los canales de calcio de la membrana celular, altera la permeabilidad de esta y provoca la lisis celular¹⁹. La producción de LPV por parte de *S. aureus* es todavía poco frecuente, y se detecta sobre todo en SARM-AC²⁰. Actualmente se cuestiona su papel en la gravedad de estas infecciones y se están investigando nuevos factores asociados que podrían conferir un mayor grado de virulencia o contribuir a la gravedad de las infecciones por *S. aureus* productor de LPV⁸. Recientemente se han descrito en modelos murinos otros determinantes que condicionan la gravedad, como las modulinas solubles en fenol y el elemento móvil catabólico de arginina²¹.

Las infecciones producidas por cepas de SARM-AC se localizan principalmente en la piel y las partes blandas²², y pueden ser graves, como la fascitis necrosante²³. También, con menor frecuencia, producen neumonía necrosante^{7,24}, osteomielitis²⁵, trombosis venosa profunda²⁶, meningitis²⁷, endocarditis infecciosa, bacteriemia y sepsis²⁸. En nuestra serie se recogen ejemplos de estas manifestaciones clínicas, con la afectación de la piel y las partes blandas como la más frecuente (92%) y con un caso de fascitis necrosante.

Un aspecto importante relacionado con las cepas de SARM-AC es su transmisibilidad. Un 20% de la población está colonizada de

forma permanente por *S. aureus* y hasta un 30% de forma intermitente²⁹. Las fosas nasales anteriores son la zona de colonización más habitual²⁹. El mecanismo de transmisión más importante es por contacto íntimo³⁰. La facilidad de transmisión de las cepas de SARM-AC ha favorecido la aparición de brotes de infección en diversos ámbitos. Inicialmente se habían descrito brotes en equipos deportivos³¹, en colectivos militares³² y en presos³³, y más tarde se publicaron casos de transmisión intrafamiliar^{10,34} (como la agregación domiciliar descrita en nuestra serie), de forma que los familiares sirven como reservorio de estas cepas virulentas, así como también entre compañeros de escuela²¹. Más preocupante es la diseminación de SARM-AC a los centros hospitalarios, que se ha descrito en los últimos años²⁸, por lo que es importante extremar las medidas de control de la infección. Esto implica que se deba realizar aislamiento de contacto de estos pacientes hasta disponer de 2 o más cultivos seriados negativos^{35,36}. En los individuos con infecciones cutáneas leves que no requieren hospitalización se extremarán las medidas de higiene, en especial de las manos, y se cubrirá la lesión con un apósito. No se recomienda el cribado de los contactos comunitarios para la identificación de portadores y su descolonización, excepto en situación de brote o de infecciones recurrentes. La descolonización se realiza con mupirocina nasal y lavado de la piel con jabón de clorhexidina durante 5 días. Si la cepa es resistente a la mupirocina, se recomienda la utilización de ácido fusídico tópico (2%) 2 veces al día o bacitracina tópica 3 veces al día con cotrimoxazol oral durante 7 días^{35,37,38}.

El tratamiento empírico de las infecciones de la piel y las partes blandas depende de la prevalencia de SARM-AC en cada área geográfica; en nuestro medio, debido a que esta aún es baja, no se ha modificado. El cefadroxilo o la amoxicilina-ácido clavulánico son los fármacos de elección para cubrir *Streptococcus pyogenes* y *S. aureus*. El tratamiento de las formas leves o moderadas de infección por SARM-AC consiste en cotrimoxazol o clindamicina por vía oral, mientras que en las formas graves se usará la pauta secuencial. En la fascitis necrosante se administrará clindamicina o vancomicina por vía intravenosa; en caso de sepsis, afectación pulmonar o multifocal se utilizará vancomicina. Si esta última está contraindicada o se observa fallo terapéutico, se podría utilizar daptomicina si existe bacteriemia asociada o linezolid si hay afectación pulmonar. Se ha observado que la clindamicina, el linezolid y el ácido fusídico inhiben la producción de LPV y de otros factores de virulencia de las cepas de SARM³⁹.

Hay que destacar la importancia del drenaje o el desbridamiento quirúrgico precoz de las infecciones supurativas de la piel y las partes blandas. Si se realiza de forma tardía o insuficiente, se favorece la bacteriemia persistente y la diseminación de la infección, lo que complica el curso de la enfermedad y alarga la duración del tratamiento antibiótico²⁶. El drenaje quirúrgico fue el tratamiento de elección en el 67% de nuestros pacientes, que dada su buena evolución no precisaron tratamiento antibiótico.

Actualmente comienzan a aislarse cepas de *S. aureus* con una CMI de vancomicina elevada, por lo que se debe hacer especial énfasis en realizar un adecuado diagnóstico etiológico que comprenda el aislamiento y el estudio de la sensibilidad de estas cepas y un correcto uso de los antibióticos teniendo presente que el tratamiento con betalactámicos en las cepas de *S. aureus* sensible a meticilina siempre es de primera elección, tanto por su mayor eficacia como por su perfil de seguridad frente a otras familias de antimicrobianos⁴⁰.

