

Staphylococcus aureus meticilino resistente (SAMR) adquirido en la comunidad

Community-acquired methicillin-resistant staphylococcus aureus (MRSA)

Rita Leitner¹, Carlos Körte², Dora Edo³, Eugenia Braga³, Carlos Crespi³, Cristina Freuler⁴, Margarita Larralde⁵

Resumen

Introducción. La aparición, desde 1980, de las cepas de *Staphylococcus aureus* meticilino resistente asociadas a la comunidad, que están genéticamente no relacionadas con el *S. aureus* intrahospitalario, condicionó la reconsideración del mejor tratamiento a seguir.

Estas cepas asociadas a la comunidad son altamente virulentas, y causan infecciones de piel, tejidos blandos y neumonía necrosante en adultos y niños sanos.

Casos clínicos. Presentamos 3 casos de estafilococias adquiridas en la comunidad; el primero de ellos fue visto en noviembre de 2005.

Resultados. Todos los casos mejoraron.

Discusión. El triángulo de tratamiento para las infecciones estafilocócicas no es equilátero pero está lateralizado a favor del drenaje quirúrgico como intervención primordial.

Como la resistencia antibiótica continúa creciendo, la tendencia para tratar infecciones usando como antibióticos cefalosporinas de primera generación, penicilinas y macrólidos está decreciendo. El conocimiento de las tendencias locales en el desarrollo de la resistencia es importante a la hora de tomar decisiones sobre la terapia empírica. El patrón de la resistencia antibiótica debería ser determinado siempre que sea posible, para permitir al médico rápidamente juzgar el riesgo y el beneficio de un antibiótico alternativo, que podría necesitarse para una terapia definitiva.

Las cepas SAMR adquiridas en la comunidad son susceptibles a la trimetoprima-sulfametoxazol, minociclina o doxicilina, con tratamientos de entre 10 y 21 días de duración en los casos no complicados. Si bien frecuentes comunicaciones indican que las quinolonas son activas contra el *S. aureus* comunitario, la resistencia contra este microorganismo es común. El uso de mupirocina tópica es frecuente, y debería ser limitado a cursos cortos, en casos confirmados de *S. aureus*, porque el uso crónico de mupirocina está asociado a un significativo aumento de la resistencia (Dermatol Argent 2008;14(5):367-371).

Palabras clave: estafilococo meticilino resistente comunitario, trimetoprima-sulfametoxazol.

Abstract

Introduction: the emergence (since the 80's) of new community-associated MRSA strains that are genetically unrelated to earlier nosocomial-associated MRSA (since the 60's) have resulted in a reassessment of how to best treat these infections.

The new community-associated MRSA strains are highly virulent, causing skin and soft tissue infections and necrotizing pneumonia in otherwise healthy adults and children.

Clinical cases: we present 3 cases of community acquired Staphylococcus aureus. The first one was seen in November 2005.

Results: all our patients progressed to cure.

Discussion: the choice of treatments for staphylococcal infections is shaped like a triangle, weighted in favour of surgical drainage, being this the treatment of choice since pre-antibiotic days, a concept well known to clinicians.

As antibiotic resistance in staphylococci increases, the ability to treat infections with first-generation cephalosporins, penicillins, and macrolides decreases. Knowledge of the trends in local resistance is important in order to make decisions on empiric antibiotic therapy. The antibiotic resistance pattern should be assessed whenever possible, thus allowing the practitioner to properly judge the risks and benefits of alternative antibiotics, should they be required for definitive therapy.

MRSA community-acquired strains are often susceptible to trimethoprim-sulfamethoxazole, minocycline, or doxycycline, with durations of therapy from at least 10 to 21 days in uncomplicated cases. Although quinolones are often reported to be active in vitro against community-acquired MRSA, rapid development of *S. aureus* resistance to quinolones is common. The use of topical mupirocin should be limited to short courses, preferably in confirmed cases of *S. aureus* infections, because chronic mupirocin application has been associated with a significant increase in resistant *S. aureus* (Dermatol Argent 2008;14(5):367-371).

Key words: methicillin resistant Staphylococcus aureus, trimethoprim-sulfamethoxazole.

