

## **STAPHYLOCOCCUS AUREUS METICILINO-RESISTENTE, EMERGENTE DE LA COMUNIDAD**

OSVALDO TEGLIA,<sup>(1)</sup> EDUARDO GREGORINI,<sup>(2)</sup> RODOLFO NOTARIO,<sup>(3)</sup> FABIÁN FAY,<sup>(3)</sup>

JAVIER MARÍA CASELLAS,<sup>(4)</sup> Y JOSÉ MARÍA CASELLAS.<sup>(3)</sup>

1) Servicio de Infectología; 2) Servicio de Bacteriología, Hospital Eva Perón, Granadero Baigorria (SF);

3) Laboratorio CIBIC, Rosario (SF); 4) Hospital de Niños de San Isidro (BA)

### **Resumen:**

Las infecciones debidas a *Staphylococcus aureus* adquiridos en la comunidad (SAMRAC) están aumentando significativamente a nivel mundial. Presentamos 5 casos clínicos argentinos que tuvieron las características de SAMRAC: a) los aislados fueron sensibles a todos los antimicrobianos excepto los betalactámicos; b) las PCR fueron positivas para la leucocidina de Panton-Valentine y el alelo IV del gen *mec* de SCC. Hubo un caso de mortalidad debido a neumonía necrotizante y en dos casos se observó transmisión horizontal de la infección. Un aislado fue resistente a clindamicina debida a la producción de metilasa. Todos los aislados fueron sensibles a rifampicina, TMS y tigeciclina. Enfatizamos la importancia de vigilar las infecciones por *S. aureus* adquiridas en la comunidad y tener en cuenta que la terapia con cefalosporinas de primera generación u oxacilina puede fallar en estos casos.

**Palabras clave:** *Staphylococcus aureus* meticilino-resistente adquirido en la comunidad; primeros casos argentinos año 2004

### *COMMUNITY-ACQUIRED METHICILLIN-RESISTANT STAPHYLOCOCCUS AUREUS*

#### **Summary:**

*Community-acquired methicillin-resistant Staphylococcus aureus (CA-MRSA) are increasingly isolated globally. Here we present five Argentinian cases which presented the properties of CA-MRSA: a) susceptibility to all antimicrobials except beta-lactams; b) positive PCR for Panton-Valentine leukocidine and type IV of SCC mec gene. Mortality was observed in one case with necrotizing pneumonia, and horizontal transmission was observed for two cases. One strain was resistant to clindamycin due to methylase production. All the isolates were susceptible to rifampicin, TMS as well as tigecycline. We emphasize the importance of the surveillance of S. aureus infections that occur in the community and the awareness about the possibility that first generation cephalosporins as well as oxacillin therapy can fail in these cases.*

**Key words:** *Community-acquired methicillin resistant Staphylococcus aureus; first Argentinian cases 2004*

---

\* Correo electrónico: ealonso@intramed.net.ar

## INTRODUCCIÓN

Los aislados de *Staphylococcus aureus* meticilino resistentes adquiridos en la comunidad han recibido la sigla CA-MRSA (*Community-acquired methicillin resistant Staphylococcus aureus*). Se los distingue así de los *S. aureus* adquiridos en centros de salud a los que se denomina HA-MRSA (*Health care-associated methicillin resistant Staphylococcus aureus*). Hasta fines de la década del 90 en las infecciones de pacientes debidas a MRSA adquiridas en la comunidad se podía demostrar casi siempre que habían existido internaciones previas, frecuente concurrencia al hospital, relación con personal de centros de salud o residencia en geriátricos, por lo que se consideraba que se trataba de HA-MRSA.<sup>1,2</sup> Los aislados de CA-MRSA, por lo contrario, se recuperan en su mayoría de pacientes jóvenes, previamente sanos, que no han tenido contacto previo alguno con centros de salud.

CA-MRSA difiere de HA-MRSA en varios aspectos:

- 1) No exhiben la resistencia conjunta a otros antibacterianos que es característica de los HA-MRSA, sino que son solamente resistentes a todos los betalactámicos y ocasionalmente a macrólidos y azálidos (Tabla I).
- 2) Carecen de los factores de riesgo característicos de las infecciones por HA-MRSA.
- 3) Presentan factores de virulencia específicos que incluyen: a) Leucocidina de Panton-Valentine;<sup>3</sup> ésta es una citotoxina que produce destrucción de los leucocitos y necrosis tisular y que está asociada a la neumonía necrotizante estafilocócica,<sup>4</sup> y b) Producción de exfoliatinas.
- 4) Se reproducen con extrema rapidez.<sup>2</sup>
- 5) Finalmente, la meticilino-resistencia está asociada a alelos del gen SCC *mec* IV y/o V diferentes de los que son responsables de la meticilino-resistencia en HA-MRSA,<sup>5</sup> generalmente *mec* I y II (Tabla II).

