

PREVALENCIA DE *STAPHYLOCOCCUS AUREUS* RESISTENTE A METICILINA EN INFECCIONES DE PIEL Y PARTES BLANDAS EN PACIENTES AMBULATORIOS

VERÓNICA BERMEJO¹, LUCIANA SPADACCINI¹, GABRIELA R. ELBERT¹,
ANDREA I. E. DUARTE¹, MARIANA ERBIN², PEDRO CAHN¹

¹División Infectología, ²Laboratorio de Microbiología, Hospital Juan A. Fernández, Buenos Aires

Resumen Recientemente se ha observado un aumento en la prevalencia de *Staphylococcus aureus* resistente a la metilina (SAMR) en pacientes ambulatorios con infecciones de piel y partes blandas (IPyPB). Los datos epidemiológicos locales disponibles son limitados. Se realizó un estudio descriptivo, prospectivo, de consultantes con IPyPB en la División Infectología del Hospital General de Agudos Juan A. Fernández, en el período 01/10/2009 a 31/01/2011. Fueron 130; edad mediana 36 años (RIC 25.9-43.5); hombres 61.5%. El 46.9% era HIV+. Cien cultivos (76.9%), de 100 pacientes, resultaron positivos: 83 *S. aureus*, 8 *Streptococcus spp.* y 9 con otros microorganismos. De los *S. aureus* aislados, 62 (74.7%) fueron resistentes a oxacilina, 12 (14.4%) a clindamicina, 14 (16.9%) a eritromicina, 5 (6%) a ciprofloxacina, presentando en algunos casos más de una resistencia. Todos fueron sensibles a rifampicina y minociclina, y 98.8% (82) a trimetoprima-sulfametoxazol. El 83.8% (52) de los pacientes con SAMR tenían algún factor de riesgo (FR), sin diferencias con los pacientes con otros aislamientos. La presentación clínica más frecuente de IPyPB / SAMR fue forunculosis: 56.4 (35/62) vs. 28.9% (11/38) en infecciones por otros microorganismos ($p = 0.013$). La resistencia a oxacilina fue similar entre pacientes HIV+ y negativos (79.1 vs. 70%, $p = 0.179$) (34/43 vs. 28/40). Concluimos que en la población estudiada se encontró una alta prevalencia de SAMR, independientemente de la serología para HIV o la presencia de FR. Las opciones de tratamiento empírico para este microorganismo son minociclina y trimetoprima-sulfametoxazol.

Palabras clave: *Staphylococcus aureus*, infección de piel y partes blandas, comunidad, metilino-resistente

Abstract *Prevalence of methicillin resistant Staphylococcus aureus in skin and soft tissue infections, in ambulatory patients.* An increased prevalence of community-acquired methicillin resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) in skin and soft tissue infections (SSTI) has been recently reported. Epidemiological data in Argentina is limited. Our objectives were to evaluate etiological agents, clinical presentation, risk factors and evolution of SSTI in ambulatory patients, in a descriptive and prospective study that was performed at the Infectious Diseases Department, Hospital Fernández, City of Buenos Aires, Argentina, from 10/01/2009 to 01/31/2011. A total of 130 samples were analyzed from 130 patients. Median age: 36 years old (IQR 25.9-43.5); 61.5% were men. HIV infection: 46.9%. Positive cultures were obtained from 100 samples (76.9%): *S. aureus* 83, *Streptococcus spp.* 8, and other microorganisms 9. Sixty two (74.7%) of *S. aureus* isolates were oxacilin resistant, 12 (14.4%) clindamycin resistant, 14 (16.7%) erythromycin resistant and 5 (6%) ciprofloxacin resistant. Some samples presented more than one resistance. All were susceptible to rifampicin and minocycline and 98.8% (82) to trimethoprim-sulfamethoxazole. Of the MRSA patients, 83.8% (52) had at least one risk factor. No significant differences were found in relation to patients with bacterial infections different from MRSA. The most frequent clinical presentation of MRSA-SSTI was furuncle; 56.5% (35/62) vs. 28.9% (11/38) in other SSTI isolations ($p = 0.013$). Oxacilin resistance was similar among HIV positive and negative patients (79.1 vs. 70%, $p = 0.179$) (34/43 vs. 28/40). In conclusion: a high prevalence of MRSA was found in this population, irrespective of HIV serology or the presence of risk factors. Empirical treatment options for this microorganism are minocycline and trimethoprim-sulfamethoxazole.