Fecha de recepción: 2/5/08 | **Fecha de aprobación:** 5/6/08

1. Médica asistente al Servicio de Dermatología del Hospital Alemán. Docente adscripta UBA. Ex residente de la 1era Cátedra de Dermatología del Hospital Ramos Mejía
 2. Ex jefe de Servicio
 3. Médico asistente
 4. Jefe del Servicio de Infectología del Hospital Alemán.
 5. Jefe del Servicio de Dermatología del Hospital Alemán.
- Servicio de Dermatología del Hospital Alemán

Correspondencia

Dra. Rita Leitner: San Martín 751 3° C 2da torre, Vicente López - (1638) Vicente López - Pcia. Bs. As. - Rep. Argentina | leitnerrita@yahoo.com.ar

Introducción

En las últimas décadas, las infecciones causadas por *Staphylococcus aureus* adquirido en la comunidad están en aumento.¹ Esto estaría relacionado con la declinación en el desarrollo de nuevos antibióticos (ATB) y con la aparición de cepas resistentes.

Estas nuevas cepas asociadas a la comunidad son altamente virulentas, y causan infecciones de la piel y tejidos blandos además de neumonías necrosantes en adultos y niños sanos.²

Inicialmente, *S. aureus* era muy sensible a la penicilina, pero cepas resistentes comenzaron a aparecer por la adquisición de la penicilinas bacteriana. En 1960 se desarrollaron los primeros antibióticos betalactámicos resistentes a la penicilinas, pero pronto se describieron las primeras cepas resistentes (R).³ Históricamente, las infecciones por cepas de estafilococo metilino resistente estaban asociadas al cuidado de la salud, y a la bacteria productora de estas infecciones se la denominaba estafilococo intrahospitalario. Las primeras comunicaciones de los estafilococos intrahospitalarios datan de 1960.⁴ En los años 1980 se comunicaron las primeras cepas adquiridas en la comunidad resistentes a las penicilinas semisintéticas. El estafilococo adquirido en la comunidad presenta similitudes y diferencias con el intrahospitalario.⁴

Casos clínicos

Caso 1

Presentamos nuestro primer caso de estafilococo metilino resistente adquirido en la comunidad aislado en un adulto:

Se trata de una paciente de 46 años de sexo femenino, afebril, que consulta por presentar una placa eritematosa, caliente, del dorso de la mano derecha (**Foto 1**), sumamente dolorosa, de varios días de evolución. La paciente había sufrido una herida punzante cuando trabajaba en su jardín. Se toma muestra para bacteriológico y se comienza tratamiento con cefalexina.

A las 48 horas se constata empeoramiento del cuadro, en el estudio bacteriológico se observa resistencia a cefalotina, oxacilina y ampicilina-sulbactam. Sensibilidad al resto de los antibióticos: gentamicina, trimetoprima-sulfametoxazol, amikacina, eritromicina, ciprofloxacina, rifampicina. Recibió eritromicina en dosis habituales: 500 mg cada 8 horas, durante 10 días, con buena respuesta. Se drenó en dos oportunidades.



Foto 1. Placa roja de dorso de mano. La pequeña lesión con su sintomatología dolorosa fue atribuida por el paciente a una picadura de araña.

Caso 2

Paciente de 18 años, que consulta con dolor e inflamación en la zona maxilar superior izquierda. Ella tenía antecedentes de múltiples forúnculos en su cuerpo: en antebrazo y muslos; había recibido múltiples ciclos de cefalosporinas de primera generación. Se cultivó SAMR comunitario y se indicó eritromicina 500 mg cada 8 horas, durante 10 días.

Caso 3

Paciente de 36 años, que consulta por presentar numerosos forúnculos dolorosos en la cara posterior de sus muslos. Había recibido varios tratamientos con cefalexina. Se cultivó: SAMR resistente a cefalexina, eritromicina y clindamicina. Se trató con: TMP-SMX, 160 de trimetoprima y 800 de sulfametoxazol, 2 comprimidos cada 12 horas, durante 10 días.