En cuanto a la distribución geográfica, los primeros reportes aparecieron en las proximidades del año 2000 en casos ocurridos en Australia, Nueva Zelanda y en comunidades maoríes. Luego aparecieron comunicaciones de su hallazgo en EUA, Suiza, Francia, Uruguay y varios países de Asia.<sup>1</sup> Actualmente el país del mundo con mayor incidencia de casos en relación a la población es la República Oriental del Uruguay donde se superan ampliamente los 2.000 casos comprobados.<sup>5</sup>

El mayor número de casos se ha detectado en: a) internos de cárceles; b) residentes en cuarteles; c) equi-

**Tabla I. Características de CA-MRSA diferenciales con HA-MRSA en relación a los antibacterianos**

	CA-MRSA	HA-MRSA
Sensibilidad a beta lactámicos	No	No
Sensibilidad a aminoglucósidos	Sí	Raro
Sensibilidad a macrólidos	Frecuente	Raro
Sensibilidad a claritromicina	Frecuente	Raro
Sensibilidad a RFP y TMS	Sí	Frecuente

**Tabla II. Características de CA-MRSA en relación a virulencia, patogenicidad y características bacterianas**

	CA-MRSA	HA-MRSA
Velocidad media de duplicación bacteriana	10 min	40 min (hay cepas que tardan >10 h)
Producción de Leucocidina de Panton Valentine (PVL)	>90%	<20%
Alelos del gen <i>SCC mec</i> determinantes de resistencia	>80%, IV-V	>80%, I-II-III
Producción de exfoliatinas y enterotoxinas	Frecuente	Raro

pos deportivos, particularmente de fútbol americano o rugby; d) niños y adolescentes que viven en hacinamiento familiar; e) guarderías infantiles.<sup>1</sup>

Por lo que se refiere a la presentación y evolución clínica, la mayor parte de las infecciones por CA-MRSA se inician con forunculosis, generalmente localizadas en miembros, que se complican rápidamente con formas múltiples y extensivas que suelen evolucionar rápidamente a abscesos y ántrax. A los pocos días, suelen desarrollar cuadros de sepsis con hemocultivos positivos a CA-MRSA cuyo aislado coincide con el recuperado de los focos purulentos. En 3-6% de los casos ocurre localización pulmonar con formas necróticas de alta mortalidad y, aunque excepcional, ha sido descrita la localización pulmonar primitiva.<sup>4</sup>

El diagnóstico de CA-MRSA se basa en: 1) comprobación del aislamiento de MRSA sin resistencia acompañante en un paciente de la comunidad; 2) detección por PCR del alelo IV o V del gen *mec* SCC, y 3) detección por PCR del gen codificante de la leucocidina de Pantón-Valentine.

El objetivo de esta publicación es presentar casos clínicos ocurridos en San Isidro (Buenos Aires) y en Granadero Baigorria (Santa Fe) y que fueron estudiados bacteriológicamente y por biología molecular en Laboratorio CIBIC de Rosario (SF).

## MÉTODOS

### 1. Sensibilidad a antibacterianos (ATB)

1.1. Se determinó en el laboratorio CIBIC la sensibilidad a ATB utilizando el método de difusión en agar CA-Mueller Hinton (Biokar, Francia) por medio de tabletas Neosensitabs (Rosco, Dinamarca) y con metodología recomendada por CLSI.<sup>6</sup>

1.2. La concentración inhibitoria mínima (CIM) a tigeciclina se efectuó en Centro de Estudios en Antimicrobianos, empleando paneles de microdilución de lectura visual (MicroScan EUA).

### 2. Determinación del alelo IV del gen *mec* A y de la leucocidina de Pantón Valentine por PCR.

Para la realización de la PCR se extrajo el ADN cromosomal de una colonia aislada a partir de medio Mueller-Hinton y resuspendida en 200 µl de *buffer* Tris-EDTA (10 mM Tris, 1 mM EDTA) e incubada a

95°C durante 15 minutos. 1,5 µl del sobrenadante fue utilizado para realizar las reacciones de PCR. Para la determinación del alelo IV del gen *mec* A se utilizaron los cebadores descritos por Francois<sup>7</sup> y Huletzky<sup>8</sup> y para la PVL el método de Lina.<sup>9</sup> La reacción de PCR constó de 35 ciclos de 40s a 95°C, 40s a 60°C y 40s a 72°C con una extensión final de 7 minutos a 72°C. El revelado de los productos de PCR se realizó por corrida en gel de agarosa con bromuro de etidio y transiluminación en UV.

