

## ENFERMEDAD INVASORA POR *STAPHYLOCOCCUS AUREUS* METICILINO RESISTENTE ADQUIRIDA EN LA COMUNIDAD

CLARISA BREZZO<sup>1</sup>, DIEGO CECCHINI<sup>1</sup>, FERNANDO BISCIONE<sup>1</sup>,  
TOMAS ORDUNA<sup>1</sup>, NORA COSTA<sup>2</sup>, MIRTA QUINTEROS<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Unidad 9; <sup>2</sup>Unidad de Bacteriología, Hospital de Enfermedades Infecciosas  
Francisco Javier Muñiz, Buenos Aires

**Resumen** Se presenta un caso de enfermedad invasora por *Staphylococcus aureus* meticilino resistente (SAMR) adquirido en la comunidad (SAMR-c). Paciente varón de 21 años, previamente sano, que consultó por nódulos subcutáneos compatibles con gomas. La ultrasonografía reveló múltiples abscesos subcutáneos e imágenes consistentes con piomiositis, además de derrame pleural y pericárdico. En el cultivo del material purulento obtenido por punción-aspiración con aguja fina de las lesiones se aisló *S. aureus*. El antibiograma por difusión mostró resistencia a cefalotina, eritromicina y clindamicina, y sensibilidad a trimetoprima-sulfametoxazol, ciprofloxacina y rifampicina. La meticilino resistencia se confirmó por aglutinación con partículas de látex sensibilizadas con anticuerpos monoclonales dirigidos contra la proteína ligadora de penicilina 2A. El paciente fue tratado con ciprofloxacina y rifampicina durante cuatro semanas, con evolución favorable. La frecuencia de infecciones por SAMR-c está en aumento, observándose en personas sin factores de riesgo aparentes. Esto llevaría a fracaso en el tratamiento empírico para infecciones de la comunidad en los que se presume etiología estafilocócica.

**Palabras clave:** SAMR, SAMR-c

**Abstract** *Community-acquired methicillin-resistant Staphylococcus aureus disseminated disease.* A 21 year old man, previously healthy, presented with subcutaneous nodes consistent with gummas. Ultrasonography disclosed multiple subcutaneous abscesses and images suitable with piomiositis, pleural and pericardium effusion. A puncture-aspirate with fine-needle was performed and produced purulent material, with isolate of *Staphylococcus aureus*. Antimicrobial susceptibility testing by disk diffusion showed resistant to cefalotin, erythromycin and clindamycin, and susceptibility to trimethoprim-sulfamethoxazole, ciprofloxacin and rifampicin. Methicillin-resistance was confirmed by *Staphyslide* agglutination testing (*Biomérieux*). The patient was treated with ciprofloxacin and rifampicin during four weeks, with a good clinical response. The frequency of CA-MRSA infections is increasing, and these are reported in patients without identified predisposing risks leading to failure on empiric therapy for community infections presumed to be due to staphylococcal agents.

**Key words:** MRSA, CA-MRSA

Tradicionalmente, las infecciones producidas por *Staphylococcus aureus* meticilino resistente (SAMR) han estado limitadas casi exclusivamente al ámbito hospitalario. Los factores de riesgo para la colonización o infección intranosocomial por SAMR han sido ampliamente descritos, e incluyen entre otros la exposición previa a antibióticos, la admisión a una unidad de cuidados intensivos, la cirugía, el uso de catéteres venosos centrales y la exposición a un paciente colonizado por SAMR<sup>1</sup>. Las

infecciones por SAMR adquiridas en la comunidad (SAMR-c) han sido informadas desde comienzos de la década de 1980 en EE.UU., Europa y Australia<sup>2</sup>, y se asocian con la existencia de factores de riesgo similares a los señalados. Sin embargo, diversos informes han advertido recientemente acerca de que la frecuencia de infecciones por SAMR-c está en aumento, y esto ocurre, de manera preferencial, en personas que no presentan los factores de riesgo clásicos, especialmente en niños<sup>3</sup>. Este hecho ha llevado a la creciente especulación de que la epidemiología de las infecciones por SAMR en la comunidad está cambiando en los últimos años<sup>5, 6</sup>. Presentamos un caso de enfermedad diseminada por SAMR-c en un paciente joven, en quien una exhaustiva investigación epidemiológica no reveló la existencia de factores de riesgo conocidos.

