



## **Infecciones por Staphylococcus Aureus Meticilino Resistente Adquirido en la Comunidad: Nuestra Experiencia**

Autor: Rolla, Ignacio.

Tutores: Kilstein, Jorge; Ghelfi, Albertina.

Carrera de Posgrado de Clínica Médica.

Servicio de Clínica Médica.

Hospital Escuela Eva Perón.

# **INFECCIONES POR STAPHYLOCOCCUS AUREUS METICILINO RESISTENTE ADQUIRIDO EN LA COMUNIDAD: NUESTRA EXPERIENCIA**

## **Introducción**

El *Staphylococcus aureus* (SA) es un patógeno sumamente frecuente que provoca infecciones diversas como bacteriemia y endocarditis, infecciones de piel y partes blandas y neumonía (1). Aunque inicialmente sensible, la resistencia de SA a penicilina fue detectada poco tiempo después de su aparición, en la década de 1940. En la actualidad, la penicilina ya no es considerado un antibiótico de elección en el tratamiento de este microorganismo (2).

El *Staphylococcus aureus* meticilino resistente (SAMR) fue descrito por primera vez en 1961 en pacientes hospitalizados, poco tiempo después de la introducción de la meticilina, y los primeros brotes fueron comunicados en la década de 1960 (3,4). La resistencia a la meticilina está mediada por PBP-2a (penicillin binding protein) codificada por el gen *mecA*, el cual se encuentra en un elemento genético móvil llamado "cassette cromosómico estafilocócico" (SCC-mec). Esta PBP presenta baja afinidad por los betalactámicos, lo que le confiere resistencia a la meticilina y a todos los miembros de esta familia (5,6).

Más recientemente, en la década de 1990, se aislaron las primeras cepas de SAMR adquiridas en la comunidad (SAMR-ac), que hasta el momento estaban confinadas al ámbito nosocomial. El reporte inicial de casos procedentes del oeste de Australia fue seguido por comunicaciones provenientes de Nueva Zelanda, Estados Unidos y Europa (7,8,9,10). El SAMR-ac es ahora una de las principales causas de infecciones en la comunidad así como en hospitales en todo el mundo (11).

Comparándolas con las cepas asociadas a cuidados de la salud, los aislamientos de SAMR-ac tienen la capacidad de infectar a personas jóvenes previamente sanas fuera del contexto hospitalario, tienden a ser resistentes a un menor número de antibióticos y a producir diferentes toxinas, entre ellas la leucocidina Pantón-Valentine responsable de las lesiones necrotizantes (6,12,13).

Las poblaciones de mayor riesgo para adquirir infecciones por SAMR-ac son: atletas, personal militar, presos de cárceles, usuarios de drogas por vía endovenosa, personas en situación de calle y hombres que tienen sexo con hombres (5,6,12).

La piel y los tejidos blandos son los sitios predominantes de infección por SAMR-ac, pero también puede causar enfermedad invasiva severa como neumonía necrotizante, osteomielitis, artritis séptica, infección del tracto urinario, endocarditis infecciosa y sepsis (5,6).

Los primeros datos epidemiológicos en nuestro país proceden de un estudio de vigilancia de infecciones por SA realizado en la ciudad de Córdoba en 2005, que demostró una prevalencia de SAMR-ac del 16% (14).

En el año 2009, en un estudio multicéntrico realizado en 66 hospitales distribuidos en 20 provincias y Ciudad de Buenos Aires, determinó una prevalencia de SAMR-ac del 61% entre los aislamientos de SA procedentes de infecciones comunitarias (13).

En otro estudio multicéntrico realizado en nuestro país, en el que se incluyeron 311 pacientes con infecciones de piel y estructuras relacionadas provenientes de Capital Federal, provincia de Buenos Aires y ciudad de Santa Fe, se observó que en el 70 % de los casos el agente causal fue SAMR-ac. Si se consideran solo los casos causados por SA, el 88,9 % del total era meticilino resistente. Estos resultados confirmaron lo que los médicos asistenciales observaban en su práctica cotidiana, acerca del aumento en la prevalencia del SAMR-ac (15).

El presente estudio busca estudiar las características epidemiológicas, clínicas, analíticas, y microbiológicas en pacientes que desarrollaron infección por SAMR-ac en nuestro hospital, así como también factores asociados a su evolución y pronóstico.

## **OBJETIVOS**

### PRIMARIO

1- Describir las características epidemiológicas, clínicas, analíticas, imagenológicas y microbiológicas en un grupo de pacientes ingresados por infección documentada por SAMR-ac

### SECUNDARIO

1- Analizar los factores clínicos, analíticos y microbiológicos relacionados con complicaciones en infecciones provocadas por SAMR-ac.

## **MATERIALES y MÉTODOS**

### Diseño:

Estudio descriptivo y analítico, observacional; retrospectivo; en base a las historias clínicas revisadas consecutivamente, que incluyeran casos de internación por infección documentada por SAMR-ac, en el lapso comprendido entre 14/01/2014 y el 14/01/2017, en Sala de Clínica Médica del Hospital Escuela Eva Perón, Granadero Baigorria, Santa Fe, Argentina.

### Criterios de inclusión

- Pacientes mayores de 16 años.
- Pacientes cuyo motivo de internación comprendiera la presencia de cuadros infecciosos definidos, a saber: neumonía, infección urinaria, infección de piel y partes blandas, artritis, osteomielitis, meningitis, endocarditis o bien, pacientes con presencia de Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica (SIRS), aún en ausencia de foco de infección específico, pero que a juicio del equipo médico tratante requiriera antibióticos; y que a lo largo de la internación presentara documentación microbiológica de infección por SAMR-ac.

### Criterios de exclusión

- Ausencia de rescate microbiológico de SAMR-ac.
- Pacientes que presentaron infección documentada por SAMR con patrón de sensibilidad de la comunidad, pero que desarrollaron los síntomas de infección después de 48 hs del ingreso hospitalario.
- Pacientes que hayan presentado uno o más factores de riesgo para infección asociada a cuidados de la salud: presencia de un dispositivo invasivo al momento de la admisión hospitalaria (p.ej. catéter venoso central), antecedente de colonización o infección previa documentada a SAMR o historia de cirugía,

hospitalización, diálisis ó residencia en un asilo de ancianos en los 12 meses precedentes (16).

- Historias clínicas incompletas donde no figurara la sensibilidad microbiológica del germen.

### Intervenciones

Se realizó revisión de los datos incluidos en el departamento de estadística del Hospital Escuela Eva Perón.

En base a los pacientes incluidos, se realizó revisión completa de las historias clínicas de pacientes en los cuales se documentara infección por SAMR-ac en base a los criterios de inclusión mencionados.

Previamente a la realización del trabajo, se procedió a la aprobación del mismo por parte del Comité de Docencia e Investigación del Hospital Escuela Eva Perón.

