

Incidencia y distribución estacional de *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina en pacientes adultos ambulatorios en una clínica de la provincia de Buenos Aires: período 2006 - 2011

MARÍA T. VERÓN*, MARÍA G. OJEDA, FABIÁN AVINO, ANABELLA SPELZZINI,
ANA L. BARBOZA, YESICA PETROZZINO

*Servicio de Infectología y Microbiología Clínica, Clínica Privada Independencia,
Luis María Drago 5681 (1605) Munro, Provincia de Buenos Aires, Argentina.
Correspondencia. E-mail: mtveron@gmail.com*

RESUMEN

En la última década aumentaron los aislamientos de *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina adquiridos en la comunidad (SARM-AC). Se describe la incidencia anual, distribución estacional, resistencia a los antimicrobianos y fenotipos de SARM en pacientes adultos ambulatorios atendidos en una institución privada del Gran Buenos Aires. Desde enero de 2006 hasta diciembre de 2011 se estudiaron 173 cepas de *S. aureus*, 77 (45 %) fueron SARM. Durante dicho período, la incidencia anual por 100 materiales procesados aumentó desde 0,13 en 2006 hasta 0,62 en 2011 a expensas del fenotipo resistente a la oxacilina, con picos en primavera-verano hasta diciembre de 2008; después de esa fecha se observaron picos en otoño-invierno. La resistencia al resto de los antimicrobianos se distribuyó del siguiente modo: eritromicina, 24 (31 %); clindamicina, 22 (29 %); gentamicina, 23 (30 %); ciprofloxacina, 13 (17 %); trimetoprima-sulfametoxazol, 3 (4 %); cloranfenicol, 2 (3 %); rifampicina, 2 (3 %); y minociclina, 0. Se hallaron 16 fenotipos, el más frecuente fue el resistente a la oxacilina, con 53 % (41 aislamientos). La frecuencia de este fenotipo aumentó de 31 % a 65 %. En virtud de los resultados de este análisis, se cambió el tratamiento empírico de las infecciones y se implementaron medidas de prevención entre los contactos.

Palabras clave: *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina, adultos, adquirido en la comunidad, incidencia, series de tiempo

ABSTRACT

Incidence and seasonal distribution of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in adult outpatients at a clinic in Buenos Aires province: period 2006 to 2011. In the last decade there was a significant growth of community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (CA-MRSA). We herein describe the annual incidence, seasonal distribution, antimicrobial resistance and phenotypes of MRSA in adult outpatients. From January 2006 to December 2011, 173 strains of *S. aureus* were studied, 77 (45 %) of which were MRSA. The annual incidence per 100 processed materials increased from 0.13 in 2006 to 0.62 in 2011 due to the oxacillin-resistant phenotype, showing peaks in spring-summer until December 2008 and subsequent peaks in autumn-winter. The antimicrobial resistance profile was: erythromycin 24 (31 %), clindamycin 22 (29 %), gentamicin 23 (30 %), ciprofloxacin 13 (17 %), trimethoprim-sulfamethoxazole 3 (4 %), chloramphenicol 2 (3 %), rifampicin 2 (3 %), and minocycline 0. Sixteen phenotypes were identified; the oxacillin-resistant phenotype being the most common, accounting for 53 % (41 isolates) and exhibiting an increase ranging from 31 % to 65 %. The empirical treatment of infections was changed and prevention measures were implemented among contacts.

Key words: methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, adult, community-acquired, incidence, time series

Staphylococcus aureus es el patógeno bacteriano humano más frecuente como agente responsable de infecciones de piel y partes blandas. También está implicado en infecciones cardiovasculares y osteoarticulares, en neumonías y en infecciones asociadas a cuerpos extraños y sepsis.