Los pediatras deben mantener la alerta sobre este cambio de sensibilidad antibiótica y la posibilidad de un incremento en la virulencia de *S. aureus* adquirido en la comunidad. La elevada frecuencia de infecciones leves que evolucionan favorablemente con drenaje y que no requieren hospitalización hace que, en muchas ocasiones, no se realice el diagnóstico microbiológico.

Por tanto, es posible que la incidencia de las infecciones leves esté infraestimada. No obstante, no se debe olvidar que, aunque infrecuentes por el momento, las infecciones graves por SARM-AC no son excepcionales en nuestro medio. El control de la propagación de estas infecciones constituye un nuevo reto. Se debe reforzar la vigilancia epidemiológica y realizar estudios para determinar la prevalencia de la colonización y de las infecciones causadas por este microorganismo, de modo que se puedan definir estrategias de prevención de su transmisión en la comunidad.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Agradecimientos

A la Dra. Nuria Mayolas por su ayuda en el diagnóstico por imagen.

Bibliografía

- Buescher ES. Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in pediatrics. *Curr Opin Pediatr.* 2005;17:67–70.
- Herold BC, Immergluck LC, Maranam MC, Lauderdale DS, Gaskin RE, Boyle-Vavra S, et al. Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in children with no identified predisposing risk. *JAMA.* 1998;279:593–8.
- King MD, Humphrey BJ, Wang YF, Kourbatova EV, Ray SM, Blumberg HM. Emergency of community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* USA 300 clone as the predominant cause of skin and soft-tissue infections. *Ann Intern Med.* 2006;144:309–17.
- Morán GJ, Krishnadasan A, Gorwitz RJ, Fosheim GE, McDougal LK, Carey RB, et al. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections among patients in the emergency department. *N Engl J Med.* 2006;355:666–74.
- Tristan A, Bes M, Meugnier M, Lina G, Bozdogan B, Courvalin P, et al. Global distribution of Pantón-Valentine leukocidin-positive methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Emerg Infect Dis.* 2007;13:594–600.
- Dufour P, Gillet Y, Bes M, Lina G, Vandanesch F, Floret D, et al. Community acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in France: Emerge of a single clone that produces Pantón-Valentine leukocidin. *Clin Infect Dis.* 2002;35:819–24.
- Lina G, Piémont Y, Godail-Gamot F, Bes M, Peter MO, Gauduchon V, et al. Involvement of Pantón-Valentine leukocidin-producing *Staphylococcus aureus* in primary skin infections and pneumonia. *Clin Infect Dis.* 1999;29:1128–32.
- Voyich JM, Otto M, Mathema B, Braughton KR, Whitney AR, Welty D, et al. Is Pantón-Valentine leukocidin the major virulence determinant in community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* disease? *J Infect Dis.* 2006;194:1761–70.
- Kaplan SL, Hulten KG, González BE, Hammerman WA, Lamberth L, Versalovic J, et al. Three-year surveillance of community-acquired *Staphylococcus aureus* infections in children. *Clin Infect Dis.* 2005;40:1785–91.
- Huijsdens XW, Van Santen-Verheul MG, Spalburg E, Heck ME, Pluister GN, Eijkelkamp BA, et al. Multiple cases of familial transmission of community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *J Clin Microbiol.* 2006;44:2994–6.
- Chaves F, Daskalaki M, Otero JR. Epidemiología de las infecciones por grampositivos multirresistentes. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2008;26:4–12.
- Fang H, Hedin G. Rapid screening and identification of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* from clinical samples by selective broth and real-time PCR assay. *J Clin Microbiol.* 2003;41:2894–9.
- Lina G, Piémont Y, Godail-Gamot G, Bes M, Peter MO, Gauduchon V, et al. Involvement of Pantón-Valentine leukocidin-producing *Staphylococcus aureus* in primary skin infections and pneumonia. *Clin Infect Dis.* 1999;29:1128–32.
- Holden MTG, Feil EJ, Lindsay JA, Peacock SJ, Day NP, Enright MC, et al. Complete genomes of two clinical *Staphylococcus aureus* strains: Evidence for the rapid evolution of virulence and drug resistance. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2004;101:9786–91.
- Zhang K, McClure JA, Elsayed S, Conly JM. Novel staphylococcal cassette chromosome *mec* type, tentatively designated type VIII, harbouring class A *mec* and type 4 *ccr* gene complexes in Canadian epidemic strain of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2009;53:531–40.
- Reinert C, McCulloch JA, Watanabe S, Ito T, Hiramatsu K, Mamizuka EM. Type IV SCCmec found in decade old Brazilian MRSA isolates. *Braz J Infect Dis.* 2008;12:213–6.
- Broseta A, Chaves F, Rojo P, Otero JR. Emergencia de un clon de *Staphylococcus aureus* resistente a metilina de origen comunitario en la población pediátrica del sur de Madrid. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2006;24:31–5.