### Definiciones

- **Antecedentes patológicos:** la presencia o ausencia de las siguientes comorbilidades: diabetes mellitus tipo I y II, obesidad, desnutrición, enfermedad renal crónica, insuficiencia cardíaca, cirrosis hepática, neoplasias de órgano sólido, enfermedades oncohematológicas, enfermedades autoinmunes y del tejido conectivo, tratamiento con corticoides y/o drogas inmunosupresoras, infección por VIH; se definieron tomando en consideración la documentación de las mismas en la historia clínica.
- **Factores de riesgo para colonización/infección por SAMR-ac:** antecedente de forunculosis, trauma reciente, tatuajes, práctica de deportes de contacto, hacinamiento, antibioticoterapia durante el último año, prisión, situación de calle (5,6,15).
- **Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS):** caracterizado por la presencia de 2 o más de los siguientes parámetros: temperatura corporal  $>38^{\circ}\text{C}$  o  $<36^{\circ}\text{C}$ ; frecuencia cardíaca  $>90$  latidos/minuto; frecuencia respiratoria  $>20$  respiraciones/minuto o  $\text{PaCO}_2 < 32$  mmHg y leucocitos  $>12000/\text{mm}^3$  o  $<4000/\text{mm}^3$  o  $>10\%$  de formas inmaduras (17).
- **Infecciones invasivas ó profundas:** aquellas en las cuales se aísla el SAMR-ac en un sitio normalmente estéril (18). Esta definición incluye: bacteriemia, endocarditis infecciosa, neumonía, artritis séptica, osteomielitis aguda, infecciones del sistema nervioso central y abscesos viscerales.
- **Complicaciones:** se consideraron a las mismas, como: desarrollo de nuevas embolias sépticas, derrame pleural, desarrollo de sepsis grave o shock séptico durante la internación, requerimiento de unidad de cuidados críticos para soporte vasoactivo o asistencia ventilatoria mecánica.
- **Embolias o metástasis sépticas:** se definieron como la afectación de órganos distantes al sitio inicial comprometido.

### Variables

- Demográficas: edad y sexo.
- Clínicas:
  - Hábitos: tabaquismo, etilismo y adicción a drogas por vía endovenosa.

- Antecedentes personales patológicos: diabetes mellitus tipo I y II, obesidad, desnutrición, enfermedad renal crónica, insuficiencia cardíaca, cirrosis hepática, neoplasias de órgano sólido, enfermedades oncohematológicas, enfermedades autoinmunes y del tejido conectivo, tratamiento con corticoides y/o drogas inmunosupresoras, infección por VIH.
  - Motivo de consulta.
  - Signos vitales y presencia de criterios de SIRS al ingreso.
  - Síntomas presentes y signos evaluados al examen físico de ingreso.
- Características analíticas: hemograma, glicemia, creatinina, reactantes de fase aguda (PCR, VES, lactato, procalcitonina).
  - Características imagenológicas: ecografía, tomografía y resonancia magnética.
  - Características microbiológicas: sitios de aislamiento más frecuentes, patrón de sensibilidad y resistencia del microorganismo, tratamientos empíricos instituidos y dirigidos según antibiograma.
  - Características evolutivas: días de estadía hospitalaria, duración del tratamiento antibiótico, necesidad de drenaje quirúrgico, desarrollo de complicaciones, requerimiento de cuidados críticos y muerte.

## ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se analizaron los datos utilizando SPSS para Windows (PASW Statics versión 18).

Se realizó análisis descriptivo de todas las variables incluidas en el estudio. Las variables cualitativas se expresaron como frecuencias absolutas y porcentajes, mientras que las cuantitativas se expresaron como medias y desviaciones estándar.

Las medias de 2 grupos se compararán con la Prueba de la t de Student o Prueba de la U de Mann-Whitney, según la distribución simétrica o asimétrica de la población analizada.

Para la comparación de proporciones se emplearon la prueba de la  $\chi^2$  de tendencia lineal y la prueba exacta de Fisher, dependiendo del tamaño muestral de los grupos.

La asociación entre variables cuantitativas se estudió con el coeficiente de correlación de Pearson y con el coeficiente de Spearman, según la distribución simétrica o asimétrica de la población analizada.

En todos los casos se consideraron significativas las diferencias cuyo valor de p asociado a la prueba de contraste fue  $\leq 0,05$ .

El riesgo se calculó utilizando la medida de OR con IC 95%.

## RESULTADOS

### Resultados Descriptivos

#### Datos epidemiológicos

Se incluyeron un total de 29 pacientes, 7 (24,1%) mujeres y 22 (75,9%) hombres. La edad media fue de 31,4 años  $\pm$  14,4 años (mín. 16; máx. 65).

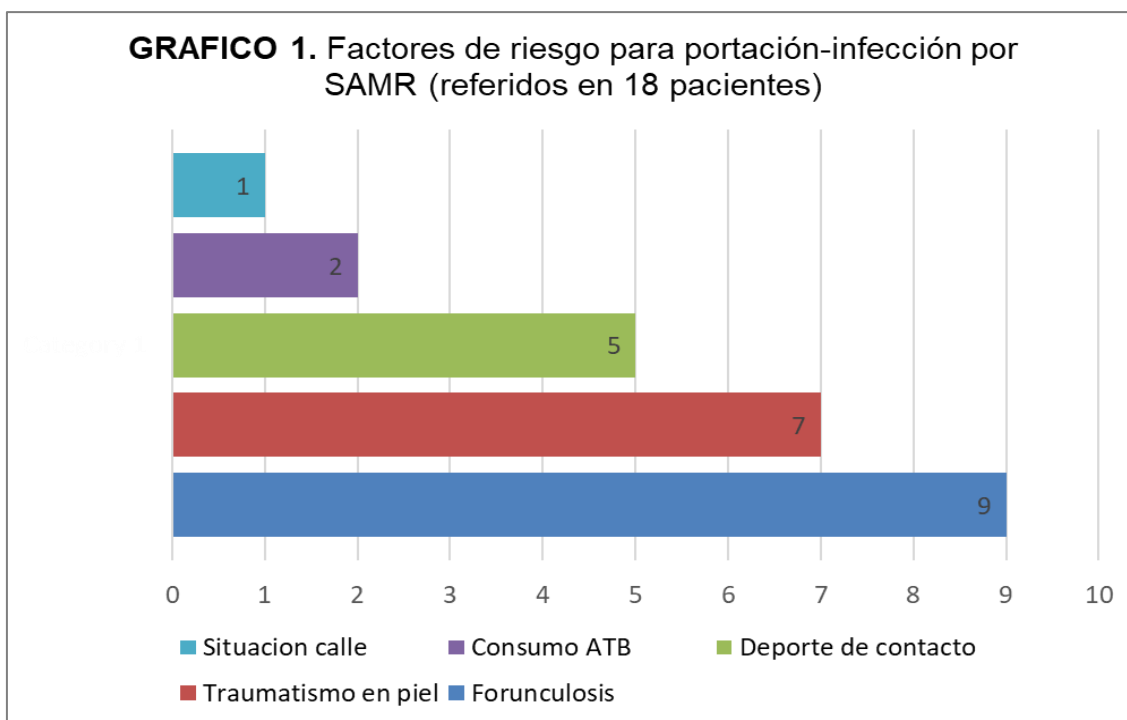
### Datos clínicos

Los motivos de consulta observados, por orden de frecuencia, fueron: tumefacción, dolor y/o edema de partes blandas en 17 pacientes (58,6%), dolor articular e impotencia funcional en 4 (13,8%), lumbalgia en 3 (10,3), tos y disnea en 3 (10,3%), cervicodorsalgia en 1 (3,4%) y fiebre en 1 (3,4%).

Los antecedentes patológicos presentados por la población fueron: diabetes mellitus 3 (10,3%), obesidad 2 (6,9%) y VIH 2 (6,9%). En la muestra no se observó ningún paciente con cirrosis, desnutrición, enfermedad renal crónica, enfermedad vascular periférica ni cáncer; como así tampoco incluyó a ningún paciente realizando tratamiento corticoide y/o inmunosupresor.

Los hábitos observados fueron: tabaquismo en 11 pacientes (37,9%), etilismo en 3 (10,3%) y consumo de drogas por vía endovenosa en 1 (3,4%).