Los primeros aislamientos de *S. aureus* resistente a la meticilina (SARM) surgieron en la década de los 60, y durante los 40 años subsiguientes produjeron infecciones intrahospitalarias. A fines de los años 80, en el noroeste de Australia emergieron los primeros SARM no multirresistentes (sensibles a gentamicina), que se diseminaron velozmente a todo el oeste de ese país; una situación similar vivió Japón desde 2003, cuando se describió el primer aislamiento clínico de SARM adquirido en la comunidad (SARM-AC). A fines de la década de los 90 emergieron en EE.UU. los primeros SARM-AC. Estos aislamientos se describieron inicialmente en niños, luego se propagaron con gran rapidez a otras poblaciones que compartían un factor común: la proximidad de sus miembros (convictos, hombres que tenían sexo con hombres, atletas de deportes de contacto, poblaciones de nativos americanos). Más tarde se diseminaron fuera de las poblaciones cerradas y se propagaron en la población general. La mayoría de las infecciones son de piel y partes blandas, aunque se han descrito infecciones invasivas graves, como neumonía y fascitis necrotizante (3, 11).

Las cepas de SARM-AC se distinguen de las adquiridas en el hospital (SARM-IH) por sus características genéticas y la sensibilidad a múltiples clases de antimicrobianos. Los SARM-AC portan el gen *mecA* y tienen la capacidad de producir la leucocidina de Pantón-Valentine (LPV), una citotoxina que provoca destrucción de los leucocitos y necrosis tisular, lo que a su vez facilita la producción de abscesos. Los SARM-IH portan un gran *cassette* cromosómico *mec* (*SCCmec*) del tipo I, II o III, que confiere multirresistencia a grupos de antibióticos no β -lactámicos (macrólidos, aminoglucósidos, quinolonas). Los SARM-AC poseen los *SCCmec* de tipo IV y V, más pequeños y más fácilmente transmisibles (5), pero que confieren menos resistencia a los antibióticos no β -lactámicos. En un estudio realizado en Argentina sobre 33 pacientes atendidos en un hospital de agudos, en 39 aislamientos de SARM-AC se comprobó la presencia de los genes *mecA* con el *cassette* cromosómico *SCCmec* de tipo IV, que codifica la LPV y la γ -hemolisina (9).

Las infecciones por SARM-AC han aumentado en Argentina en la última década, tanto en poblaciones pediátricas como en adultos. En un hospital pediátrico se estimó que la tasa de bacteriemias por SARM-AC era de 1,08 casos por cada 1000 ingresos hospitalarios (7); en otro hospital se encontró que el 14 % de las bacteriemias de la comunidad en adultos

eran por SARM-AC (1). Varios trabajos realizados en la Argentina y en otros países documentan el aumento de la incidencia de SARM-AC a través del tiempo y la distribución estacional de estos agentes infecciosos, con predominio en los meses cálidos del año (2, 5, 6, 8). Diversos informes sugieren que SARM-AC podría estar reemplazando a las cepas de SARM-IH, con consecuencias potencialmente catastróficas para la salud (12). Dada la rápida diseminación y la virulencia de estos microorganismos, se necesitan estrategias orientadas a controlar su diseminación en la población y a realizar un tratamiento antimicrobiano adecuado y precoz, para mejorar la evolución de las infecciones (5, 10).

El objetivo de este trabajo fue describir la evolución a lo largo de 6 años (2006 -2011) de la incidencia de SARM por 100 materiales procesados y caracterizar los fenotipos de resistencia a los antimicrobianos hallados en una población de pacientes adultos, evaluados en forma ambulatoria.

El estudio se realizó en el Servicio de Infectología y Microbiología Clínica de la Clínica Privada Independencia (Munro, Partido de Vicente López, Provincia de Buenos Aires). Este es un centro privado de 202 camas de internación y servicio de consultorios externos para pacientes adultos y pediátricos. Los datos de edad, sexo, fecha de ingreso de la muestra al laboratorio, tipo de muestra, origen de la muestra (paciente ambulatorio o internado), microorganismo aislado y resultado del antibiograma (si correspondía) habían sido recolectados por la auxiliar del laboratorio de Microbiología Clínica en forma prospectiva y sistemática, y luego registrados en una base de datos institucional, a medida que las muestras ingresaban para el procesamiento bacteriológico. Este estudio se basa en la revisión retrospectiva de la cohorte almacenada desde enero de 2006 hasta diciembre de 2011, por lo que constituye un estudio observacional, descriptivo, de series de tiempo.