Key words: *Staphylococcus aureus*, skin and soft tissue infections, community, methicillin-resistant

Las infecciones de piel y partes blandas son un motivo frecuente de consulta en la práctica asistencial. El diagnóstico etiológico es generalmente dificultoso y

la susceptibilidad a antibióticos depende, en parte, del contexto epidemiológico.

El *Staphylococcus aureus* resistente a la metilina (SAMR) se describió por primera vez en 1961, poco tiempo después de la aparición de la metilina en el uso clínico¹.

Por muchos años el SAMR estuvo confinado al ámbito nosocomial y su aparición en la comunidad se limitaba a grupos de riesgo específicos. Desde la década del 90 comenzaron a detectarse infecciones por este microorga-

Recibido: 16-I-2012

Aceptado: 05-V-2012

Dirección postal: Dra. Verónica Bermejo, División Infectología, Hospital Juan A. Fernández, Cerviño 3356, 1425 Buenos Aires, Argentina
Fax: (54-11) 4808-2626/27 e-mail: veroqac@yahoo.com.ar

nismo en pacientes ambulatorios, convirtiéndose en uno de los principales patógenos emergentes.

La resistencia a la metilina está mediada por la presencia de la PBP (*penicillin binding protein*) 2a, codificada por el gen *mecA*. Esta PBP presenta baja afinidad por los beta-lactámicos, lo que le confiere resistencia a la metilina y a todos los otros miembros de esta familia. Dicho gen se encuentra en un elemento genético móvil llamado "cassette cromosómico estafilocócico" SCCmec. La diseminación de la resistencia se produce de manera horizontal por la transmisión del gen *mecA*². El contagio entre convivientes o contactos estrechos es reconocido. A pesar de que el riesgo de transmisión no ha sido cuantificado, hay evidencia que sugiere que más del 60% de los convivientes de niños internados por infecciones por SAMR tienen antecedentes de infecciones por dicho microorganismo en los 6 meses previos³.

En los últimos tiempos se ha comunicado en diferentes países un aumento en la prevalencia de SAMR en infecciones de piel y partes blandas en pacientes ambulatorios⁴⁻⁷. Se han descrito ciertos factores de riesgo asociados a este aumento: internación reciente, uso previo de antibióticos, infección por HIV, hombres que tienen sexo con hombres, usuarios de drogas intravenosas, diálisis, deportes de contacto o comunidad cerrada^{3, 8, 9}. Sin embargo, otras publicaciones han notificado un aumento de la prevalencia en pacientes que no pertenecen a estos grupos de riesgo¹⁰.

Esta modificación en el patrón de resistencia dificulta el uso de beta-lactámicos como opción preferencial de tratamiento para las infecciones de piel y partes blandas¹¹.

La distribución de SAMR tiene una amplia variación en distintas zonas geográficas. En la Argentina, la prevalencia exacta de SAMR en pacientes ambulatorios es desconocida. Sin embargo, existen informes de centros pediátricos, en algunos casos llegando al 62% de los aislamientos¹², y varios estudios preliminares donde el porcentaje de resistencia oscila entre el 70 y el 87%¹³. En Sudamérica, la primera publicación de infecciones por SAMR en pacientes ambulatorios fue en Brasil¹⁴. Posteriormente, fueron apareciendo otras notificaciones en la literatura. Sin embargo, la prevalencia de este microorganismo en IPyPB no está aclarada¹⁵. Es fundamental el conocimiento de los patrones de resistencia locales, dado que facilita la elección empírica del antibiótico al momento de tratar una infección de piel y partes blandas.

Los objetivos de este trabajo fueron evaluar la prevalencia de los agentes etiológicos en infecciones de piel y partes blandas en pacientes ambulatorios en nuestro hospital y sus patrones de resistencia antibiótica, su presentación clínica, los factores de riesgo asociados y la evolución.

Materiales y métodos

Se trata de un estudio descriptivo, prospectivo, de pacientes con infecciones de piel y partes blandas que concurren a

la División Infectología del Hospital Juan A. Fernández de la Ciudad de Buenos Aires, desde el 1° de octubre de 2009 hasta el 31 de enero de 2011. Se incluyeron a todos los pacientes ambulatorios que consultaron en dicho período con infecciones de piel y partes blandas a los que se realizó toma de muestra para cultivo. Se excluyeron a los pacientes con internación en los 3 meses previos a la consulta.