Se detectaron factores de riesgo en 18 pacientes (62%): 9 (31%) relataron historia previa de forunculosis, 7 (24,1%) antecedente inmediato de traumatismo en piel, 5 (17,2%) realización de deportes de contacto, 2 (6,9%) consumo de antibióticos durante el año previo a la internación y 1 (3,4%) paciente se encontraba en situación de calle. **(Gráfico 1).**

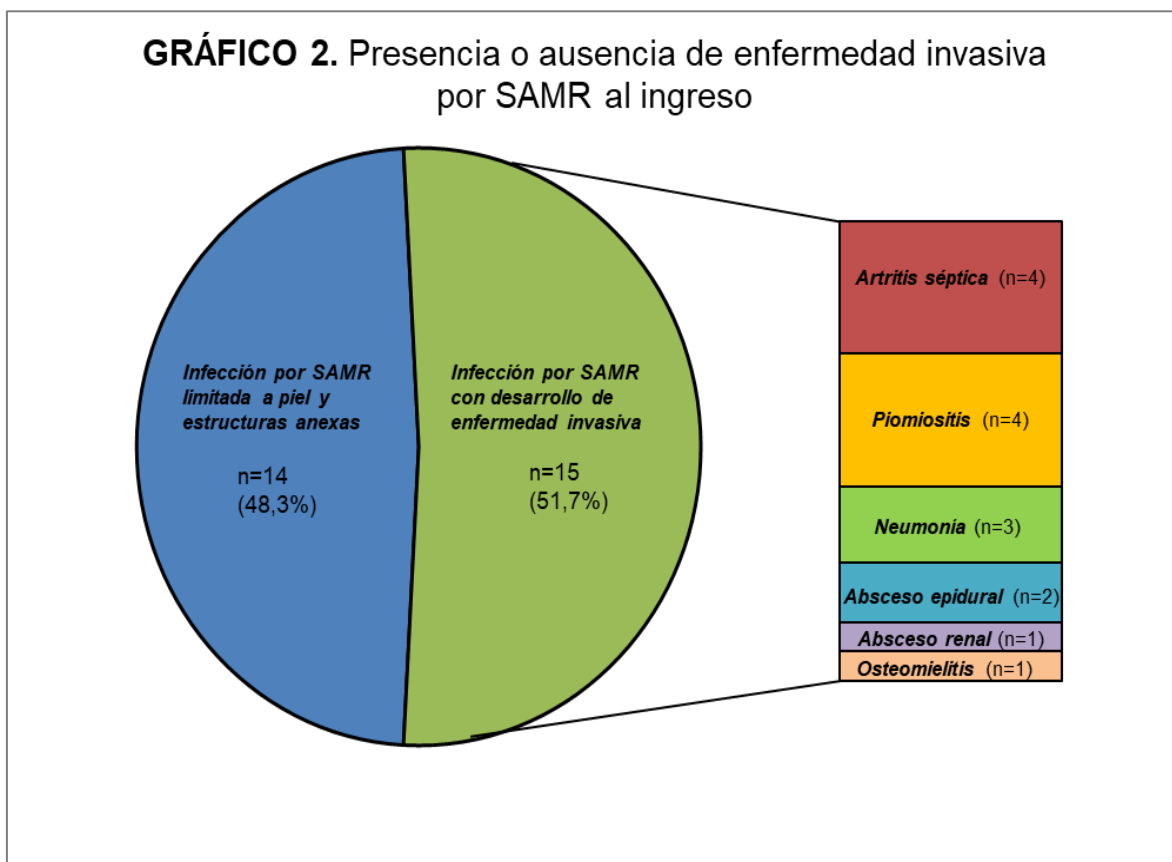


La signo-sintomatología más frecuente fue: fiebre 23 (79,3%), signos de flogosis 21 (72,4%), dolor abdominal 3 (10,3%), tos 3 (10,3%), expectoración 2 (6,9%), dolor torácico 2 (6,9%), cefalea 2 (6,9%) y dolor espinal 2 (6,9%). Cabe destacar que, del total de pacientes incluidos, 10 (34,5%) presentaron criterios de SIRS al ingreso.

En 14 pacientes (48,3%), se diagnosticaron infecciones de piel y estructuras anexas, las que se presentaron en forma de celulitis purulentas o coleccionadas y abscesos.

En 15 (51,7%), se diagnosticaron infecciones invasivas. Entre estas últimas se observaron las siguientes, en orden decreciente de frecuencia: artritis séptica 4 (13,8%), piomiositis 4 (13,8%) presentándose en 2 casos como absceso de psoas, neumonía 3 (10,3%), absceso epidural 2 (6,9%), osteomielitis 1 (3,4%) y absceso renal 1 (3,4%). **(Gráfico 2).**

Es importante destacar que en 10 pacientes (66,7%) se identificó puerta de entrada cutánea, manifestada principalmente como celulitis, abscesos y forúnculos.



#### Datos analíticos

Con respecto a las alteraciones en el hemograma, se observaron 23 pacientes (79,3%) con leucocitosis neutrofílica, con una media de glóbulos blancos (GB) de  $16.148 \pm 6.481/\text{mm}^3$  (mín. 5.200; máx. 32.300); 8 (27,6%) con anemia, con una media de hemoglobina (Hb) de  $10,8 \pm 1,2 \text{ gr/dl}$  (mín. 8,7; máx. 12,1); 5 (17,2%) con trombocitosis, con una media de plaquetas de  $345.000 \pm 154.848/\text{mm}^3$  (mín. 145.000; máx. 859.000).

Las medias observadas en los reactantes de fase aguda fueron: VES  $64 \pm 31,8 \text{ mm/1}^\circ\text{hora}$  (mín. 17; máx. 120), PCR  $17,6 \pm 11,7 \text{ mg/dl}$  (mín. 0,7; máx. 42), procalcitonina (PCT)  $2,3 \pm 2,2 \text{ ng/ml}$  (mín. 0,18; máx. 8).

Otras medias de la química incluyeron: glicemia  $117 \pm 49 \text{ mg/dl}$  (mín. 70; máx. 370), creatinina  $0,76 \pm 0,21 \text{ mg/dl}$  (mín. 0,4; máx. 4,5) y lactato  $2,1 \pm 1,1 \text{ mmol/litro}$  (mín. 1,4; máx. 3,4).

#### Características imagenológicas

La ecografía se utilizó principalmente para evaluar a los pacientes con compromiso cutáneo y muscular, evidenciándose colecciones en 14 de 16 casos estudiados (87,5%); se confirmó la existencia de derrame articular en todos aquellos que se presentaron como artritis séptica (n=4).

Se realizó tomografía axial computada en 14 pacientes (48,3%), encontrándose las siguientes alteraciones: nódulos pulmonares cavitados en 6 (42,9%), consolidaciones

pulmonares en 3 (21,4%), colecciones musculares en 3 (21,4%), colecciones en partes blandas superficiales en 2 (14,3%), 1 absceso renal (7,1%) y derrame pleural en 1 (7,1%).

La resonancia magnética nuclear se utilizó en 4 pacientes (13,8%), evidenciando la presencia de colecciones epidurales en dos de ellos y de edema óseo y colecciones musculares en otros dos casos.

### Microbiológicas

El rescate y cultivo de SAMR-ac se obtuvo con la siguiente frecuencia: cultivo de lesión 21 (72,4%), hemocultivos 9 (31%), líquido articular 4 (13,8%), punción/biopsia ósea 1 (3,4%), líquido pleural 1 (3,4%), urocultivo 1 (3,4%) y esputo 1 (3,4%). Se tomó hisopado nasal en 3 casos, resultando positivo en 1 (33,3%).

El perfil de sensibilidad del SAMR-ac fue: 29 casos (100%) sensibles a trimetoprima/sulfametoxazol (TMS) y vancomicina, 28 casos (96,6%) sensibles a ciprofloxacina, rifampicina y minociclina, y 26 casos (90%) sensibles a clindamicina. Se realizó concentración inhibitoria mínima (CIM) para vancomicina en 19 aislamientos, con valores que oscilaron entre 0,5 y 1,2 ug/ml.