## CASOS CLÍNICOS ARGENTINOS

### 1) Caso pediátrico con brote familiar atendido en el Hospital de Niños de San Isidro

Niña de 3 años, sin factores de riesgo para CA-MRSA, que presenta en octubre de 2004 celulitis axilar que es tratada con cefalexina. Siete días más tarde, aparece febril y presenta *rash* de cuello con intensa picazón y cuadro de sepsis. Se administra cefalotina más gentamicina ev. A las pocas horas se deteriora y es transferida a UCIP con *shock* séptico. Se trata con ventilación, fluidos, inotrópicos y se rota a cefalotina más ampicacina. Se practican hemocultivos y se comprueba en 2/2 MRSA sensible a rifampicina, TMS, ciprofloxacina, gentamicina, vancomicina y resistente a clindamicina (metilasa constitutiva). Se inicia tratamiento con vancomicina más rifampicina. La paciente desarrolla neumonía necrotizante, presenta fallo renal agudo y fallece el 07/11/04. El padre y un hermano desarrollan un cuadro de forunculosis aguda de los que se recupera MRSA. Son tratados con rifampicina más trimetoprima-sulfametoxazol (Rifaprim<sup>MR</sup>) por vía oral y con buena evolución.

### 2) Casos en adultos atendidos en el Hospital Eva Perón de Granadero Baigorria

a) Paciente de 38 años, agricultor, que no había salido de la provincia de Santa Fe en los últimos 4 años. Presenta una tumefacción y eritema en el hombro izquierdo (8 x 6 cm) posterior a rascado y celulitis en codo y pantorrilla izquierda y muslo derecho. Empeora su estado general. Temperatura 39°C. Leucocitos 12.000 (PMN 72%). Se efectúan cultivos por punción por piel sana de los focos purulentos. De todos se aísla MRSA, sensible a levofloxacina, gentamicina, vancomicina, minociclina, rifampicina, trimetoprima-sulfame-

toxazol (TMS) y tigeciclina por discos. La cepa fue resistente a clindamicina por producción de metilasa constitutiva. Luego de 11 días de tratamiento con tigeciclina ev, evoluciona favorablemente. Se externa luego de 7 días de rifampicina más TMS. Cura clínica y hemocultivos de control negativos.

b) Hombre de 36 años, etilista. Presenta lesiones purulentas en pierna. Tos productiva, fiebre y disnea de siete días de evolución. Se medica con ceftriaxona más clindamicina. Ingresa en UCI por deterioro respiratorio. Rx tórax: opacidad homogénea campo medio e inferior derecho. Leucocitos 24.000 (PMN 73%). Evoluciona con cavitación y derrame pleural. Se practica toracocentesis. De los hemocultivos 2/2, de las lesiones purulentas y líquido punción pleural se recupera MRSA sensible a rifampicina, TMS, clindamicina, minociclina, tigeciclina (CIM 0,25 mg/L) y vancomicina. Se rota a vancomicina más TMS con evolución favorable.

#### ESTUDIOS CONFIRMATORIOS

Se enviaron los aislados de los procesos mencionados al Laboratorio CIBIC de Rosario donde se detectó en todos ellos por PCR:

Leucocidina de Pantone Valentine **positivo**

Alelo IV de gen *mec* **positivo**.

#### DISCUSIÓN

Las infecciones por CA-MRSA pueden ser graves y pasar desapercibidas. Hay que considerar que muchas de estas infecciones son vistas por clínicos generales, pediatras o dermatólogos que no están advertidos de la existencia de esta eventualidad. Más aún, es excepcional que los que se ocupan de lesiones de piel soliciten estudios de identificación y sensibilidad de infecciones presuntamente estafilocócicas. La aparición de forúnculos que evolucionan rápidamente a abscesos con fiebre concomitante y con amenaza de sepsis obliga a prestar especial atención a estos procesos y recurrir a los exámenes de laboratorio correspondientes. Debe tenerse mucha precaución, en lo futuro, en utilizar empíricamente el tratamiento clásico con cefalosporinas de primera generación que ha sido recomendado en estafilococias de la comunidad sin descartar clínicamente o por estudio de laboratorio, la posibilidad de CA-MRSA. Se debe recor-

dar que actualmente los estándares de oro para el diagnóstico de laboratorio son accesibles en algunos centros y particularmente en Rosario. Con respecto al tratamiento debe recordarse la efectividad de la asociación rifampicina más trimetoprima-sulfametoxazol y que en los casos graves que requieran internación y terapia endovenosa, estas cepas son sensibles al nuevo derivado de tetraciclina que es la tigeciclina. Por otra parte, hay que tener precaución con el uso de clindamicina ya que pueden existir cepas resistentes a este ATB, a los macrólidos y azálidos, por la producción de metilasa.