Se seleccionaron todos los cultivos positivos para *S. aureus* de acuerdo con los métodos microbiológicos de referencia (*gold standard*) obtenidos en forma consecutiva de pacientes adultos ambulatorios en el laboratorio de Microbiología. Se excluyeron los cultivos positivos para gérmenes diferentes de *S. aureus*. La sensibilidad a los antibióticos se determinó por el método de difusión con discos (técnica de Kirby-Bauer), según las recomendaciones de los sucesivos CLSI. Se ensayaron los antibióticos oxacilina (OXA), eritromicina (ERI), clindamicina (CLI), gentamicina (GEN), ciprofloxacina (CIP), rifampicina (RIF), cloranfenicol (CLO), trimetoprima-sulfametoxazol (TMS) y minociclina (MIN). Para calcular la incidencia por 100 materiales procesados (MP) se utilizó como denominador el número total de cultivos realizados en pacientes adultos en forma ambulatoria.

La población global de pacientes fue dividida en dos grupos: los portadores de *S. aureus* sensible a la metilina (SASM) y los portadores de SARM. Ambos grupos fueron comparados por las variables edad, sexo y tipo de muestra de la cual provenía el aislamiento, dividida esta última variable, a su vez, en muestras provenientes de "posibles infecciones" (lo que incluyó a todas las muestras, excepto a los hisopados de narinas y fauces) y muestras provenientes de "colonizaciones" (todos los hisopados nasales y de fauces). El objetivo de este análisis fue determinar la distribución de variables potencialmente confundidoras o modificadoras de efecto. Finalmente, los hisopados nasales/fauces fueron excluidos de dicha comparación, ya que en ellos solo se investigó SARM, pero estos fueron incluidos en los análisis posteriores, dado que nuestro objetivo fue describir la incidencia global de SARM tanto en materiales provenientes de colonizaciones como de infecciones.

Para determinar la distribución estacional de los aislamientos, los datos se ordenaron según las estaciones climáticas (semestres), los números absolutos de SARM y sus fenotipos de resistencia. Para construir las curvas de series de tiempo, colocamos en el numerador el número absoluto de SARM x 100 y en el denominador el total de materiales procesados por estación climática. Para

el análisis, se utilizaron gráficos de control por atributo (p-chart) y se calculó un error tipo alfa de 5 %. Se utilizó un gráfico de barras apiladas para observar la evolución estacional de los fenotipos de SARM. El análisis estadístico se realizó para las variables continuas a través de la media y el desvío estándar; los datos se compararon utilizando el t-test para las distribuciones normales o el test de Wilcoxon para las distribuciones no normales. Para las variables categóricas, los datos se analizaron a través de proporciones y se compararon utilizando el test de chi cuadrado. El ordenamiento de los datos se realizó con *software* Microsoft Excel y para su análisis estadístico se utilizó SPC Macros (version 1.11.1 Copyright 2002 Intermountain Health Care), Stacalc y Epi Info 6.0.

Desde enero de 2006 hasta diciembre de 2011 se cultivaron 28 284 muestras de pacientes adultos ambulatorios, de las cuales 173 (0,61 %) fueron positivas para *S. aureus* y 77 (0,27 %) para SARM. En la Tabla 1 se detallan las características de los pacientes. La edad promedio de los pacientes de donde se aisló SARM fue 5,12 años menor que la del grupo de donde se aisló SASM. Hubo más chances de aislar SASM en el urocultivo (*odds ratio*: 5,48; IC 95 %: 2,13 - 14,68), lo que constituyó un dato estadísticamente significativo.