Recibido: 2-VI-2005

Aceptado: 17-V-2006

**Dirección postal:** Dra Clarisa Brezzo, Ecuador 990, 1214 Buenos Aires, Argentina

Fax: (54-11) 4304-2386

e-mail: clarisabruzzo@aol.com

## Caso clínico

Varón de 21 años, sin antecedentes patológicos de significación, que consultó en el Hospital de Enfermedades Infecciosas Francisco Javier Muñiz por la aparición de múltiples nódulos subcutáneos desde 6 semanas previas a la consulta. Los nódulos evolucionaban hacia la fistulización a piel y drenaban material purulento, con cicatrización y curación espontáneas, por lo que eran compatibles con gomas. Los días previos al comienzo del cuadro que motivó la consulta, había presentado rinorrea purulenta luego de haber trabajado dentro de un silo de maíz. El examen físico de ingreso reveló un paciente febril, con múltiples lesiones nodulares subcutáneas, cubiertas por piel eritematosa, con signos de flogosis y fluctuación, localizadas en cara interna de brazo derecho y en hueco axilar homolateral. A nivel del pectoral izquierdo se palpaba una tumoración renitente, sin signos de inflamación. También se observaban múltiples lesiones cicatrizales distribuidas en todo el tegumento, y dolor a la contracción del músculo psoas-ilíaco izquierdo, con puño percusión lumbar izquierda positiva. La analítica clínica mostró 23 800 glóbulos blancos/mm<sup>3</sup> (91% neutrófilos), hematocrito 37.3%, hemoglobina 13.2 g/dl (MCV 86.3 fl), 433 000 plaquetas/mm<sup>3</sup> y VSG 90 mm en la primer hora. La función renal y el hepatograma eran normales, con proteínas totales de 8 g% e hipergammaglobulinemia policlonal. Una ecografía de partes blandas mostró la existencia de imágenes compatibles con abscesos en tejido celular subcutáneo, a nivel de axila derecha, músculo pectoral izquierdo, y en músculo psoasiliaco izquierdo, compatible con el diagnóstico de piomiositis. Se realizó punción-aspirativa con aguja fina de la lesión localizada en brazo derecho y drenaje quirúrgico del absceso pectoral, obteniéndose material purulento que se envió al laboratorio de bacteriología, micología y micobacterias. En la tinción de Gram se observaron cocos Gram<sup>+</sup> agrupados en racimos. Las coloraciones de Ziehl-Nielsen, Giemsa y Grocott resultaron negativas. La serología para virus de la inmunodeficiencia humana (HIV) y la VDRL fueron no reactivas. El urocultivo y los hemocultivos fueron negativos. El ecocardiograma bidimensional transtorácico no evidenció vegetaciones valvulares. Comenzó tratamiento con cefalotina y gentamicina por vía endovenosa; al cabo de 72 horas de tratamiento persistía febril, sin mejoría clínica evidente. Al tercer día de tratamiento se recibió tipificación del germen identificado en el examen bacteriológico, que informó aislamiento de *S. aureus* (*Sau*). Se realizó antibiograma por difusión que mostró sensibilidad a trimetoprima-sulfametoxazol, ciprofloxacina y rifampicina, y resistencia a cefalotina, eritromicina y clindamicina. La meticilino-resistencia se confirmó por aglutinación de partículas de látex sensibilizadas con anticuerpos monoclonales dirigidos contra la proteína ligadora de penicilina 2A (PLP 2A) (*Slidex MRSA detection-Biomérieux*). Se inició entonces tratamiento con ciprofloxacina a la dosis de 400 mg c/12 horas por vía intravenosa, más rifampicina 600 mg/día por vía oral, evolucionando favorablemente, con desaparición de la fiebre, las lesiones cutáneas y los abscesos musculares. Los cultivos para hongos y micobacterias resultaron negativos.