Entre los esquemas antibióticos iniciados empíricamente, el que se utilizó con más frecuencia fue ciprofloxacina asociado a clindamicina en 12 pacientes (41,4%), preferentemente en contexto de infecciones de piel y estructuras anexas, seguido de combinaciones con vancomicina en 9 (31%). **Tabla 1.**

<b>Tabla 1. Esquemas antibióticos empíricos utilizados</b>		
<b>Esquemas</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
Ciprofloxacina + clindamicina	12	41,4
Vancomicina + ceftriaxona	4	13,8
Vancomicina + ciprofloxacina	3	10,3
Clindamicina	3	10,3
Vancomicina + piperacilina/tazobactam	2	6,9
Clindamicina + TMS	1	3,4
TMS + ceftriaxona	1	3,4
Cefalotina + ciprofloxacina	1	3,4
Vancomicina	1	3,4
Piperacilina/tazobactam	1	3,4

Destacamos que 14 pacientes (48,3%) ya se encontraban realizando antibioticoterapia al momento de la internación, siendo inadecuada en 12 (85,7%) basado en susceptibilidades in vitro. La mayoría recibió tratamiento con cefalosporinas de 1° generación y aminopenicilinas por infecciones en piel

En relación a la terapéutica endovenosa (EV) dirigida, la clindamicina sola o en combinación, se utilizó en 14 pacientes (48,3%). La vancomicina en monoterapia se prescribió en un total de 11 pacientes (37,9%), siendo el antimicrobiano más frecuentemente utilizado en los casos de infecciones invasivas. **Tabla 2.**



<b>Tabla 2. Esquemas antibióticos EV dirigidos según sensibilidad</b>		
<b>Esquema</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
Vancomicina	11	37,9
Clindamicina	6	20,7
Clindamicina + ciprofloxacina	4	13,8
Clindamicina + TMS	4	13,8
Vancomicina + ciprofloxacina	2	6,9
Linezolid	2	6,9

Se indicó antibioticoterapia vía oral (VO) al alta en 25 pacientes (86,2%), registrándose tratamientos combinados en 15 (60%). Los siguientes fueron los agentes más comúnmente empleados: TMS en 15 (60%), clindamicina 13 (52%) y rifampicina 6 (24%).

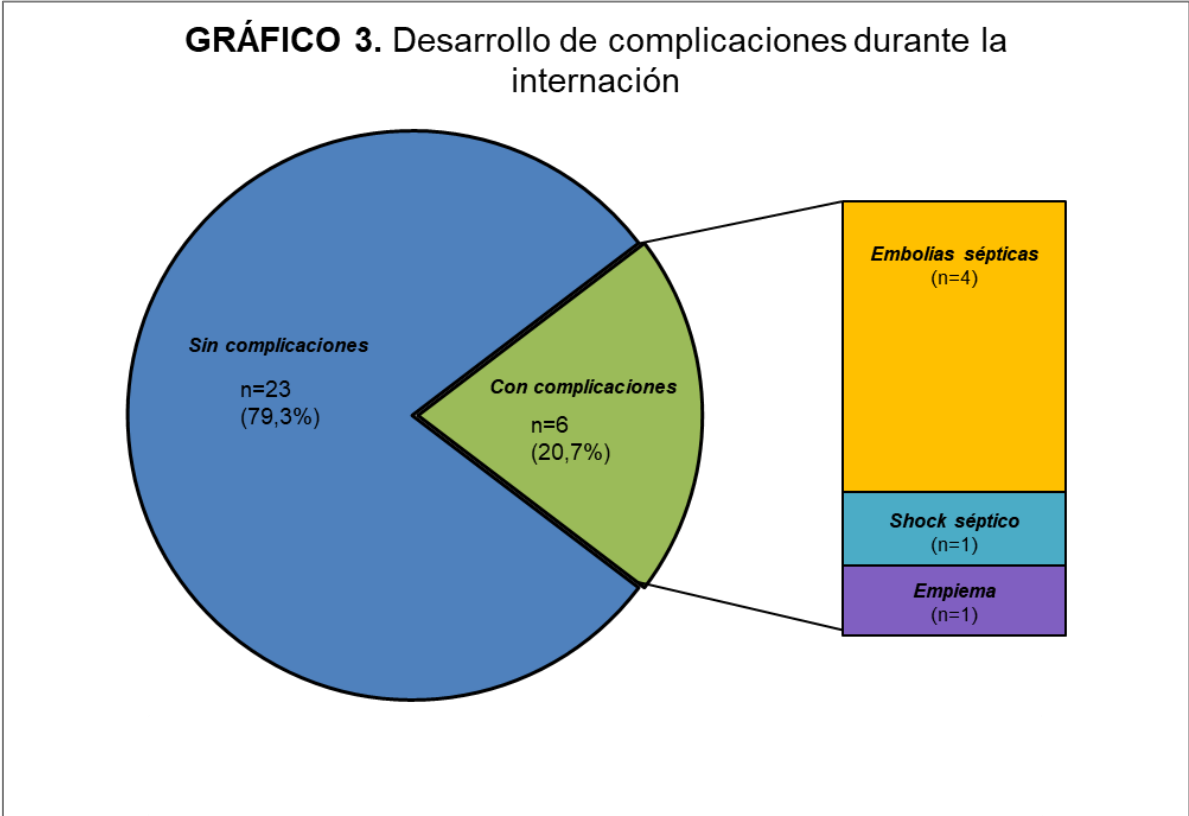
Evolutivas

La media de días de internación fue de 15,1 ± 9,7 días (mín. 4; máx. 37).

La necesidad de drenaje de colecciones fue de 19 (65,5%) casos.

Hubo 6 (20,7%) casos donde se registraron complicaciones: embolias sépticas 4 (13,8%), de localización pulmonar en 3 pacientes, empiema 1 (3,4%) y shock séptico 1 (3,4%). **(Gráfico 3).**

Cabe destacar que se presentaron 1 caso de insuficiencia renal aguda y 1 caso de neutropenia, que fueron atribuidos al tratamiento con vancomicina.



Sólo 2 (6,9%) pacientes requirieron de cuidados críticos y un paciente (3,4%) falleció durante la internación.

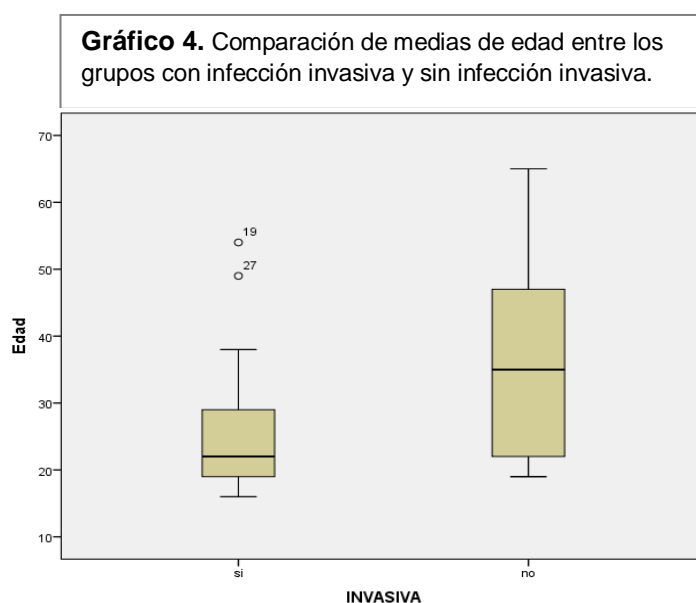
La media de días de antibióticos EV fue de  $14,2 \pm 9,1$  días (mín. 3; máx. 35).

La media de días de antibióticos VO indicado (posterior a la realización de antibióticos EV en internación) fue de  $12,3 \pm 8,2$  días (mín. 5; máx. 42).