Se recolectaron los siguientes datos: edad, sexo, tipo de lesión, factores de riesgo para SAMR y tratamiento empírico; los que se transcribieron en una ficha estructurada. La toma de muestra para cultivo se efectuó por punción. Luego, con los resultados de los aislamientos, el antibiograma y la evolución clínica del paciente, se evaluó si el tratamiento empírico había sido correcto.

Las muestras obtenidas de los pacientes se procesaron en el Laboratorio de Microbiología del mismo hospital, por métodos convencionales. Se sembraron en agar base Columbia con 5% de sangre ovina (Bio-Mérieux), agar chocolate con polivitex (Bio-Mérieux) y caldo tioglicolato. Se efectuó, en todos los casos, la coloración de Gram. Las siembras se incubaron a 37 °C en estufa de atmósfera normal y de CO₂ por 7 días. Los cultivos positivos se identificaron por pruebas bioquímicas convencionales y automatizadas (Phoenix BD). Los estudios de sensibilidad antibiótica se realizaron por difusión en agar (Kirby Bauer) con monodiscos (BBL) y por dilución con métodos automatizados (Phoenix BD).

Para el análisis estadístico se utilizó EpiInfo versión 3.5.3 y Statistix versión 8.0 para Windows.

Resultados

Se incluyeron 130 pacientes, todos con muestras microbiológicas. La mediana de edad fue de 36 años (rango intercuartil: RIC 25.9-43.5), hombres 61.5%. El 46.9% era HIV+: la mediana de CD4 fue de 405 células/mm³ (RIC 300-560), 10 (16.4%) recibían profilaxis con trimetoprima-sulfametoxazol (TMP/SMX) al momento de la consulta.

Cien cultivos (76.9%) resultaron positivos, de igual número de pacientes: 83 *Staphylococcus aureus*, 8 *Streptococcus spp.*, 4 *Staphylococcus coagulasa-negativo* y 5 desarrollaron otros microorganismos (Tabla 1).

De los *S. aureus* aislados, 62 (74.7%) fueron resistentes a oxacilina, 12 (14.4%) a clindamicina, 14 (16.7%) a eritromicina, 5 (6%) a ciprofloxacina. Todos fueron sensibles a rifampicina y minociclina, y 98.8% (82) a TMP/SMX.

TABLA 1.- Aislamientos microbiológicos en 130 muestras analizadas

Cultivo microbiológico	Número de muestras n (%)
<i>Staphylococcus aureus</i>	83 (63.8)
<i>Streptococcus spp.</i>	8 (6.1)
SCN	4 (3.1)
Negativo	30 (23.1)
Otros	5 (3.9)

SCN: *Staphylococcus coagulasa-negativo*

De todas las infecciones de piel y partes blandas con aislamiento microbiológico, 62% (62/100) fueron también causadas por SAMR.

En muchas ocasiones las resistencias fueron múltiples. Dentro de los SAMR (62), 11 fueron resistentes a clindamicina (17.7%), 13 a eritromicina (20.9%), 3 a ciprofloxacina (4.8%) y 1 a TMP/SMX (1.6%). (Tabla 2).

La resistencia a oxacilina fue similar entre los pacientes HIV+ y los negativos (79.1 vs. 70%, $p = 0.179$) (34/43 vs. 28/40).

Cuando se compararon los pacientes con SAMR con los que tenían cultivos positivos no SAMR (incluyendo los *S. aureus* no meticilino-resistentes y los otros microorganismos), el 83.8% (52) de los primeros presentaban alguno de los factores de riesgo previamente mencionados, sin diferencias significativas con el segundo grupo. Los pacientes que tenían familiares con antecedentes de infecciones de piel y partes blandas tuvieron mayor frecuencia de infecciones por SAMR ($p = 0.035$), siendo éste el único factor de riesgo que mostró asociación en nuestra serie (Tabla 3).

La presentación clínica más frecuente de infección de piel y partes blandas por SAMR fue el forúnculo: 56.5% (35/62) vs. 28.9% (11/38) en infecciones por otros microor-

ganismos ($p = 0.013$), siendo más frecuentes las lesiones múltiples en los primeros (32 vs. 10.5%, $p = 0.010$) (20/62 vs. 4/38) (Tabla 4).

Los abscesos fueron más frecuentes en los pacientes que tenían cultivos positivos no SAMR (63.1 vs. 38.7% en los pacientes con SAMR, $p = 0.030$). No hubo diferencias estadísticamente significativas en otras presentaciones clínicas: celulitis, úlcera y erisipela (Tabla 4).

De los pacientes con SAMR, 33 (53.2%) estaban recibiendo antimicrobianos, generalmente beta-lactámicos, al momento de la consulta.