## Discusión

Se define como infección nosocomial a aquella que se desarrolla en el hospital, y que no se estaba incubando al momento de la admisión. Una infección adquirida en la comunidad es una infección que ya estaba presente o se estaba incubando al momento de la internación, y que

no está causada por un microorganismo adquirido durante una internación hospitalaria. Sin embargo, para las infecciones causadas por SAMR-c aún no se ha elaborado una definición estándar que sea universalmente aceptada. En efecto, de la revisión de la literatura surge que existen al menos 8 definiciones diferentes para clasificar a un aislamiento de SAMR como adquirido en la comunidad<sup>7</sup>. La mayoría de los estudios han usado una definición basada en el momento del aislamiento (o sea, infecciones diagnosticadas dentro de las 48-72 horas de la admisión son consideradas como adquiridas en la comunidad, mientras que las detectadas luego de ese plazo son clasificadas como intrahospitalarias). Sin embargo, esta definición tiene una utilidad limitada para las infecciones estafilocócicas. La colonización por SAMR puede persistir por meses a años<sup>1,8</sup>, y un estudio encontró un tiempo medio de colonización por SAMR de 40 meses<sup>9</sup>. La mayoría de los pacientes colonizados permanecen completamente asintomáticos. Por lo tanto, la adquisición de SAMR con frecuencia no es reconocida, a menos que se desarrolle una infección clínica. Dado el largo tiempo que puede persistir la colonización por SAMR, una infección puede desarrollarse en un lugar distinto al sitio en el que el microorganismo fue inicialmente adquirido. Por lo tanto, el verdadero sitio de adquisición del SAMR raramente puede conocerse con absoluta certeza. El término SAMR-c se usa en la literatura para referirse al lugar en que se produce la detección de la colonización o infección, más que al verdadero lugar de adquisición. Por lo tanto, el término SAMR de comienzo en la comunidad sería técnicamente más correcto.

El hombre es un reservorio natural de *Staphylococcus aureus*, y la colonización asintomática es mucho más común que la infección clínica manifiesta. La colonización de la nasofaringe y la piel del periné, las axilas y las ingles puede ocurrir poco después del nacimiento, o a cualquier edad. El porcentaje de portación de *Sau* en la población general sana sin factores de riesgo se estima en alrededor del 25-50%, pero es mayor en adictos a drogas intravenosas (ADIV), diabéticos insulino-dependientes, pacientes con catéteres venosos centrales permanentes o semi-permanentes, y en trabajadores de la salud<sup>9</sup>. Los factores de riesgo que predisponen a la adquisición de infecciones por SAMR en la comunidad no han sido aún íntegramente caracterizados. Sin embargo, cuando se identifica un caso de infección por SAMR en la comunidad, una investigación exhaustiva generalmente revela el antecedente de una hospitalización reciente, el contacto cercano con una persona que ha estado internada en un hospital recientemente, o algún otro factor de riesgo, tal como la exposición previa a un tratamiento antibiótico o la ADIV. La prevalencia de infección por SAMR-c sólo se conoce en forma parcial, dado que los estudios realizados han incluido poblaciones relati-