Comentarios

El *S. aureus* responsable de infecciones en niños habitualmente se clasifica en: hospitalario y adquirido en la comunidad, según epidemiología y bases moleculares.⁵

Recientemente se identificó la secuencia genómica de la cepa de *S. aureus* meti R (metilino resistente) comunitaria más común de EE.UU.: USA300. Este descubrimiento sugiere que ha adquirido una nueva arma genética: un elemento móvil para el catabolismo de la arginina (ACME) por transmisión horizontal. *Éste le confiere una ventaja en el crecimiento y sobrevive sobre las cepas metilino sensibles.*² La prevalencia alta del ACME en las cepas de *Staphylococcus epidermidis*, bien adaptadas para la colonización de la piel, sugieren que el USA300 puede haber adquirido el ACME del *S. epidermidis*.²

Las cepas de *S. aureus* metilino resistente comunitario portan los genes que codifican una toxina leucocidina, Pantón-valentine, que

destruye los glóbulos blancos y produce necrosis, infecciones de piel y neumonía necrosante.⁴

El mecanismo de resistencia a las betalactamasas es la presencia de una nueva transpeptidasa. La función de la transpeptidasa es la de impedir la unión de los antibióticos betalactámicos a la pared de la bacteria.⁵

Los *S. aureus* hospitalarios presentan un gen cassette de gran tamaño: pueden ser I; II; o III. Estos codifican la resistencia a clindamicina, macrólidos y aminoglucósidos.⁵

El *S. aureus* comunitario presenta un gen cassette más pequeño, que codifica la resistencia a los ATB betalactámicos. Por ser más pequeño puede ser contenido en un fago y rápidamente ser adquirido por cualquier estafilococo.⁴ Es el gen cassette tipo IV.² La función de la nueva transpeptidasa, también conocida como *penicillin binding protein* (PBPs), es la unión de los peptidoglicanos en la formación de la pared: altera el sitio de unión de los antibióticos betalactámicos. El gen que codifica la PBP2a, *mecA*, es contenido por un gen cassette móvil: el SCCmec I, II o III, que codifica la resistencia para clindamicina, macrólidos y aminoglucósidos en los *meti-R* hospitalarios. En el *meti-R* comunitario, el gen cassette es mucho más pequeño, es el SCC tipo IV que codifica solamente la resistencia por medio de betalactamasas.⁶

Las características de las infecciones por *S. aureus meti-R* incluyeron: el antecedente de haber tomado antibióticos en el mes previo, la presencia de un absceso, o una lesión que era atribuida a una picadura de araña, historia de infección por *S. aureus* meticilino-sensible o historia reciente de contacto cercano con una persona que presentaba infección de la piel.⁷ Comparadas con infecciones por otras bacterias, los pacientes con *S. aureus meti-R* comunitario comunican una picadura de araña, quizás por la producción de lesiones intensamente dolorosas.⁶

Además de haber recibido antibioticoterapia previa, puede existir el antecedente de hospitalización en el año previo; ambos hechos son considerados factores de riesgo.⁸

Se presenta en *poblaciones definidas*: niños, prisioneros, nativos de Alaska, nativos americanos, isleños del Pacífico, atletas, militares, drogadictos endovenosos⁴ y en hombres que tienen sexo con hombres.⁹ En el posparto, también en los neonatos.

Con respecto a *los pacientes HIV positivos, tienen baja prevalencia, ya que reciben trimetoprima-sulfametoxazol*, que es el medicamento de *primera elección para el tratamiento* del estafilococo meticilino resistente comunitario.⁸

Pese a que la mayoría de las infecciones por SAMR comunitario están limitadas a la piel y tejidos blandos, la infección puede causar la muerte. Se comunicaron 14 casos de adolescentes con infección severa por *S. aureus* comunitario que fueron internados en terapia intensiva: 2 de ellos resultaron ser SAMS, 13 tuvieron compromiso pulmonar, articular y trombosis venosas profundas, y 3 murieron.⁵

Puede producir cuadros que generalmente se deben a otras bacterias, como la *fascitis necrosante*, en general producida por estreptococo hemolítico grupo A, *Bacteroides*, *Clostridium*, *Peptostreptococcus* y *Klebsiella*. Además, puede producir el cuadro de púrpura fulminans con extensa necrosis y sepsis⁹ sobreinfecciones de dermatitis atópica,⁵ escabiosis,¹⁰ artritis, osteomielitis y trombosis venosa profunda.⁵ Está asociado a sepsis estafilocócica en adolescentes, infecciones musculoesqueléticas en niños, sobre todo las cepas que portan la toxina Panton-valentine. Además, se asocia a neumonías y empiema.¹¹

Las infecciones por estafilococo meticilino resistente son un problema emergente global.¹¹