El tratamiento empírico fue adecuado en el 90% de los casos y la evolución fue buena en el 93%.

Discusión

Las infecciones causadas por SAMR en pacientes ambulatorios son un importante problema de salud pública en la actualidad.

Dadas las continuas publicaciones en diversos países de aumento en la prevalencia de SAMR como agente causal de infecciones de piel y partes blandas⁴⁻⁷ y la escasez de datos epidemiológicos locales, surge el dilema de cómo tratar en forma empírica a estos pacientes. Se han descrito ciertos factores de riesgo que se relacionan con aumento de la probabilidad de infección por SAMR, como ser: internación reciente, uso previo de antibióticos, infección por HIV, hombres que tienen sexo con hombres, usuarios de drogas intravenosas, diálisis, deportes de contacto o comunidad cerrada^{3, 8, 9}. Sin embargo, otros autores han encontrado que las características clínicas y los factores de riesgo previamente descritos no permiten distinguir entre infecciones por SAMR u otro microorganismo¹⁶.

Los resultados de nuestro trabajo tienen potenciales implicancias clínicas. En primer lugar, en la población adulta estudiada se encontró una alta prevalencia de SAMR en infecciones de piel y partes blandas en pacien-

TABLA 2.- Patrón de resistencias en los aislamientos de *Staphylococcus aureus* analizados

Resistencia a antibióticos	SAMR ¹ n: 62	SAMS ² n: 21
Clindamicina (n)	11	1
Eritromicina (n)	13	1
Ciprofloxacina (n)	3	2
TMP/SMX (n)	1	0

¹SAMR: *Staphylococcus aureus* meticilino-resistente

²SAMS: *Staphylococcus aureus* meticilino-sensible

TABLA 3.- Relación entre factores de riesgo y microorganismos aislados

Factores de riesgo	SAMR n: 62	Cultivos + no SAMR ¹ n: 38	p
ATB ² previo, n (%)	33 (53.2)	20 (52.6)	1.000
HIV+, n (%)	34 (54.8)	15 (39.4)	0.199
Internación previa ³ , n (%)	3 (4.8)	2 (5.2)	1.000
DIV ⁴ , n (%)	0 (0)	2 (5.2)	0.142
Deporte de contacto, n (%)	2 (3.2)	4 (10.5)	0.197
Comunidad cerrada, n (%)	2 (3.2)	2 (5.2)	0.633
Familiares con IPyPB ⁵ , n (%)	16 (25.8)	3 (7.8)	0.035
Episodios previos, n (%)	37 (59.6)	17 (44.7)	0.212

¹Incluye *Staphylococcus aureus* meticilino-sensible, *Streptococcus spp.*, *Staphylococcus coagulasa-negativo*, otros.

²ATB: antibióticos. ³Entre los 3 y los 12 meses previos a la consulta. ⁴DIV: drogadicto intravenoso. ⁵IPyPB: infección de piel y partes blandas

TABLA 4.- Relación entre las características de las lesiones y los microorganismos

Características de las lesiones	SAMR n: 62	Cultivos+ no SAMR ¹ n: 38	p
Lesiones múltiples, n (%)	20 (32)	4 (10.5)	0.016
Celulitis, n (%)	11 (17.7)	10 (26.3)	0.441
Forúnculo, n (%)	35 (56.4)	11 (28.9)	0.013
Absceso, n (%)	24 (38.7)	24 (63.1)	0.030
Úlcera, n (%)	4 (6.4)	1 (2.6)	0.647
Otros, n (%)	2 (3.2)	1 (2.6)	1.000

¹Incluye *Staphylococcus aureus meticilino-sensible*, *Streptococcus spp.*, *Staphylococcus coagulasa-negativo*, otros.

tes ambulatorios (62%). Esta prevalencia fue similar a la de otros estudios realizados en niños en la Argentina¹⁷. En segundo lugar, en nuestro estudio, al igual que en estudios previos¹⁰ la presencia o no de algún factor de riesgo para SAMR no resultó útil para guiar la elección del antibiótico empírico.

La tercera de las conclusiones se refiere a la elección del tratamiento empírico. Dada la alta prevalencia de SAMR en nuestra población, sugerimos excluir a los beta-lactámicos como monoterapia en el tratamiento empírico inicial de las infecciones de piel y partes blandas. En los aislamientos de *S. aureus* encontramos una resistencia a la clindamicina del 14.4%. Este antibiótico no debería utilizarse para el tratamiento de SAMR en áreas donde la resistencia sea mayor al 10%⁷. La resistencia hallada en *S. aureus* a TMP/SMX fue baja (1.2%) y no se encontró resistencia a minociclina. Estos antibióticos podrían ser opciones válidas para el tratamiento empírico en combinación con beta-lactámicos.