- Panton P, Valentine F. Staphylococcal toxins. *Lancet.* 1932;222:506–8.
- König B, Prévost G, Piémont Y, König W. Effects of *Staphylococcus aureus* leukocidins on inflammatory mediator release from human granulocytes. *J Infect Dis.* 1995;171:607–13.
- Von Eiff C, Friedrich AW, Peters G, Becker K. Prevalence of genes encoding for members of the staphylococcal leukotoxin family among clinical isolates of *Staphylococcus aureus*. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2004;49:157–62.
- Wang R, Braughton KR, Kretschmer D, Bach TH, Queck SY, Li M, et al. Identification of novel cytolytic peptides as key virulence determinants for community-associated MRSA. *Nat Med.* 2007;13:1510–4.
- Boubaker K, Diebold P, Blanc DS, Vandanesch F, Praz G, Dupuis G, et al. Pantón-valentine leukocidin and staphylococcal skin infections in school-children. *Emerg Infect Dis.* 2004;10:121–4.
- Tobeña M, Coll F, García-Fontecha C, Bartolomé R, Moraga-Llop FA. Fascitis necrosante por *Staphylococcus aureus* resistente a la metilina adquirido en la comunidad productor de leucocidina de Pantón-Valentine. *An Pediatr (Barc).* 2009;70:374–8.
- Ruiz de Gopegui E, Oliver A, Herrero J, Pérez JL. Neumonía nosocomial por *Staphylococcus aureus* resistente a metilina de origen comunitario productor de leucocidina de Pantón-Valentine. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2008;26:531–5.
- Luque A, Durán A, Bergadà A, Frick A, Callés C. Osteomielitis aguda y neumonía comunitaria por *Staphylococcus aureus* resistente a metilina. *An Pediatr (Barc).* 2008;68:373–6.
- Nourse C, Starr M, Munckhof W. Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* causes severe disseminated infection and deep venous thrombosis in children: Literature review and recommendations for management. *J Paediatr Child Health.* 2007;43:656–61.
- Aspiroz C, Martín I, Lozano C, Torres C. Primer caso de meningitis por *Staphylococcus aureus* resistente a metilina de origen comunitario ST88 productor de leucocidina de Pantón Valentine en España. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2010;28:70–1.
- D'Agata EM, Webb GF, Horn MA, Moellering Jr RC, Ruan S. Modeling the invasion of community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* into hospitals. *Clin Infect Dis.* 2009;48:274–84.
- Gordon JG, Lowy FD. Pathogenesis of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection. *Clin Infect Dis.* 2008;46:350–9.
- Archer GL. *Staphylococcus aureus*: A well-armed pathogen. *Clin Infect Dis.* 1998;26:1179–81.
- Centers for Disease Control Prevention (CDC). Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections among competitive sports participants—Colorado, Indiana, Pennsylvania, and Los Angeles County, 2000–2003. *MMWR.* 2003;52:793–5.
- Zinderman CE, Conner B, Malakooti MA, LaMar JE, Armstrong A, Bohnker BK. Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* among military recruits. *Emerg Infect Dis.* 2004;10:941–4.
- Centers for Disease Control Prevention (CDC). Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* skin or soft tissue infections in state prison—Mississippi, 2000. *MMWR.* 2001;50:919–22.
- Molinos A, Marcos L, Porras A, Peromingo E, Obando I. Infección por *Staphylococcus aureus* resistente a metilina de origen comunitario con transmisión intrafamiliar. *An Pediatr (Barc).* 2008;69:577–92.
- Rodríguez-Baño J, Bischofberger C, Álvarez-Lerma F, Asensio Á, Delgado T, García-Arcal D, et al. Vigilancia y control de *Staphylococcus aureus* resistente a metilina en hospitales españoles. Documento de consenso GEIH-SEIMC y SEMPSPH. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2008;26:285–98.
- Siegel JD, Rhinehart E, Jackson M, Chiarello L, and the Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee. Management of multidrug-resistant organisms in healthcare. [consultado 30/5/2009]. Disponible en: <http://www.cdc.gov/ncidod/dhqp/pdf/ar/mdroGuideline2006.pdf>.
- Gemmell CG, Edwards DI, Fraise AP, Gould FK, Ridgway GL, Warren RE. Guidelines for the prophylaxis and treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) infections in the UK. *J Antimicrob Chemother.* 2006;57:589–608.
- Gorwitz RJ, Jernigan DB, Powers JH, Jernigan JA, and participants in the CDC 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. 2006. [consultado 30/5/2009]. Disponible en: http://www.cdc.gov/ncidod/dhqp/ar_mrsa_ca.html.
- Moellering Jr RC. Current treatment options for community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection. *Clin Infect Dis.* 2008;46:1032–7.
- Rehm SJ. *Staphylococcus aureus*: The new adventures of a legendary pathogen. *Cleve Clin J Med.* 2008;75:177–80. [183–6, 190–2]