

# Infeción por *Staphylococcus aureus* meticilino resistente adquirido en la comunidad

DR. ÁLVARO GALIANA VILLAR <sup>1</sup>

## Resumen

*Se presentan cuatro casos clínicos de niños que ingresaron al Servicio de Infecciosos del Centro Hospitalario Pereira Rossell con infecciones de piel y partes blandas producidas por Staphylococcus aureus informados como meticilino resistente adquiridos en la comunidad. En ninguno de los casos pudieron detectarse factores de riesgo para el hallazgo de este agente.*

*Se analiza la importancia de la realización de un adecuado estudio de sensibilidad a los antibióticos para Staphylococcus aureus, que determinará como consecuencia un mejor manejo terapéutico de estas infecciones.*

**Palabras clave:** STAPHYLOCOCCUS AUREUS  
INFECCIONES ESTAFILOCÓCICAS  
RESISTENCIA A LA METICILINA  
VANCOMICINA-uso terapéutico

## Resumo

*Apresentam-se 4 casos clínicos de crianças que ingressam ao Serviço de Infecciosos do Centro Hospitalário Pereira Rossell (CHPR) com infecções da pele e partes brandas produzidas por Staphylococcus aureus informados como Meticilino Resistente (MRSA) adquirido na comunidade. Em nenhum dos casos puderam detectar-se fatores de risco pela presença deste agente.*

*Analisa-se a importância da realização de um adequado estudo de sensibilidade aos antibióticos para Staphylococcus aureus, que determinará como consequência um melhor tratamento terapéutico de estas infecções.*

**Palabras chave:** STAPHYLOCOCCUS AUREUS  
INFEÇÕES ESTAFILOCÓCICAS  
RESISTÊNCIA A LA METICILINA  
VANCOMICINA-uso terapéutico

1. Hospital Pereira Rossell, Servicio Infecto-Contagiosos. Clínica Pediátrica "C".  
Fecha recibido: 18/3/03  
Fecha aceptado: 1/4/03

## Introducción

*Staphylococcus aureus* (SA) es un agente frecuente de infección, tanto en el ámbito comunitario como en el hospitalario. Produce una amplia gama de enfermedades, desde infecciones cutáneas superficiales a infecciones de partes blandas y ósteo-articulares como abscesos profundos, celulitis, infección de heridas quirúrgicas, osteomielitis, etcétera; de las cuales es el agente más frecuentemente aislado, pudiendo estas infecciones alcanzar situaciones de gravedad extrema con riesgo de vida. Es también agente de sepsis, neumonías, endocarditis e infecciones del sistema nervioso central. Algunas cepas causan enfermedades mediadas por toxinas, como toxi-infecciones alimentarias, síndrome del shock tóxico y síndromes escarlatiniformes <sup>(1)</sup>.

Aunque inicialmente sensible a la penicilina, la resistencia de SA a penicilina fue detectada poco tiempo después de su aparición, en la década del 40.

En nuestro medio, para fines de los años 50 el 86% de las cepas estudiadas en el Centro Hospitalario Pereira Rossell (CHPR) eran resistentes a la penicilina <sup>(2)</sup>.

La gran mayoría de cepas resistentes lo son en virtud de la producción de beta-lactamasas (penicilinasas), enzimas extracelulares de origen plasmídico, cuya reacción básica es hidrolizar el anillo betalactámico de la penicilina impidiendo, de esta manera, su acción antibiótica <sup>(3)</sup>. Esto motivó el surgimiento de nuevas drogas llamadas penicilinas penicilinasas resistentes (PPR), como la meticilina, introducida en el mercado en 1961, y en la década del 70 las cefalosporinas, drogas también estables frente a las beta-lactamasas estafilocócicas.

Sin embargo, al poco tiempo de sus apariciones surgieron cepas de SA resistentes a estos nuevos antibióticos.

La producción constitutiva de una gran cantidad de betalactamasas, por parte de algunas cepas de SA (cepas hiperproductoras), pueden también hidrolizar lentamente a las PPR, mostrándose por este mecanismo resistentes a las mismas <sup>(4)</sup>.

Por otro lado, la clásica resistencia a las PPRs y cefalosporinas de las cepas denominadas genéricamente *Staphylococcus aureus* meticilino-resistentes (SAMR), es debida a un mecanismo llamado de *by pass*, en el cual la actividad enzimática de las principales PBP (*penicillin binding proteins*) de *Staphylococcus aureus* es sustituida por la actividad de una PBP supernumeraria, la PBP2a, codificada por el gen *mecA* (fragmento de ADN adquirido de origen desconocido) que no es inhibida por los antibióticos beta-lactámicos, por lo cual estos gérmenes (SAMR) exhiben un alto nivel de resistencia cruzada frente a todas las drogas de este grupo <sup>(5)</sup>.