Durante los últimos 50 años, *Staphylococcus aureus* ha sido un patógeno dinámico que ha ganado el más profundo respeto de los clínicos. Su increíble éxito provocando enfermedad involucra características asociadas con la susceptibilidad del huésped (enfermedad crónica, cirugía, presencia de dispositivos invasivos o deterioro de la inmunidad), cepas específicas (genética, facilidad de colonización virulencia y resistencia antibiótica) y epidemiología (vehículo, transmisión). Las infecciones invasivas por *S. aureus* están claramente asociadas con aumento en la morbilidad, mortalidad y costos. Nuestra inhabilidad para controlar estas infecciones pone de relieve la necesidad de aumentar los conocimientos, mejorar la prevención y crear estrategias de tratamiento.

Desde el primer caso de infección por *S. aureus* meticilino-resistente asociado a centros de salud en los Estados Unidos en 1965, SAMR se ha diseminado. Las cepas de SAMR son resistentes a cefalosporinas y carbapenems, además de penicilinas semisintéticas, como meticilina, oxacilina y nafcilina; generalmente resistente a macrólidos, clindamicina y aminoglicósidos y usualmente susceptible a trimetoprima-sulfametoxazol, tetraciclina, rifampicina, y los nuevos antibióticos (linezolid, quinopristina-dalfopristin, tigeciclina y daptomicina).

La resistencia a meticilina es determinada por la presencia de una proteína fijadora de penicilina (PFP) con afinidad disminuida a la penicilina. El gen *mec A* codifica esta proteína y está localizado en el cromosoma *mec* (SCCmec) del estafilococo Tipos I y V. Adicionales elementos SCCmec han sido descritos en otra parte; sin embargo, brotes comunitarios de SAMR han sido mayormente asociados con el tipo IV. En 1932 Pantone y Valentine describieron leucocidinas como factores de virulencia. La producción de leucocidina de Pantone-

Valentine (PVL) es hoy conocida asociada con necrosis de tejidos.

A pesar del uso difundido de la vancomicina después de su introducción en 1956, un lapso de 30 años pasó antes de que *S. aureus* desarrolle resistencia intermedia a vancomicina (SAVI) y a glicopépticos (SAGI). Las cepas inicialmente aisladas fueron reportadas con CIM para ambos glicopépticos mayor a 4-16 µg/ml. No fue hasta 2003 que apareció el primer caso de *S. aureus* vancomicina resistente (SAVR) (CIM igual o mayor 16-32 µg/ml). Aunque la vancomicina permanece como tratamiento confiable para la gran mayoría de las infecciones estafilocócicas, aunque prevalece la susceptibilidad universal a vancomicina y otros glicopéptidos la difusión potencial de SAGI y SAVR puede adquirir gran importancia.

Hasta recientemente las cepas de *S. aureus* de la comunidad fueron uniformemente susceptibles a beta-lactámicos penicilinas-resistentes (metecilina, oxacilina y cefalosporinas); sin embargo, durante esta década, brotes de infecciones por *S. aureus* metecilino-resistentes asociadas a la comunidad (SAMRAC) han sido crecientemente reportadas en el mundo. En muchos lugares infecciones SAMRAC se han convertido en endémicas y más prevalentes que infecciones de la comunidad por *S. aureus* metecilino-sensibles (SAMS).

Tradicionalmente, los factores de riesgo para infecciones metecilino-resistentes entre pacientes con infecciones estafilocócicas han sido: asistencia a centros de salud como hospitales, enfermerías, geriátricos y centros de diálisis; adicción a drogas endovenosas, y diabetes. Recientes brotes de infecciones SAMRAC ha ocurrido en poblaciones con pocos o ninguno de estos

factores de riesgo, incluso atletas, reclusos y chicos sanos. Los brotes sugieren que entre pacientes con infección SAMRAC la exposición a ambientes no relacionados con centros de salud puede incrementar la probabilidad de que la infección sea causada por un SAMR.

## CONCLUSIONES

La capacidad de los tradicionales y más recientes factores de riesgo reconocidos para distinguir una infección SAMRAC de infección SAMSAC no es muy definida. Estudios de factores de riesgo para infecciones SAMR has sido reunidos según estudios retrospectivos en el contexto de un brote entre una población bien definida.