Se presentan como abscesos, con o sin celulitis circundante en personas sanas participantes de actividades atléticas: levantadores de pesas, fútbol, rugby, voleibol y boxeo. Los factores de riesgo de los atletas son: contacto piel con piel, competir infectado, higiene defectuosa, compartir ropas o equipo.¹² La portación nasal de *S. aureus* fue mayor en 2004 que en 2001. Como la portación precede la infección, este incremento es un "factor importante" en la emergencia del *S. aureus meti-R* comunitario.¹³

Nuestra primera paciente (Caso 1) no pertenecía a poblaciones definidas, ni presentó algún factor de riesgo para padecer el SAMR. Los Casos 2 y 3 habían recibido antibióticos en los meses previos. Los Casos 1 y 2 eran resistentes a cefalotina, oxacilina y ampi-sulbactam (betalactámicos), es decir eran meticilino resistentes. El Caso 3, además de ser meticilino resistente, presentó resistencia a eritromicina y clindamicina.

Se comunicaron casos de sinusitis maxilar, endocarditis a partir de un piercing de la lengua y osteomielitis maxilar.³ El *S. aureus* es un coco grampositivo, coagulasa positivo, y es un comensal normal de la cavidad oral. Las infecciones comunes maxilofaciales que produce el *S. aureus* son: queilitis angular y parotiditis.³

Las infecciones por estafilococo meticilino-resistente aumentaron desde el año 2000 al año 2003 en pacientes pediátricos en Houston. Están asociadas a enfermedad más grave que las estafilococias meticilino-sensibles. Pueden asociarse a empiema y neumonía necrosante. Las cepas que portan la toxina Panton-valentine están asociadas con severa sepsis estafilocócica en adolescentes e infecciones musculoesqueléticas en niños.¹¹ En Uruguay se han informado 7 muertes.¹⁰ Las cepas de SAMR comunitario no permanecieron aisladas en la comunidad; como era de esperar, han migrado y producido infecciones nosocomiales asociadas a prótesis articulares, en parturientas y en neonatos.¹⁴

El 100% de las cepas aisladas fueron susceptibles a trimetoprima-sulfametoxazol, a clindamicina el 95%, a tetraciclina el 92% y a fluoroquinolonas el 60%.²

La daptomicina es un lipopéptido cíclico que actúa en la membrana citoplasmática bacteriana y es bactericida *in vitro* contra grampositivos, incluido el *S. aureus*.²

Tratamiento

El tratamiento de elección es la *trimetoprima-sulfametoxazol*. En los alérgicos, clindamicina, cápsulas de 300 mg cada 6-8 horas y rifampicina 300 mg / trimetoprima 80 mg cada 12 horas.

La FDA ha aprobado para las infecciones de piel no complicadas las fluoroquinolonas moxifloxacina y gatifloxacina, por su cómoda posología de una vez por día, y buena tolerancia.¹⁶

Se deben realizar cultivos para obtener la susceptibilidad si la infección por *S. aureus* es moderada o severa. La elección empírica de la terapia, antes de los cultivos, depende de las resistencias locales, de la zona geográfica, de la localización y la severidad de la infección. Para zonas donde la resistencia al estafilococo es mínima, el tratamiento empírico con cefalosporinas o eritromicina es todavía razonable.⁶ En las áreas donde SAMR comunitario ocurre a niveles de 10% del total o mayores, clindamicina (oral o EV) o vancomicina EV debería ser usada hasta que los datos de susceptibilidad estén disponibles. Se debe tener precaución, en el tratamiento de cepas resistentes a la eritromicina, con clindamicina ya que el tratamiento puede fallar. Además de la trimetoprima-sulfametoxazol, se deben tener en cuenta las tetraciclinas para adultos y niños mayores.⁶

Las cepas de SAMR adquiridas en la comunidad son frecuentemente susceptibles a trimetoprima-sulfametoxazol, minociclina, doxiciclina con una duración del tratamiento de 10 a 21 días en los casos no complicados. Se ha registrado rápido aumento de la resistencia con las quinolonas. El uso de mupirocina tópica debe ser limitado a usos cortos, preferentemente en casos confirmados de *S. aureus*, porque el uso crónico de mupirocina ha sido asociado con un significativo incremento en la resistencia del *S. aureus*.¹⁵

El *linezolid*, una oxazolidinona, es útil para infecciones severas por SAMR y puede ser administrado vía oral, además de vía endovenosa. En algunos pacientes ha probado ser más efectivo que vancomicina. La tigeciclina, un derivado de la minociclina, muestra eficacia contra cepas resistentes a otras tetraciclinas.¹⁴