## Resultados analíticos

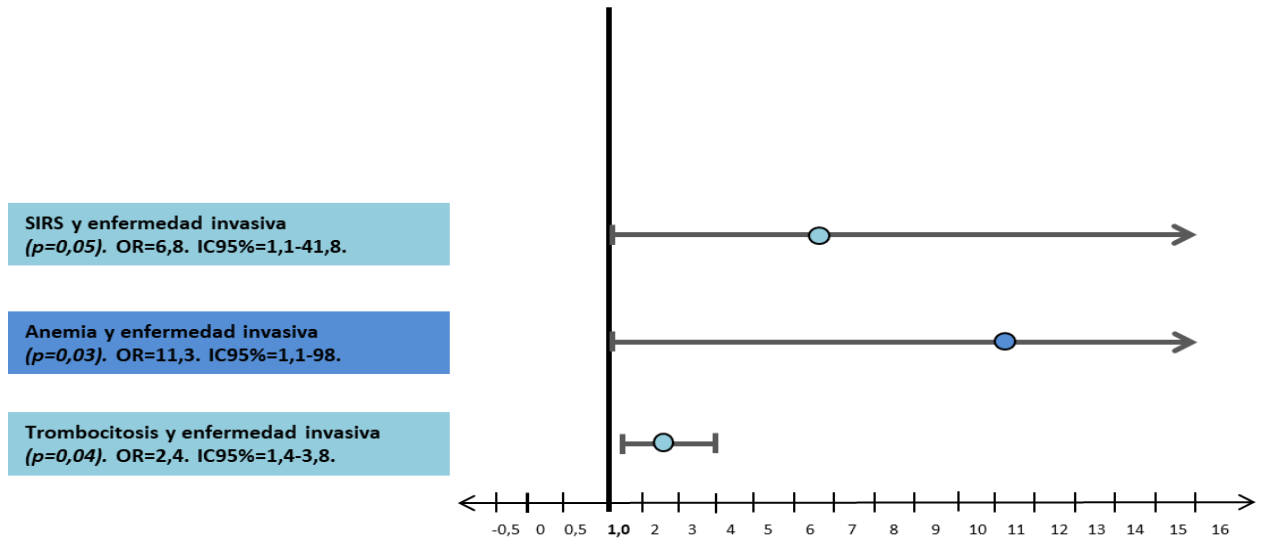
### Factores clínicos

En los pacientes que desarrollaron enfermedad invasiva (EI) se observó diferencia en las medias de edad comparativamente con los que no lo hicieron (con EI=  $26,1 \pm 12$  vs. sin EI=  $37,1 \pm 15,1$ ;  $p=0,03$ ). **(Gráfico 4).**



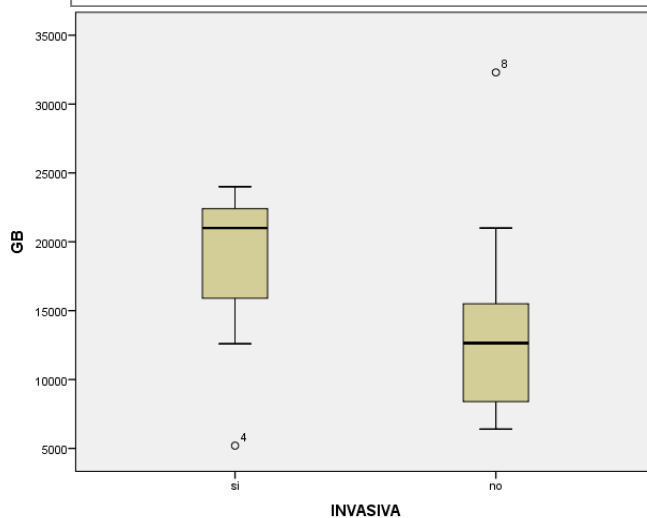
La enfermedad invasiva se relacionó con SIRS ( $p=0,05$ ,  $OR=6,8$ ,  $IC=1,1-41,8$ ), como así también anemia ( $p=0,03$ ;  $OR=11,3$ ;  $IC95\%=1,1-98$ ) y trombocitosis ( $p=0,04$ ;  $OR=2,4$ ;  $IC95\%=1,4-3,8$ ). **Gráfico 5.**

**Gráfico 5.** Gráfico Forest Plot para representación de las variables asociadas al desarrollo de enfermedad invasiva.

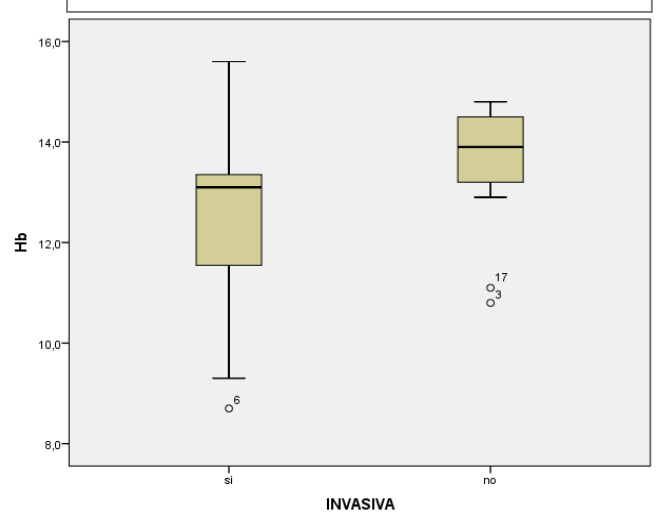


En los pacientes que desarrollaron enfermedad invasiva se observaron diferencias de medias comparativamente con los que no lo hicieron, en relación a: GB (con EI= 18.506  $\pm$ 5.249 vs. sin EI= 13.621  $\pm$ 6.892; p=0,04) (**Gráfico 6**), Hb (con EI= 12,3  $\pm$ 1,8 vs. sin EI= 13,5  $\pm$ 1,2; p=0,04). **Gráfico 7**.

**Gráfico 6.** Comparación de medias de GB entre los grupos con infección invasiva y sin infección invasiva.

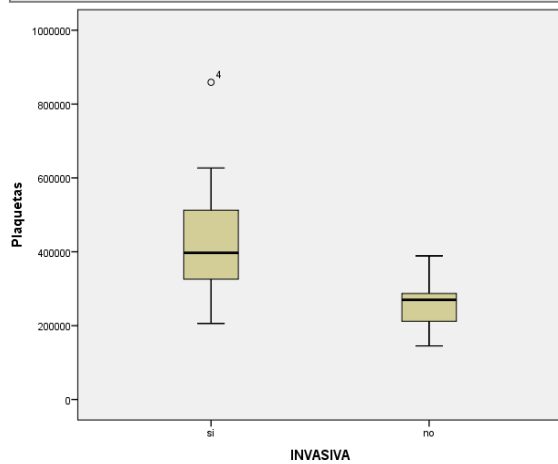


**Gráfico 7.** Comparación de medias de Hb entre los grupos con infección invasiva y sin infección invasiva.

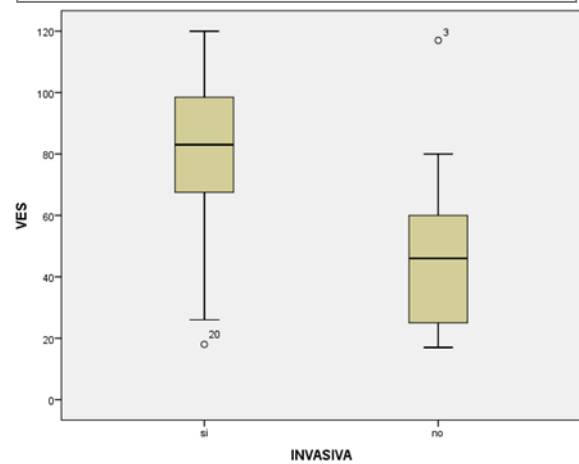


En los pacientes que desarrollaron enfermedad invasiva se observaron diferencias de medias en relación a: recuento de plaquetas (con EI=  $423.066 \pm 175.267$  vs. sin EI=  $261.500 \pm 63.423$ ;  $p=0,003$ ); (**Gráfico 8**), VES (con EI=  $77,9 \pm 30,3$  vs. sin EI=  $49 \pm 27$ ;  $p=0,01$ ) (**Gráfico 9**) y PCR (con EI=  $23,2 \pm 11,4$  vs. sin EI=  $11,6 \pm 9$ ;  $p=0,006$ ). (**Gráfico 10**).