vamente pequeñas. En el más completo meta-análisis realizado sobre este tema hasta la fecha<sup>7</sup>, se incluyeron 57 estudios retrospectivos y prospectivos de infección o colonización con SAMR-c para determinar la prevalencia y la presencia en estos de uno o más de los siguientes factores de riesgo: hospitalización reciente, visita a un hospital como paciente ambulatorio, exposición a antibióticos, enfermedad crónica (ej: insuficiencia renal crónica, diabetes o enfermedades malignas), ADIV y contacto estrecho con una persona con factor/es de riesgo para la adquisición de SAMR. En un estudio publicado recientemente la prevalencia de SAMR-c en pacientes hospitalizados fue de 37.3%, de los cuales el 86.9% tenía al menos un factor de riesgo. Por otro lado, la prevalencia de colonización por SAMR en individuos de la comunidad tomados al azar fue de 2.1%, de los cuales el 47.5% presentaba por lo menos un factor de riesgo. Sin embargo, resulta de interés que, cuando sólo fueron incluidos individuos de la comunidad que no tenían un contacto hospitalario previo, la prevalencia encontrada fue de 0.2%. Por otro lado, los contactos domiciliarios de pacientes dados de alta con colonización por SAMR tenían un riesgo relativo de estar colonizados 14 veces superior al de la población general sin un contacto conocido (95% CI, 9.8-20.1)<sup>7</sup>. Estos datos demuestran que la prevalencia de SAMR en la comunidad en individuos sin factores de riesgo es baja. En ciertos casos bien documentados, el único factor de riesgo identificado ha sido el uso previo e intensivo de antibióticos; esta única condición parece ser, al menos a veces, suficiente para generar un ambiente propicio que selecciona al SAMR en la comunidad y permite su proliferación<sup>10</sup>.

Por el contrario, en varios casos descriptos a partir de 1999 de infección por SAMR-c, estos factores de riesgo típicamente asociados con la colonización estuvieron ausentes<sup>5, 6</sup>. El patrón de susceptibilidad antibacteriana observado en estos aislamientos es una evidencia más del posible origen verdaderamente comunitario de estas cepas porque, a diferencia de las hospitalarias, las cepas llamadas comunitarias tienden a ser susceptibles a otras clases de antibióticos, y con frecuencia muestran resistencia sólo a  $\beta$ -lactámicos<sup>5, 11, 12</sup>. La ausencia de resistencia a múltiples antibióticos sugiere un origen comunitario, porque la presión de selección es mucho menor en la comunidad que en el hospital, y la ventaja para la supervivencia que otorga la multiresistencia frente a cepas comunitarias sensibles es inferior. La caracterización genética de los aislamientos a través de electroforesis de campo pulsado (PFGE) también sugiere que estas cepas son distintas a las hospitalarias<sup>12</sup>. Estos trabajos aportan evidencia, además, de que el SAMR, al igual que el *Staphylococcus aureus* productor de penicilinasa hace más de 30 años, se ha establecido en forma sostenida en la comunidad, al menos en ciertas áreas, y está emergiendo como un importante patógeno extrahospitalario.

El SAMR-c se asocia con un amplio espectro de infecciones. La gran mayoría han sido infecciones invasoras de piel y partes blandas, tales como abscesos y celulitis. Resulta llamativa la elevada frecuencia con la que estas se han producido en pacientes jóvenes dedicados a la práctica de deportes de alto contacto físico (especialmente jugadores de rugby, luchadores y atletas)<sup>13</sup>. También ha sido detectado como causa de forúnculos, conjuntivitis purulenta, otitis externa<sup>14</sup>, y varios casos de bacteriemias, sepsis y neumonía necrotizante<sup>15</sup>. Los brotes de infecciones causadas por SAMR-c han sido extremadamente raros<sup>14</sup>.

La emergencia de SAMR-c representa una gran amenaza con varias implicancias clínicas: fallas en tratamientos empíricos para infecciones de la comunidad en donde *S. aureus* (habitualmente considerado sensible a antibióticos  $\beta$ -lactámicos) está presuntamente implicado, con las consecuentes complicaciones y probablemente aumento de la mortalidad. Las infecciones documentadas por SAMR podrían tornarse de más difícil manejo, probable porque la vancomicina es intrínsecamente menos eficaz que los antibióticos  $\beta$ -lactámicos en el tratamiento de las infecciones estafilocócicas. El incremento en la prevalencia de SAMR-c llevaría inevitablemente al mayor uso de glucopéptidos, con las consecuencias que esto tendría en los costos y en la generación de resistencia. La resistencia bacteriana a penicilina, oxacilina o vancomicina probablemente es una consecuencia inevitable de la presión de selección ejercida por los antibióticos. La cuestión, entonces, no parece estar en si la resistencia se desarrollará o no, sino en el momento en que se producirá y en el nivel de prevalencia que alcanzará. Minimizar esta presión de selección a través del uso racional de los antibióticos es esencial en el control de la emergencia de estas cepas resistentes, tanto en el hospital como en la comunidad.