Estas cepas han tenido, hasta ahora, trascendencia fundamentalmente en el ámbito hospitalario, en particu-

lar en las unidades de cuidados intensivos, donde su prevalencia puede llegar a ser particularmente elevada, siendo además habitualmente multirresistentes (resistencia simultánea a eritromicina, clindamicina y aminoglucósidos).

En los últimos años hubo publicaciones donde se describen casos de infecciones comunitarias por SAMR <sup>(6-10)</sup>.

A continuación describiremos cuatro casos clínicos de niños que ingresaron al Servicio de Infecciosos del CHPRI, donde se diagnosticó infección por SAMR.

Destacamos que en nuestro medio es la primera vez que se señala este hecho.

## Casos clínicos

### Caso 1

Fecha de ingreso: 27 de marzo de 2001. PP. cuatro años, sexo masculino, raza blanca, procedente de Montevideo, medio socioeconómico deficitario, con buen crecimiento y desarrollo, bien inmunizado, sin antecedentes patológicos, comienza 48 horas antes del ingreso con fiebre de hasta 38°C axilar y lesiones en piel de cara: edema, rubor y calor en región nasal y párpado inferior derecho; 24 horas antes del ingreso presenta epistaxis, que retrocede con tratamiento local, y dolor en la región. Consulta en puerta del hospital e ingresa con diagnóstico de celulitis de cara, iniciándose el tratamiento con cefradina intravenosa.

De la paraclínica se destaca: 14.100 glóbulos blancos por mm<sup>3</sup>, 11,7 g de hemoglobina, 435.000 plaquetas por mm<sup>3</sup>. Proteína C reactiva de 16,8 mg/dl (normal < 6).

En sala es evaluado por otorrinolaringólogo, que descarta cuerpo extraño nasal. Se realiza limpieza local y se agrega mupirocina local. A las 48 horas del ingreso es dado de alta con cefradina oral y mupirocina local, con mejoría de las lesiones y disminución del edema.

Al día siguiente recibimos el resultado del estudio bacteriológico de las lesiones de piel de la región nasal realizado al ingreso, que informa desarrollo de *Staphylococcus aureus* meticilino resistente (el laboratorio no informa el patrón de sensibilidad-resistencia para el grupo de antibióticos testados).

### Caso 2

Fecha de ingreso: 24 de mayo del 2001. JMS. 9 años, sexo masculino, raza blanca, procedente de zona urbana de Montevideo, de medio socioeconómico aceptable, bien inmunizado, con buen crecimiento y buen desempeño escolar, sin antecedentes a destacar, que comienza una semana previa al ingreso con lesiones pruriginosas en tronco y miembros; 48 horas antes del ingreso nota tumefacción de cara interna de muslo derecho, con ru-

bor y calor local. En las horas siguientes la tumefacción aumenta de tamaño, y agrega fiebre de hasta 38°C axilar, por lo que consulta. En puerta del CHPR se diagnóstica escabiosis y absceso de muslo, es visto por cirujano que lo drena, saliendo abundante pus, y deja una lámina de guante. Ingresar al Servicio de Infecciosos con cefalosporina por vía intravenosa.

En la sala supura en forma abundante durante las primeras 48 horas, destacándose además que mantiene un área indurada, dolorosa, eritematosa alrededor del orificio del mismo.

De la paraclínica se destaca una leucocitosis de 22.400 glóbulos blancos por mm<sup>3</sup>, hemoglobina y plaquetas dentro de límites normales, PCR de 42,8 mg/dl.

A las 72 horas, se obtiene del ingresado el resultado del estudio bacteriológico que informa el desarrollo de *Staphylococcus aureus* meticilino resistente (el laboratorio no informa el patrón de sensibilidad-resistencia para el grupo de antibióticos testados).

Se retira la cefalosporina y se inicia, en ese momento, tratamiento con vancomicina intravenosa a las dosis habituales, con franca mejoría de la supuración y retroceso del área indurada y eritematosa en las siguientes horas. Una vez completados cinco días de vancomicina, y con la herida seca y en vías de cicatrización, es dado de alta sin antibióticos a su domicilio.