La necesidad de datos prospectivos –especialmente entre adultos– impide la habilidad del clínico para determinar apropiadamente qué pacientes requieren tratamiento empírico para infecciones SAMR y cuáles no.

En un estudio reciente de 180 adultos con infección estafilocócica de la comunidad, 60% de ellos fueron SAMRAC. Estas infecciones estuvieron asociadas con edad joven, infección de piel y partes blandas, inhalación de drogas ilegales, encarcelación reciente, bajo índice de comorbilidad, visitas frecuentes a bares, clubes, lavado de ropas con agua caliente frecuente. Sin embargo la sensibilidad, especificidad y valores predictivos para discriminar factores de riesgo para infección SAMRAC y SAMSAC fueron relativamente pobres.

(Recibido: febrero de 2007. Aceptado: marzo de 2007)

## REFERENCIAS

1. Todd J. *Community-associated methicillin-resistant Staphylococcus aureus*. Clin Infect Dis 41: S269-72, 2005.
2. Hiramatsu KL, y col. *The emergence and evolution of methicillin-resistant Staphylococcus aureus*. Trends Microbiol 9: 486-93, 2001.
3. Etienne J. *Panton-Valentine leukocidine: a marker of severity for Staphylococcus aureus infection?* Clin Infect Dis 41: 591-3, 2005.
4. Miller LG, y col. *Necrotizing fasciitis caused by community-associated methicillin-resistant Staphylococcus aureus in Los Angeles*. N Engl J Med 352: 1445-53, 2005.
5. Ma X, Galiana A, Pedreira W, y col. *Community-*

- acquired methicillin resistant Staphylococcus aureus, Uruguay.* Emerg Infect Dis 11: 973-6, 2005.
6. CLSI. Document M-100 S-15. Vilanova (PA), EUA, 2005.
  7. Francois P. *A novel multiplex real-time PCR assay for rapid typing of major staphylococcal cassette chromosome mec elements.* J Clin Microbiol 42: 3309-12, 2004.
  8. Huletsky A. *New real-time PCR assay for rapid detection of methicillin-resistant Staphylococcus aureus directly from specimens containing a mixture of staphylococci.* J Clin Microbiol 42: 1875-84, 2004.
  9. Lina G. *Involvement of Panton-Valentine leukocidin-producing Staphylococcus aureus in primary skin infections and pneumonia.* Clin Infect Dis 29: 1128-32, 1999.

# PROAR

PROGRAMA DE ASISTENCIA REPRODUCTIVA DE ROSARIO

## Director Médico

Dr. Carlos Morente

## Comité Científico

Dr. Gustavo Botti  
Dr. Pedro Figueroa Casas  
Dr. Héctor Micchi  
Dr. Roberto Tozzini

## Ecografía

Dr. Luis Begué

## Laboratorio Biológico

Bioq. Claudia Brignardello  
Bioq. Nora Monjes  
Bioq. Mariana Perez

## Laboratorio Bioquímico

Bioq. Carlos Sosa  
Bioq. Irma Re

## Visitadora Social

Sra. Nora del Felice

## Coordinación

Sra. Norma Rivero  
Dra. Carla López

## Psicología

Lic. Miriam Girolami  
Lic. Ana Luisa De Palma

## Enfermería

Sra. Delia Bournisent

## Médicos del Programa

Dr. Edgardo Almanzo  
Dr. Hugo Alonso  
Dr. Alberto Badano  
Dra. Doris Bellmann  
Dr. Fernando Premoli  
Dr. Alejandro Ridley  
Dr. Anibal Rodríguez Pécora  
Dr. Enrique C. Roncoroni  
Dr. Enrique A. Roncoroni  
Dr. Ernesto Rouillón  
Dr. Alfonso Benítez Gil  
Dr. Cesar Berta  
Dr. Antonio Diez  
Dr. Rodolfo Feldman  
Dra. Alejandra Hallberg  
Dr. Oscar González Lowy  
Dr. Raúl Musachio  
Dra. Constanza Nazario  
Dra. Marisa Osta  
Dra. Patricia Perfumo  
Dra. Malen Pijoan Molinas  
Dr. Daniel Sandín  
Dra. Viviana Ventura  
Dr. Pablo Weiss  
Dra. Anabella Lima

Sanatorio Los Arroyos - Italia 1440 - 1er. Piso - Tel. (054) 0341 - 4244385  
Mail: proar-rosario@arnet.com.ar - Sitio Web: www.proar-rosario.com.ar