## Bibliografía

1. Thompson RL, Cabezudo I, Wenzel RP. Epidemiology of nosocomial infections caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Ann Intern Med* 1982; 97: 309-17.
2. Vandernes F, Naimi T, Enright M, et al. Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* carrying Panton-Valentine leukocidin genes: worldwide emergence. *Emerg Infect Dis* 2003; 9: 978-84.
3. Herold BC, Immergluck LC, Maranan MC, et al. Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in children with no identified predisposing risk. *JAMA* 1998; 279: 593-8.
4. Gorak E, Yamada S, Brown J. Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in hospitalized adults and children without known risk factors. *Clin Infect Dis* 1999; 29: 797-800.
5. CDC. Four pediatric deaths from community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. Minnesota and North Dakota, 1997-1999. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1999; 48: 707-10.

6. Chambers HE. The changing epidemiology of *Staphylococcus aureus*. *Emerg Infect Dis* 2001; 7: 178-82.
7. Salgado C, Farr B, Calfee D. Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: a meta-analysis of prevalence and risk factors. *Clin Infect Dis* 2003; 36: 131-9.
8. Sanford MD, Widmer AF, Bale MJ, Jones RN, Wenzel RP. Efficient detection and long-term persistence of the carriage of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Clin Infect Dis* 1994; 19: 1123-8.
9. Wadlvoegel FA. *Staphylococcus aureus*. In: Mandell GL, Bennet JE, Dolin R, editors. *Principles and practice of infectious diseases*, 5<sup>th</sup> ed, Philadelphia: Churchill Livingstone, 2000: 2072-3.
10. Borer A, Gilad J, Yagupsky P, et al. Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in institutionalized adults with developmental disabilities. *Emerg Infect Dis* 2002; 8: 966-70.
11. Famiglietti A, Quinteros M, Predari S, et al. Consenso sobre las pruebas de sensibilidad a los antimicrobianos en cocos gram-positivos. *Revista Argentina de Microbiología* 2003; 35: 29-40.
12. Soloaga R, Corso A, Gagetti P, Faccone D, Galas M, "Grupo Colaborador MRSA". Detección de metilino-resistencia en *Staphylococcus aureus*: comparación de métodos convencionales y aglutinación con MRSA-Screen Látex. *Revista Argentina de Microbiología* 2004; 36: 36-40
13. CDC. Outbreak of community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* skin infections. Los Angeles County, California, 2002-2003. *MMWR* 2003; 52: 88.
14. Lindenmayer JM, Scoenfeld S, O'Grady R, Carney JK. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in a high school wrestling team and the surrounding community. *Arch Int Med* 1998; 158: 895-9.
15. Dufour P, Gillet Y, Bes M, et al. Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in France: emergence of a single clon that produces Pantone-Valentine leukocidin. *Clin Infect Dis* 2002; 35: 819-24.

-----

#### BELIEF

*To all human experience, with the possible exception of physical pain, the maxim Credo un intelligam applies. It is impossible for a man to separate the fact of experience from his interpretation of it, an interpretation wich, except in the case of the insane, is not peculiar to himself but has been learned from others.*

#### CREENCIA

Para todas las experiencias humanas, con la posible excepción del dolor físico, se aplica la máxima *Credo ut intelligam* (Creo para entender). Es imposible para el hombre separar el hecho de la experiencia, de su interpretación, una interpretación, que, excepto en el caso de los dementes, no es peculiar y propia sino que ha sido aprendida de otros.

W. H. Auden (1907-1973)

*A Certain World. A Commonplace Book.* London: Faber and Faber, 1971, p 34