### Caso 3

Fecha de ingreso: 29 de junio de 2001. LVR. 5 años, sexo femenino, raza blanca, procedente de Montevideo, medio socio económico deficitario. Contacto con niños con varicela en escuela. Comienza tres días antes del ingreso con lesiones en piel características de varicela y fiebre. En la evolución agrega lesiones ampollas en tronco y cara por lo que consulta en puerta del CHPR. Ingresar con diagnóstico de varicela con lesiones sobreinfectadas características de impétigo bulloso, siendo tratado con cefradina intravenosa y mupirocina local. Durante las 72 horas siguientes al ingreso persisten las lesiones ampollas de piel y picos de fiebre de hasta 40,5°C axilar. A las 72 horas del ingreso se recibe el resultado del estudio bacteriológico de exudado de lesiones de piel, que informa el desarrollo de *Staphylococcus aureus* sensible a gentamicina, trimetropim-sulfametoxazol y vancomicina y resistente a meticilina, cefalotina, cefuroxime y eritromicina. Hemocultivo negativo

Del resto de la paraclínica se destaca hemograma con 7.200 glóbulos blancos por mm<sup>3</sup>, 11,3 g de hemoglobina, 234.000 plaquetas por mm<sup>3</sup>, PCR de 12,3 mg/dl. Dada la persistencia de la fiebre se rota el antibiótico a vancomicina intravenosa el tercer día de internación, con buena evolución posterior, siendo dada de alta a los siete días de internada.

### Caso 4

SP, 7 años, sexo masculino, procedente de Montevideo, medio socioeconómico aceptable, cuatro días antes del ingreso sufre picadura de insecto en antebrazo izquierdo, con formación de pápula pruriginosa. Posteriormente agrega eritema de la región, tumefacción y luego supuración por la herida, por lo que consulta en policlínica periférica, le indican cefalexina oral, que recibe en forma adecuada en domicilio, pero dado el aumento de la tumefacción reitera la consulta por lo que ingresa al Servicio de Infecciosos el 17 de febrero de 2002.

El día del ingreso se realiza drenaje de la lesión, con colocación de lámina de guante, se envía muestra para estudio microbiológico y se inicia cefradina por vía intravenosa.

De la paraclínica se destaca: leucocitosis de 16.200 elementos/mm<sup>3</sup>, con 66% de neutrófilos, y PCR de 35 mg/dl. Mejora parcialmente el proceso, pero persiste supuración abundante de la lesión. A las 72 horas del ingreso se recibe resultado bacteriológico que informa *Staphylococcus aureus* meticilino resistente, sensible a vancomicina, por lo que se suspende la cefradina y se administra vancomicina intravenosa. A las 48 horas de rotar el antibiótico, con franca mejoría de la lesión es dado de alta

### Comentarios

Hasta ahora, el hallazgo de infecciones por SAMR era un hecho relativamente frecuente, pero estrictamente confinado a pacientes internados en el hospital, donde claramente se podía establecer el origen intrahospitalario de la infección. Los casos clínicos presentados nos muestran que, sin haberse detectado vínculo alguno con el ambiente hospitalario, estos cuatro niños presentaron infecciones por SAMR, y en algunos de ellos, se requirió modificar el antibiótico empleado para obtener una respuesta clínica.

Debemos destacar que en todos los casos el estudio bacteriológico fue realizado al ingreso del niño al hospital, y en ningún caso se trataba de reingresos, descartando así toda duda de una posible infección intrahospitalaria. En ninguno de los casos analizados pudo detectarse una internación previa o un vínculo del niño con personal de la salud o con personas que hubieran estado internadas por períodos prolongados, factores de riesgo conocidos para infecciones por SAMR.

Un punto trascendente a destacar es el papel del laboratorio de bacteriología en el estudio de estas infecciones. De los casos analizados, sólo en el tercer caso nos informan el patrón global de sensibilidad-resistencia, los otros son informados como "meticilino-resistentes"

Deberíamos distinguir las tres posibilidades que existen:

- 1) cepas hospitalarias, alto nivel de resistencia por la presencia del gen *mecA* y su producto la PBP2a, sensibles solamente a vancomicina;
- 2) cepas hiperproductoras de penicilinasas, parecen resistentes por el halo de inhibición a las cefalosporinas, pero son sensibles al resto de las drogas, y responden a dosis altas de cefalosporinas;
- 3) un tercer grupo, que es lo que nos preocupa, son cepas de *Staphylococcus aureus* comunitarias, portadoras del gen *mecA* y su producto, la PBP2a, por ende resistencia total a meticilina y cefalosporinas, pero sensible habitualmente a clindamicina, trimetoprim-sulfametoxazol y aminoglucósidos.