Tabla 1. Características de los pacientes ambulatorios con aislamientos de *Staphylococcus aureus* en el período 2006 - 2011

| Variables | Total | SASM | SARM | Valor de p |
|--------------------------------------|-----------------|----------------------------------|--------------------------------|----------------|
| N.º de aislamientos (%) (IC 95 %) | 173 | 96 (55) (47,8-63,9) | 77(45) (36,9-52,2) | NS |
| Edad media (±DS) (IC 95 %) | 39,08 (± 14,01) | 44,67 (± 13,67) (42,81-46,53) | 39,55(±15,17) (37,02-42,08) | < 0,05 |
| Sexo femenino (%) (IC 95 %) | 95 (55) | 47(49) (38,6-59,4) | 48 (62) (50,6-73,1) | NS |
| Tipo de muestra (%) (IC 95 %) | | | | |
| | | Posibles infecciones | | |
| Orina | 41 (24) | 34 (35) (25,9-45,8) | 7 (9) (3,7-17,8) | < 0,05 |
| PB/Ab/Hi/Sec/ ⁽¹⁾ | 27 (16) | 12 (13) (6,6-20,8) | 15 (19) (11,3-30,9) | NS |
| Otros materiales ⁽²⁾ | 74 (43) | 44 (46) (35,6-56,3) | 30 (39) (28-50,8) | NS |
| | | Colonizaciones | | |
| Hisop. nasal / fauces | 31 (18) | 6 (6) ⁽³⁾ | 25 (32) | No corresponde |

⁽¹⁾ Incluye cultivos de partes blandas por punción e hisopados, abscesos y secreciones de heridas;

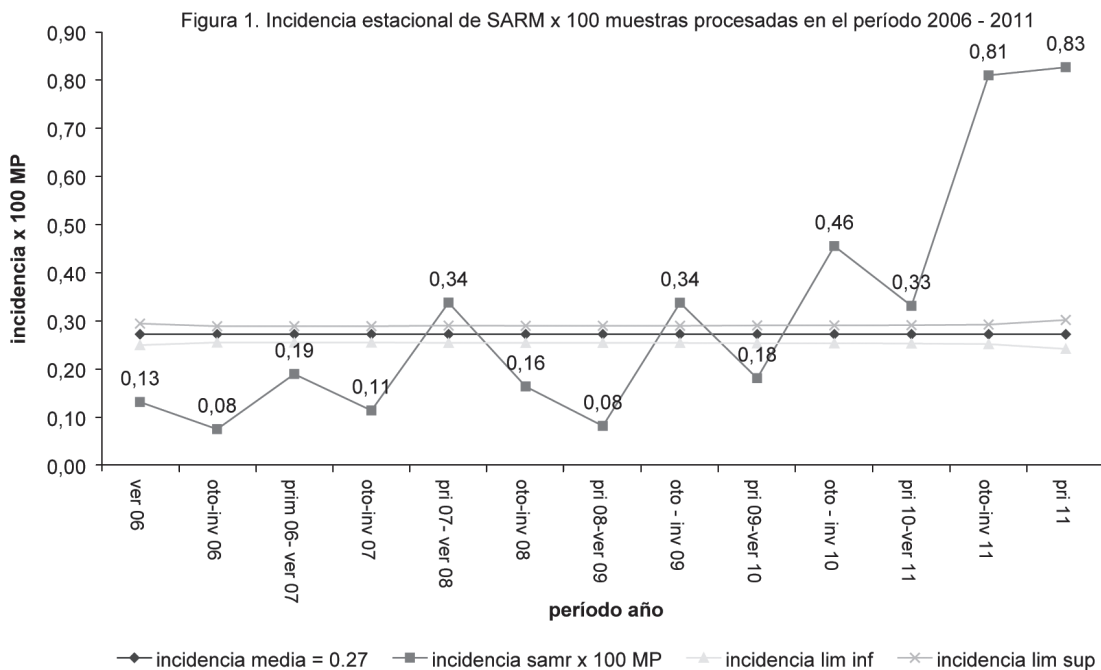
⁽²⁾ Hemocultivos, 6; flujo vaginal, 5; punción articular, 3; lavado broncoalveolar, 2; uñas, 2; esperma, 2; fistula, 1; otros, 52; ⁽³⁾ se informaron los aislamientos por solicitud del médico tratante.