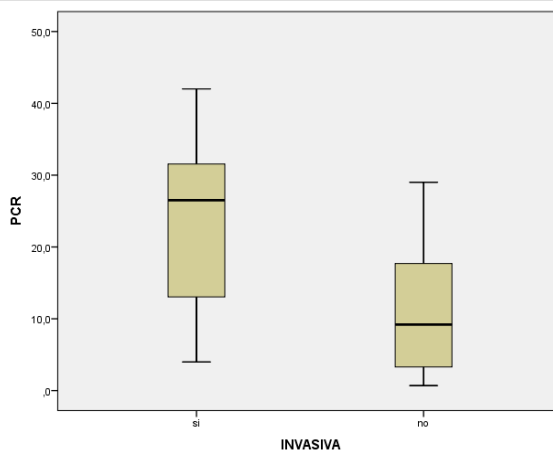
**Gráfico 8.** Comparación de medias de Plaquetas entre los grupos con infección invasiva y sin infección invasiva.



**Gráfico 9.** Comparación de medias de VES entre los grupos con infección invasiva y sin infección invasiva.

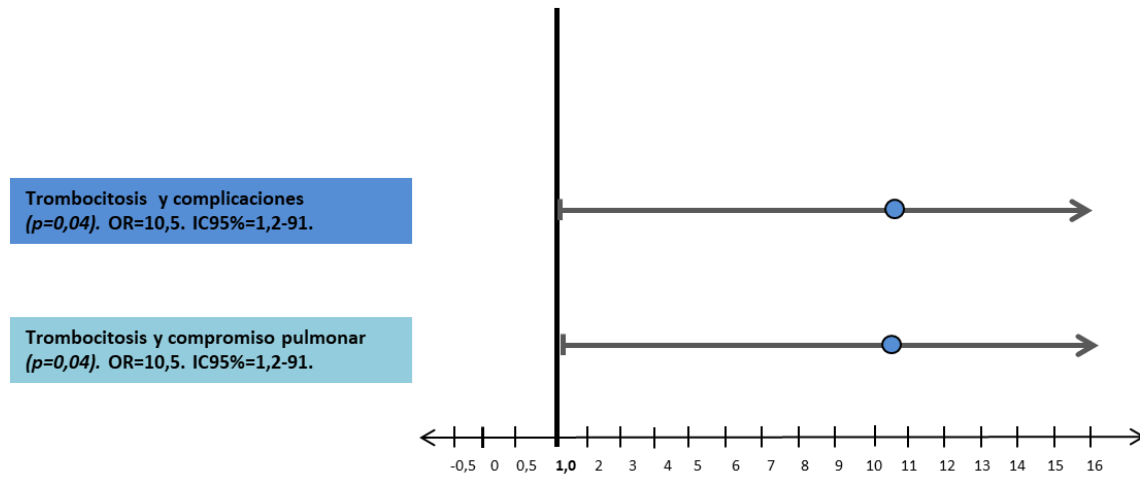


**Gráfico 10.** Comparación de medias de PCR entre los grupos con infección invasiva y sin infección invasiva.



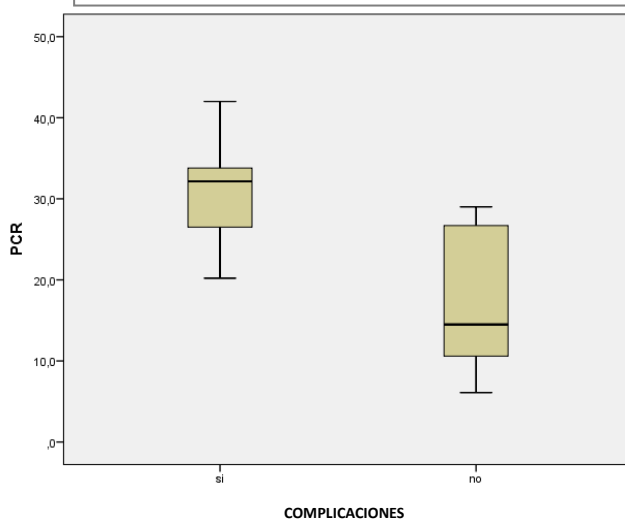
La presencia de trombocitosis también se vinculó al desarrollo de complicaciones ( $p=0,04$ ;  $OR=10,5$ ;  $IC95\%=1,2-91$ ), y de compromiso pulmonar ( $p=0,04$ ;  $OR=10,5$ ;  $IC95\%=1,2-91$ ). **Gráfico 11.**

**Gráfico 11.** Gráfico Forrest Plot para representación de las variables asociadas trombocitosis.

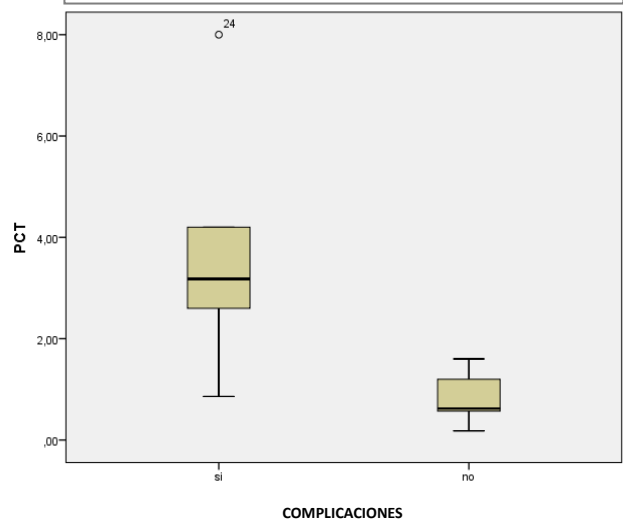


Además, en los pacientes que desarrollaron complicaciones se observaron diferencias de medias con los que no lo hicieron, en relación a: PCR (con=  $31,1 \pm 7,3$  vs. sin=  $14,1 \pm 9,9$ ;  $p=0,001$ ); (**Gráfico 12**) y PCT (CON=  $3,6 \pm 2,3$  vs. SIN=  $0,83 \pm 0,56$ ;  $p=0,03$ ). **Gráfico 13.**

**Gráfico 12.** Comparación de medias de PCR entre los grupos con y sin complicaciones.



**Gráfico 13.** Comparación de medias de PCT entre los grupos con y sin complicaciones.



### Factores microbiológicos

El sitio de rescate microbiológico no se relacionó con el desarrollo de complicaciones, embolias, sepsis ni compromiso orgánico.

### Evolución

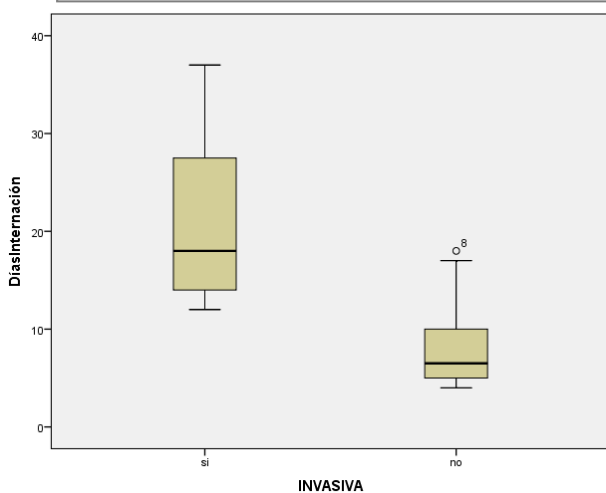
No se hallaron diferencias de medias en relación a la necesidad de UTI, sepsis ni muerte.