Se recomienda terapia empírica con vancomicina en aquellas infecciones severas localizadas en los miembros.⁶

Para situaciones en las cuales los cultivos demostraron *S. aureus* meticilino sensibles, la terapia debería

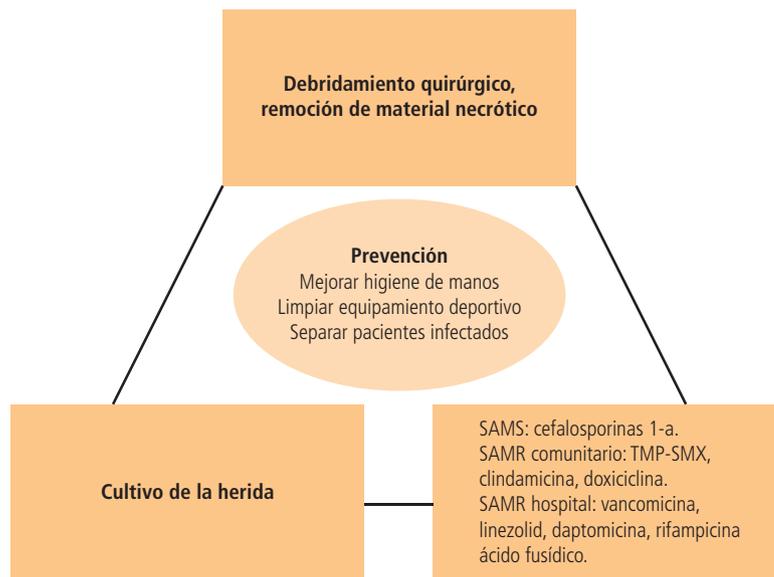


Figura 1. Tratamiento triangular. Traducido de Lindsay Grayson.²

retornar a las cefalosporinas para retardar la aparición de resistencia.⁶ Lindsay-Grayson propone el tratamiento triangular para SAMR comunitario. Un vértice corresponde al *drenaje y desbridamiento* de la herida, otro vértice corresponde al *cultivo y antibiograma* y el último vértice corresponde al *tratamiento antibiótico*: trimetoprima-sulfametoxazol, clindamicina o doxiciclina (Figura 1).²

En nuestro primer caso hubo la necesidad de drenar la lesión en dos oportunidades, ya que no mejoraba con la rapidez esperada. El forúnculo maxilar superior del Caso 2 drenaba espontáneamente en el momento de la consulta. En el Caso 3 varios forúnculos se abrieron espontáneamente, esto ayudó a la mejoría rápida que presentó.

Las lesiones de diámetro mayor de 5 cm serían predictivas estadísticamente de hospitalización; mientras que la incisión y drenaje sería efectivo en el manejo de los abscesos menores de 5 cm.¹⁴

Es importante la prevención, mantener una buena higiene, no realizar competencias deportivas si está infectado y no compartir equipos deportivos.

Conclusión

En la actualidad se debe considerar la posibilidad de estar tratando un paciente con un *S. aureus* meticilino resistente adquirido de la comunidad, por su posibilidad de desencadenar una sepsis. Si es posible, cultivar la bacteria responsable de la infección. Considerar esta posibilidad si el paciente pertenece a poblaciones definidas o si presenta factores de riesgo.

La primera elección es la trimetoprima-sulfametoxazol; en los pacientes alérgicos, considerar clindamicina, eritromicina, doxiciclina y rifampicina. Si un paciente al que se le indicó cefalexina no mejora en el lapso esperado (72 horas), considerar la posibilidad de meticilino resistencia y realizar el cambio de antibiótico.