Estas son las denominadas en la literatura anglosajona CA-SAMR (meticilinoresistentes adquiridos en la comunidad). Su importancia radica en la ausencia total de respuesta a los betalactámicos, capacidad invasiva y de producción de productos extracelulares igual al resto de las cepas comunitarias.

Existen en la literatura varias descripciones de infecciones producidas por estas cepas, e incluso algunos casos letales<sup>(11,12)</sup>. Deberíamos estar alerta en el hospital por la aparición de estos casos, y también prestar atención en otras áreas de atención pediátrica (mutual, privada) para evaluar si estos casos son esporádicos, o si por el contrario como en otras áreas estamos frente a la emergencia de un nuevo tipo de agente infeccioso.

En otras áreas del mundo se ha establecido que si el porcentaje de cepas aisladas en la comunidad, resistentes a la meticilina supera el 10%, se debe modificar la terapia empírica de inicio del tratamiento de estas infecciones<sup>(13)</sup>.

En última instancia tiene la palabra el microbiólogo que, basándose en cuidadosos estudios de sensibilidad, dará razón o no a nuestra preocupación.

## Summary

We present four cases of children who are treated at the Infectious Disease ward of the Centro Hospitalario Pereira Rossell presenting with skin and soft tissues infection caused by *Staphylococcus aureus* which were reported as methicillin-resistant community acquired. In none of the cases could we detect any risk factor associated with the finding of this infectious agent.

The importance of performing a careful antibiotic sensitivity study for staphylococcus aureus is underscored as this will allow a better therapy of these infections.

**Key words:** STAPHYLOCOCCUS AUREUS  
STAPHYLOCOCCAL INFECTIONS  
METHICILLIN RESISTANCE  
VANCOMYCIN-therapeutic use

## Bibliografía

1. **Melish ME.** Staphylococcal Infections. En: Feigin R, Cherry J. Pediatric Infectious Diseases. 3th. ed. Philadelphia: Saunders; 1992: 1240-67.
2. **Negro RC, Galiana J.** El estafilococo actual. En: Estafilococias en el niño. Buenos Aires: Intermédica; 1959: 15-103.
3. **Livermore D.** Beta-Lactamases in Laboratory and Clinical Resistance. Clin Microbiol Rev 1995 oct; 8 (4): 557-84.
4. **McDougal L, Thorns Berry C.** The role of B-Lactamase in staphylococcal resistance to penicillinase-resistant penicillin and Cephalosporins. J Clin Microbiol 1986 may; 23 (3): 832-39.
5. **Georgopapadakou NH.** Penicillin-binding Proteins and bacterial resistance to b-lactams. Antimicrob Agents Chemother 1993; 37(10): 2045-53.
6. **Feder HM.** Methicillin-resistant staphylococcus aureus infections in pediatric outpatients. Arch Fam Med 2000; 9: 560-2.
7. **Shahin R, Johnson IL, Jamieson F, et al.** Methicillin resistant staphylococcus aureus carriage in a Child Care Center following a case of disease. Arch Pediatr Adolesc Med 1999; 153: 864-8.
8. **Boyce JM.** Are the epidemiology and microbiology of methicillin-resistant staphylococcus aureus changing? JAMA 1998; 279: 623-4.
9. **Lindenmayer JM, Schoenfeld S, O'Grady R et al.** Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus in a High School wrestling team and the surrounding community. Arch Intern Med 1998; 158: 895-9.
10. **L'Héríteau F, Lucet JC, Scanvic A, et al.** Community-Acquired Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus and Familial Transmission. JAMA 1999 set 15, 282 (11): 1038-9.
11. **Moreno F, Crisp C, Jorgensen JH, et al.** Methicillin-resistant Staphylococcus aureus as a community organism. Clin Infect Dis 1995, 21: 1308-12.
12. **Centers for Disease Control and Prevention.** Four pediatric deaths from community-acquired methicillin-resistant Staphylococcus aureus. Minnesota and North Dakota, 1997-1999. Morb Mortal Wkly Rep 1999; 48(32): 707-10.
13. **Ready T.** Antibiotic-Resistant Staph Moves Outside Hospital. Medscape Medical News 2002. Procedente de AAP National Conference; 2002 oct 21; Boston, EEUU.

**Correspondencia:** Dr. Álvaro Galiana. Nancy 4436. Montevideo, Uruguay.  
E-mail: algal@adinet.com.uy