La frecuencia de SARM / *S. aureus* en el total del período estudiado fue de 45 % (77/173); su distribución anual fue la siguiente: 2006 = 25 % (7/28), 2007 = 27 % (8/30), 2008 = 40 % (10/25), 2009 = 30 % (10/33), 2010 = 61 % (19/31), 2011 = 88 % (23/26). Estos datos muestran un incremento mayor del triple. En 2011 se registraron casi dos aislamientos de SARM por mes. La frecuencia del fenotipo resistente a la OXA en el período 2006-2008 fue de 10 % (8/83; IC 95 %: 4,3 % - 18,1 %), lo que representa 1/3 del total de aislamientos SARM, mientras que en el período 2009 - 2011 fue de 37 % (33/90; IC 95 %: 26,8 % - 47,5 %), es decir, 2/3 del total de aislamientos SARM. Esto demuestra que el incremento a partir de 2009 fue a expensas del fenotipo resistente a OXA. Este comportamiento es similar al comunicado en otros trabajos (5).

En la Figura 1 se observan las variaciones estacionales de la incidencia de SARM por 100 MP, tomando como valor de referencia el valor de la media, de 0,27. La incidencia anual de aislamientos de SARM / *S. aureus* por 100 MP fue en 2006 de 0,13/0,52; en 2007 de 0,15/0,57; en 2008 de 0,21/0,52; en 2009 de 0,21/0,71; en 2010 de 0,43/0,70; y en 2011 de 0,62/0,70. La incidencia ascendente de SARM comparada con la incidencia relativamente estable de *S. aureus* nos indica que hay un aumento en la carga de colonización y/o infección por SARM a través del tiempo en la población estudiada. Desde 2010, la incidencia está por encima de la media y sus límites de confianza al 95 %, por lo que el aumento registrado debe considerarse estadísticamente significativo ($p < 0,05$).

La distribución estacional de SARM-AC fue analizada en varias investigaciones y se halló que SARM predomina en los meses de verano y otoño (6, 8). Antes de la primavera de 2008 y el verano de 2009, los aislamientos de SARM tenían picos de incidencia en primavera-verano y valles en otoño-invierno, tal como fue descrito en un estudio multicéntrico realizado entre 2006 y 2007 en una población pediátrica de Argentina (8). Es de destacar que aun cuando en el período octubre 2007-marzo 2008 la incidencia fue de 0,34 (lo que supera los límites históricos), en el período invernal siguiente esta disminuyó a 0,16, lo que la ubica por debajo de la media. A partir de 2009 se produjo un cambio en la distribución estacional, con picos de incidencia en otoño-invierno. Una explicación razonable sería que estamos viviendo un aumento global de colonizaciones e infecciones por SARM-AC, donde las incidencias no dependen de las estaciones climáticas, sino de la migración de pacientes colonizados de un hemisferio al otro. Cuando es verano en el hemisferio norte es invierno en el hemisferio sur, por lo que podrían aumentar las migraciones de verano por vacaciones, debido al traslado de los pacientes y los microorganismos de un país a otro. Podríamos decir que la distribución de nuestros aislamientos a partir del año 2009 coincide en el tiempo, pero no en la estación climática, con lo que refieren las publicaciones de los Estados Unidos.

Los patrones de resistencia a los antibióticos diferentes de la OXA en las 77 cepas de SARM



y el tratamiento de las infecciones por SARM-AC en la población ambulatoria:

- información a todos los médicos de nuestra institución sobre los hallazgos de este estudio;
- cambio de tratamiento empírico inicial ante la sospecha de infección estafilocócica de la comunidad. Tratamiento ambulatorio: TMS como primera elección, CIP como segunda elección. Pacientes que requieren internación: VAN, hasta ser evaluado por el Servicio de Infectología;
- cultivo de las lesiones y detección de los portadores por cultivo de hisopado nasal;
- descontaminación nasal de los portadores en forma simultánea al tratamiento antimicrobiano, tras la detección de resistencia a la mupirocina;
- baño diario con clorhexidina jabonosa para el paciente y sus convivientes durante 5 - 7 días.