Referencias

1. Tseng MH, Wei BH, Lin WJ, et al. Fatal sepsis and necrotizing pneumonia in a child due to community – acquired methicillin-resistant Staphylococcus aureus: case report and literature review. *Scandinav J Infect Dis* 2005;37:504-507.
2. Lindsay Grayson M. The treatment triangle for Staphylococcal infections. *N Engl J Med* 2006;335:724-727.
3. Carter TG, Dierks EJ, Bracis R, et al. Community acquired methicillin-resistant Staphylococcus aureus facial abscesses: case reports. *J Oral Maxillofac Surg* 2005;63: 1021-1025.
4. Weber TJ. Community-acquired methicillin-resistant Staphylococcus aureus. *Clin Infect Dis* 2005;41:269-272.
5. Heymann WR. Community acquired methicillin-resistant Staphylococcus aureus infection. *J Am Acad Dermatol* 2005;53:318-319.
6. Bradley JS. Newer antistaphylococcal agents. *Curr Opin Pediatr* 2005;17:71-77.
7. Moran GJ, Krishnadasan A, Gorwitz RJ, et al. Methicillin-resistant Staphylococcus aureus infections among patients in the emergency department. *N Engl J Med* 2006;335:666-674.
8. Hidron A, Kourbatova EV, Halvosa JS, et al. Risk factors for colonization with methicillin-resistant Staphylococcus aureus (MRSA) in patients admitted to an urban hospital: emergence of community associated MRSA nasal carriage. *Clin Infect Dis* 2005;41:159-166.
9. Shukla SK. Community-associated methicillin-resistant Staphylococcus aureus and its emerging virulence. *Clin Med Res* 2005;3:57-60.
10. Ma X, Galiana A, Pedreira W, et al. Community acquired methicillin resistant Staphylococcus aureus, Uruguay. *Emerg Infect Dis* 2005;11:973-976.
11. Ochoa TJ, Mohr M, Wanger A, et al. Community-associated methicillin-resistant Staphylococcus aureus in pediatric patients. *Emerg Infect Dis* 2005;11:966-968.
12. Cohen PR. Cutaneous community – acquired methicillin resistant Staphylococcus aureus infection in participants of athletic activities. *South Med J* 2005;98:596-602.
13. Creech CB, Kernodle DS, Alsentzer A, et al. Increasing rates of nasal carriage of methicillin-resistant Staphylococcus aureus in healthy children. *Pediatr Infect Dis J* 2005;24:617-621.
14. Elston DM. Methicillin-sensitive and methicillin-resistant Staphylococcus aureus: management principles and selection of antibiotic therapy. *Dermatol Clin* 2007;25:157-164.
15. Del Rosso JQ, Leyden JJ. Status report on antibiotic resistance: implications for the dermatologist. *Dermatol Clin* 2007;5:127-132.
16. Schweiger ES, Weinberg JM. Novel antibacterial agents for skin and skin structure infections. *J Am Acad Dermatol* 2004;50:331-340.



Interleuquina 17

Las células efectoras CD4+ $\alpha\beta$ se dividen en tres líneas: Th1, Th2 y Th17. Th1 se caracterizan por la producción de IL-2 e INF- γ , segregan IL-12 y son importantes en la respuesta inmune (RI) celular. Th2 producen IL-4, IL-5 e IL-13 promoviendo la respuesta humoral. Th17 se caracterizan por la producción de IL-17 (o IL-17A) e IL-17F, además de IL-6, IL-21, IL-22, factor de necrosis tumoral alfa y factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos. TH-17 aumenta la inflamación reclutando células, en especial neutrófilos. La familia de IL-17 se compone de 6 miembros (IL-17A, B, C, D, E [IL-25] y F). La IL-17 es producida por células CD4+ $\alpha\beta$, células T $\gamma\delta$, células natural killer y neutrófilos. Las células T $\gamma\delta$ son la mayor fuente de IL-17. La respuesta protectora es muy rápida en las infecciones bacterianas, pero también exacerba enfermedades autoinmunes como artritis.

Roark C, et al.

Current opinion in immunology 2008;20:353.

AW

Tratamiento con láser de lesiones pigmentadas en la práctica clínica: una serie de casos retrospectivos y una encuesta sobre la satisfacción del paciente.

Los autores realizan una revisión retrospectiva de pacientes tratados, que fueron en total 67, con 76 lesiones pigmentadas. Se usaron varios láseres, fundamentalmente YAG. El resultado final, de acuerdo al médico, fue de muy positivo en 45%, y mayormente positivo en el 30% de los casos. El criterio del paciente, después de un promedio de 21 meses postratamiento, fue excelente en 29,5%, bueno en 25% y discreto en 22,7% de los casos. Alrededor del 50% de los pacientes con las tres lesiones más comunes (nevus congénitos, otros nevus no especificados y nevo de Ota) lograron resultados buenos o excelentes a largo plazo.

Hague JS, Lanigan SW.

Clin Exp Dermatol 2008; 33: 139-141.

LJ