En los pacientes que desarrollaron enfermedad invasiva se observaron diferencias de medias comparativamente con los que no lo hicieron, en relación a:

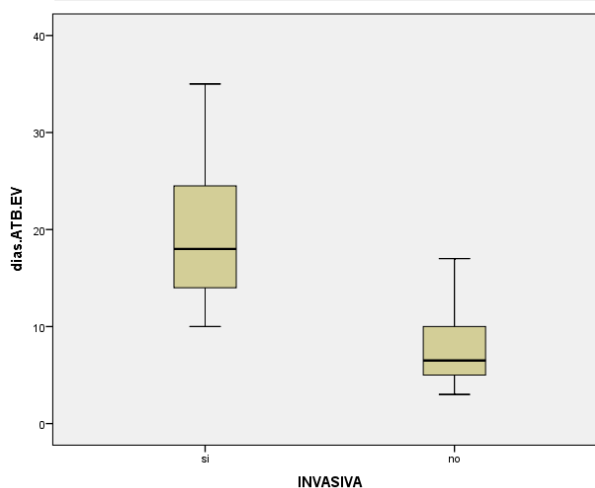
Días de internación (con EI= 21,4 ±8,8 vs. sin EI= 8,3 ±4,7; p<0,0001); (**Gráfico 14**) y días de tratamiento antibiótico (ATB) (con EI= 20,4 ±8 vs. sin EI= 7,5 ±4; p<0,0001)

**Gráfico 15.**

**Gráfico 14.** Comparación de medias de días de internación, en base al desarrollo o no de enfermedad invasiva.



**Gráfico 15.** Comparación de medias de días de ATB, en base al desarrollo o no de enfermedad invasiva.



## DISCUSIÓN

En nuestro estudio, la mayoría de los pacientes incluidos fueron jóvenes sin comorbilidades, coincidentemente con lo descrito en la literatura (5,6,13,15,18). La mayor parte de ellos presentó factores de riesgo, principalmente el antecedente de forunculosis, historia de traumatismo reciente y la realización de deportes de contacto.

Sólo dos pacientes comunicaron haber realizado antibioticoterapia durante el último año. Si bien hay varios estudios que sugieren que la exposición frecuente a agentes antimicrobianos puede facilitar la adquisición de SAMR, es de destacar que la presión selectiva no sería el mecanismo principal de desarrollo de resistencia a la meticilina propuesto para esta bacteria (19,20). La transferencia horizontal del cassette cromosómico SCCmec, portador del gen *mecA*, a cepas de *Staphylococcus aureus* meticilino-sensibles que tradicionalmente ocupaban nichos comunitarios, sería el principal mecanismo de adquisición y diseminación de la resistencia a la meticilina (5,6,21).

El contacto directo con personas infectadas o colonizadas está implicado en la transmisión del SAMR-ac. La diseminación intrafamiliar es frecuente y puede explicar un significativo número de casos (15,22). En las historias clínicas revisadas no consta el antecedente de situaciones vinculadas a hacinamiento o el contacto cercano con personas que estén cursando o hayan presentado el antecedente inmediato de infección. Consideramos relevante este dato y creemos que debería ser tenido en cuenta a futuro, fundamentalmente si se plantean estrategias de prevención, como el tratamiento decolonizador (6,22).

El espectro clínico del SAMR-ac es muy amplio e incluye la colonización asintomática, las infecciones de piel y estructuras relacionadas y una gran variedad de infecciones invasivas y potencialmente mortales (5,6,18).

En nuestra serie, la mitad de la población se presentó con enfermedad invasiva al momento de la internación. Observamos que estos pacientes fueron significativamente más jóvenes que aquellos que se presentaron con infecciones limitadas a piel. Esto probablemente tenga que ver con factores propios del huésped, como la mayor exposición a los factores de riesgo mencionados en individuos jóvenes y a factores propios del germen, como su capacidad para evadir la repuesta inmune innata (6). En la mayoría de estos pacientes, se pudo identificar foco cutáneo como fuente primaria de infección, hallazgo que coincide con lo publicado en otros estudios (16,18).

Encontramos dos posibles explicaciones para la alta tasa de infección invasiva de nuestro estudio, las que no consideramos mutuamente excluyentes: por un lado, posiblemente, la virulencia de las cepas circulantes en nuestro medio, por el otro, el hecho de que un porcentaje considerable de pacientes con infecciones de piel son tratados en forma ambulatoria sin estudios microbiológicos (13,18).

Las infecciones de piel y estructuras relacionadas fueron la presentación clínica más frecuente y consistieron en abscesos y celulitis coleccionadas, de manera similar a lo descrito en la bibliografía (5,6,12,15,22). Existe una correlación entre este tipo de lesiones y la expresión de uno de los factores de virulencia de SAMR-ac, la leucocidina de Pantón-Valentine. Esta es una citotoxina que causa lisis de los leucocitos y necrosis tisular, favoreciendo así la capacidad de la bacteria de formar colecciones y abscesos (5,6,15,22). También ha sido implicada en la fisiopatología de infecciones profundas (22,23)

En cuanto a las infecciones invasivas, las que se observaron con mayor frecuencia fueron las osteoarticulares y las musculares en forma de piomiositis. Con respecto de estas últimas, su incidencia en regiones templadas ha ido en aumento en los últimos años, paralelamente al incremento de las infecciones causadas por SAMR-ac (24). Nuestro país no resulta ajeno a la situación epidemiológica mencionada, como lo refleja el estudio de

Mendez et al, quienes observaron que el SAMR-ac representó el 100% de los aislamientos de SA en pacientes con piomiositis, a partir del año 2011 (25).

Los 3 casos de neumonía incluidos en nuestro estudio se presentaron en forma bilateral con infiltrados con cavitación. Si bien el SAMR-ac es una etiología poco frecuente de neumonía de la comunidad, se la debe considerar fundamentalmente en individuos jóvenes previamente sanos, en casos de presentación clínica grave con rápida evolución a shock séptico, ante la existencia de compromiso multilobar, bilateral y cavitación en las imágenes y en presencia de infección cutánea concomitante (23,26).

En ocasiones, el cuadro está precedido por una enfermedad tipo influenza (5,27,28). Ninguno de nuestros pacientes registró este antecedente. Creemos que es fundamental tener en cuenta estos factores a la hora de decidir antibioticoterapia empírica frente a un paciente con neumonía de la comunidad, ya que los esquemas habituales no proporcionan cobertura frente a este patógeno.

En lo que respecta a las alteraciones analíticas, se hallaron valores de PCR al ingreso significativamente mayores en pacientes que se presentaron con infecciones profundas y en aquellos que desarrollaron complicaciones durante la internación. Este hallazgo es similar al obtenido en el trabajo de Vos *et al*, quienes observaron que los niveles de PCR en pacientes bacteriémicos con foco metastásico, tendieron a ser mayores que en aquellos que no presentaron dicha complicación. Los autores sugieren que el nivel de PCR al ingreso probablemente refleje el tiempo de evolución de la enfermedad y por lo tanto es un marcador subrogado de retraso en el inicio del tratamiento (29). Por otra parte, Mölkänen *et al*, encontraron que un valor de corte de PCR de 108 mg/L en contexto de bacteriemia por SA se asoció a la presencia de infección profunda, aunque cabe destacar que en dicho trabajo se excluyeron los pacientes con bacteriemia por SAMR (30).

En nuestro estudio la procalcitonina se asoció de forma significativa con el desarrollo de complicaciones. No hemos encontrado referencias bibliográficas que hagan mención de este dato o que evalúen su capacidad para identificar pacientes con infecciones profundas por SAMR-ac. Por este motivo, consideramos relevante nuestro hallazgo y creemos que puede ser tenido en cuenta como disparador para la realización de futuros estudios que evalúen su utilidad como biomarcador en el contexto antes mencionado.