Agradecimientos: a la Dra. Sonia Arduino por su colaboración en la redacción del manuscrito.

BIBLIOGRAFÍA

1. Artico MJ, Rocchi M, Gasparotto A, Ocaña Carrizo V, Navarro M, Mollo V, Aviles N, Romer V Carrillo S, Monterisi A. Bacteriemias de origen comunitario en pacientes adultos que acuden al servicio de urgencias de un hospital universitario. *Rev Argent Microbiol* 2012; 44: 10-5.
2. Casado-Verrier B, Gómez-Fernández C, Paño-Pardo JR, Gómez-Gil R, Mingorance-Cruz J, Moreno-Alonso de Celada R, Herranz-Pinto P. Prevalencia de infecciones de piel y tejidos blandos producidas por *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina comunitario en Madrid. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2012; 30: 300-6.
3. David MZ, Daum RS. Community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: epidemiology and clinical consequences of an emerging epidemic. *Clin Microbiol Rev* 2010; 23: 616-87.
4. Kaplan SL. Treatment of community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections. *Pediatr Infect Dis J* 2005; 24: 457-8.
5. Klein E, Smith DL, Laxminarayan R. Community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in outpatients, United States, 1999-2006. *Emerg Infect Dis* 2009; 15: 1925-30.
6. Mermel LA, Machan JT, Parenteau S. Seasonality of MRSA infections. *PLoS ONE* 2011; 10.1371/journal.pone.0017925. [On Line: <http://www.plosone.org>]
7. Paganini HR, Della Latta MP, Soto A, Casimir L, Mónaco A, Verdaguer V, Berberian G, Rosanova A, González F, Sarkis C. Bacteriemias por *Staphylococcus aureus* adquiridas en la comunidad: 17 años de experiencia en niños de la Argentina. *Arch Argent Pediatr* 2010; 108: 311-7.
8. Paganini H, Della Latta MP, Muller Opet B, Ezcurra G, Uranga M, Aguirre C, Ensínck G, Kamiya de Macarrein M, Miranda M, Ciriaci C, Hernández C, Casimir L, Rial M, Schenonne N, Rouchi E, Rodríguez MC, Aprile F, De Ricco C, Garcia Saito V, Vrátnica C, Pons L, Ernst A, Morinigo S, Toffoli M, Bosque C, Monzani V, Mónaco A, Pinheiro JL, López MP, Maninno L, Sarkis C. Estudio multicéntrico sobre las infecciones pediátricas por *Staphylococcus aureus* meticilino-resistente provenientes de la comunidad en la Argentina. *Arch Argent Pediatr* 2008; 106: 397-403.
9. Palombarani S, Gardella N, Tuduri A, Figueroa S, Sly G, Corazza R, Gutkind G, Almuzara M, Mollerach M. Infecciones adquiridas en la comunidad por *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina en un hospital de agudos. *Rev Argent Microbiol* 2007; 39: 151-5.
10. Paul M, Kariv G, Goldberg E, Raskin M, Shaked H, Hazzan R, Samra Z, Paghis D, Bishara J, Leibovici L. Importance of appropriate empirical antibiotic therapy for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteraemia. *J Antimicrob Chemother* 2010; 65: 2568-665.
11. Rehm SJ. *Staphylococcus aureus*: the new adventures of a legendary pathogen. *Cleve Clin J Med* 2008; 75: 177-92.
12. Song JH, Hsueh PR, Chung DR, Ko KS, Kang CI, Peck KR, Yeom JS, Kim SW, Chang HH, Kim Ys, Jung SI, Son JS, So TM, Lalitha MK, Yang Y, Huang SG, Wang H, Lu Q, Carlos CC, Perera JA, Chiu CH, Liu JW, Chongthaleong A, Thamlikitkul V, Van PH on behalf of the ANSORP Study Group. Spread of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* between the community and the hospitals in Asian countries: an ANSORP study. *J Antimicrob Chemoter* 2011; 66: 1061-9.