La incisión y drenaje quirúrgico son, en muchos casos, un componente esencial del tratamiento de los forúnculos y abscesos. El agregado de tratamiento antibiótico se recomienda en las siguientes situaciones: infecciones extensas y graves, rápida progresión asociada a celulitis, enfermedad sistémica, comorbilidades, inmunosupresión, edades extremas, abscesos de difícil drenaje, falta de respuesta a la incisión y drenaje⁷.

Sabiendo que nuestro trabajo fue realizado en un centro de referencia y que muchos de los pacientes consultaron luego de haber fracasado con tratamientos previos, esto podría sobreestimar la prevalencia de SAMR. Para poder extender nuestras conclusiones a la población general son necesarios más estudios con mayor número de pacientes en población adulta.

Conflictos de interés: No existen conflictos de interés.

Bibliografía

- Barber M. Methicillin-resistant staphylococci. *J Clin Pathol* 1961; 14: 385-93.
- Archer GL, Niemeyer DM, Thanassi JA, Pucci MJ. Dissemination among staphylococci of DNA sequences associated with methicillin resistance. *Antimicrob Agents Chemother* 1994; 38: 447-54.
- Robert S. Skin and soft-tissue infections caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *N Engl J Med* 2007; 357: 380-90.
- Fridkin SK, Hageman JC, Morrison M, et al. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* disease in three communities. *N Engl J Med* 2005; 352: 1436-44.
- Moran GJ, Krishnadasan A, Gorwitz RJ, et al. Methicillin-resistant *S. aureus* infections among patients in the emergency department. *N Engl J Med* 2006; 355: 666-674.
- Hersh AL, Chambers HF, Maselli JH, Gonzales R. National trends in ambulatory visits and antibiotic prescribing for skin and soft-tissue infections. *Arch Intern Med* 2008; 168: 1585-91.
- Liu C, Bayer A, Cosgrove SE, et al. Clinical Practice Guidelines by Infectious Diseases Society of America for the Treatment of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Infections in Adults and Children. *Clin Infect Dis* 2011; 52: 285-92.
- Shorr AF. Epidemiology of staphylococcal resistance. *Clin Infect Dis* 2007; 45: 171-6.
- Furuno JP, McGregor JC, Harris AD, et al. Identifying groups at high risk for carriage of antibiotic-resistant bacteria. *Arch Intern Med* 2006; 166: 580-5.
- Vandenesch F, Naimi T, Enright MC, et al. Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* carrying Panton-Valentine Leukocidin genes worldwide emergence. *Emerg Infect Dis* 2003; 9: 978-84.
- Stevens DL, Bisno AL, Chambers HF, et al. Practice guidelines for the diagnosis and management of skin and soft-tissue infections. *Clin Infect Dis* 2005; 41: 1373-406.
- Levy Hara G, Lopardo G, López Furst MP, et al. Consenso SADI-SAM-SAD-CACCVE. Guía para el manejo racional de las infecciones de piel y partes blandas. *Rev Panam Infectol* 2009; 11: 47-62.
- López Furst MJ, Grupo de Estudio de Infecciones por *Staphylococcus aureus* de la Comunidad, Sociedad Argentina de Infectología. *Staphylococcus aureus* resistente a la metilina en la comunidad: la emergencia de un patógeno. *Medicina (B Aires)* 2011; 71: 585-6.
- Ribeiro A, Dias C, Silva-Carvalho MC, et al. First report of infection with community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in South America. *J Clin Microbiol* 2005; 43: 1985-8.
- Guzmán-Blanco M, Mejía C, Isturiz R, et al. Epidemiology of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) in Latin America. *Int J Antimicrob Agents* 2009; 34: 304-8.
- Miller LG, Perdreau-Remington F, Bayer AS, et al. Clinical and epidemiologic characteristics cannot distinguish community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection from methicillin-susceptible *S. aureus* infection: A prospective investigation. *Clin Infect Dis* 2007; 44: 471-82.
- Paganini H, Della Latta MP, Muller Opet B, et al. Estudio multicéntrico sobre las infecciones pediátricas por *Staphylococcus aureus* metilino-resistente provenientes de la comunidad en Argentina. *Arch Argent Pediatr* 2008; 106: 397-403.