En nuestro análisis, la anemia y trombocitosis se asociaron significativamente con enfermedad invasiva. Probablemente dichas alteraciones analíticas consisten en un fenómeno reactivo en respuesta a la liberación de citoquinas, cuya implicancia clínica es relativa (31,32).

En relación con los métodos complementarios por imágenes, la mayoría de los pacientes fueron evaluados con ecografía y/o tomografía computada, estudios que permitieron identificar la localización de las lesiones, facilitar la toma de muestras para análisis microbiológico y guiar la colocación de drenajes. A su vez, todos los pacientes bacteriémicos, con infecciones profundas y/o complicaciones metastásicas fueron evaluados con ecocardiograma.

En ninguno de los casos se hallaron imágenes compatibles con endocarditis infecciosa. Vale la pena mencionar, que en casi la mitad de los pacientes se realizó ecocardiograma transesofágico (ETE). Con respecto a este último, si bien su sensibilidad y especificidad son superiores al ecocardiograma transtorácico, no se aconseja su utilización de manera rutinaria en todos los pacientes con bacteriemia. Se recomienda una estrategia basada en la identificación de grupos de riesgo, pudiendo prescindir del ETE en aquellos pacientes considerados de bajo riesgo (33).

En cuanto a los hallazgos microbiológicos, el germen se aisló con mayor frecuencia en cultivos de lesión. Los hemocultivos resultaron positivos en casi un tercio de los pacientes incluidos en la muestra.



Si bien casi la mitad de la población incluida en nuestro estudio se encontraba realizando tratamiento antimicrobiano empírico al momento de la internación, los aislamientos resultaron resistentes al antibiótico prescrito en más del 80% de los casos. La mayoría de estos pacientes presentaron infección purulenta de piel y partes blandas. Los betalactámicos, principalmente cefalosporinas de primera generación y aminopenicilinas, fueron los fármacos más frecuentemente indicados. Este hallazgo sugiere el desconocimiento de una parte de la comunidad médica acerca del rol del SAMR-ac como patógeno predominante de este tipo de infecciones, lo que induce en muchas oportunidades a un enfoque terapéutico inadecuado en los servicios de urgencias (15).

En lo que respecta a la terapia antimicrobiana empírica en el contexto de infecciones invasivas, en la mayoría de los casos se optó por vancomicina, sola o en combinación. Cabe destacar que no se registraron cepas resistentes a la misma en nuestro estudio. La vancomicina en monoterapia continúa siendo el tratamiento de elección para este tipo de infecciones, debido a que es el agente para el cual existe mayor experiencia clínica acumulada y de acuerdo con recomendaciones internacionales (33,34).

Sin embargo, ciertas características farmacodinámicas y farmacocinéticas de la droga, como su distribución tisular limitada, principalmente en el parénquima pulmonar y tejido óseo, pobre penetración intracelular, lento efecto bactericida y su incapacidad para inhibir la producción de toxinas, hacen que muchos médicos opten por realizar un tratamiento antibiótico combinado (1,22,34,35). Así lo demuestra un estudio de vigilancia realizado en Estados Unidos que incluyó más de 8000 pacientes, en el cual casi el 70% recibió dos o tres antimicrobianos (16). En nuestra serie, por el contrario, observamos que mayormente se optó por monoterapia en relación a la terapéutica EV dirigida y destacamos una tendencia a la elección de tratamientos combinados al momento de definir la antibiototerapia VO.

Como se ha mencionado con anterioridad, todos los aislamientos resultaron sensibles a vancomicina; en los dos pacientes que recibieron tratamiento con linezolid, su indicación se debió a la imposibilidad de alcanzar vancocinemias terapéuticas.

Por otra parte, resulta interesante señalar que la mayoría de los aislamientos resultaron sensibles a antibióticos no betalactámicos, característica que diferencia a estas cepas de las de origen hospitalario (5,6,12,36). La tasa mayor de resistencia se observó con clindamicina, la cual alcanzó un 10%, similar a lo publicado por otros autores nacionales (15,18,23). Este agente fue uno de los más frecuentemente utilizados tanto en el tratamiento empírico como dirigido, preferentemente en el contexto de infecciones de piel y estructuras relacionadas. Algunos expertos recomiendan evitar la terapia empírica con clindamicina cuando las tasas de resistencia en una determinada área geográfica excedan el 15% (36). Por este motivo, resulta trascendental realizar un seguimiento continuo de los perfiles de sensibilidad de los aislamientos locales de SAMR-ac.

En nuestra serie, 6 pacientes presentaron complicaciones durante la internación. Estas consistieron principalmente en el desarrollo de nuevas embolias sépticas, siendo el pulmón el órgano más frecuentemente afectado. Esto contrasta con lo descrito en la literatura, en donde se señala a la endocarditis infecciosa como la principal complicación de la bacteriemia por *S. aureus* (37,38). En nuestro estudio no se identificó ningún caso de endocarditis infecciosa.

La aparición de focos metastásicos está relacionada al retraso en el inicio del tratamiento adecuado, a la duración más prolongada de la bacteriemia y a la persistencia de fiebre a pesar de un tratamiento antibiótico apropiado (29,37). La presencia de estos factores debería promover la búsqueda activa de focos secundarios de infección aún en ausencia de signos y síntomas orientadores, ya que en un porcentaje considerable de pacientes transcurren de manera asintomática (29).

Alrededor de un tercio de los pacientes reunió criterios de SIRS al momento del ingreso, el cual se asoció de manera significativa con la presencia de enfermedad invasiva. Destacamos que sólo un paciente evolucionó a shock séptico, hallazgo que contrasta con el porcentaje relativamente alto de esta complicación descrito en otros estudios (18,23).

El 65% de los pacientes requirió tratamiento quirúrgico. Debido a la capacidad de esta bacteria de causar necrosis y abscesos, el drenaje de colecciones es un complemento esencial al tratamiento médico cuando se tratan estas infecciones (1,5,6,12,15,34).

Como era de esperarse, los pacientes que presentaron infecciones invasivas requirieron internaciones y antibioticoterapia más prolongadas. A pesar de la alta mortalidad descrita en relación a infecciones invasivas, sólo se registró un caso fatal en la muestra analizada (6,18,23).

## **LIMITACIONES**

Las principales limitaciones de nuestro estudio incluyen su diseño retrospectivo, el tamaño limitado de la muestra y la falta de estudios moleculares y genotípicos que permitieran identificar el o los clones circulantes en nuestro medio.

## **CONCLUSIÓN**

Las infecciones por SAMR-ac en nuestro medio son frecuentes y afectan predominantemente a individuos jóvenes, sin enfermedades predisponentes. Aproximadamente el 50% de los casos se presentaron como enfermedad invasiva principalmente con artritis séptica, piomiositis y neumonía. La elevación de los marcadores de respuesta inflamatoria sistémica como PCR y procalcitonina se asociaron a la presencia de infecciones profundas y complicaciones durante la internación.

La vancomicina fue el antibiótico más comúnmente utilizado para las infecciones invasivas por SAMR-ac y no se identificaron casos de resistencia a este fármaco. Destacamos también, que los aislamientos presentaron altos porcentajes de sensibilidad a otros antibióticos no betalactámicos, por lo que deberían considerarse en escenarios clínicos específicos. Por otro lado, la clindamicina fue el antimicrobiano más usado para las infecciones de piel y partes blandas y se detectó un 10% de resistencia al mismo por lo que se debería vigilar la susceptibilidad del SAMR-ac a dicho fármaco y revisar periódicamente los esquemas de tratamiento empírico.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Tong SY, Davis JS, Eichenberger E, Holland TL, Fowler VG Jr. Staphylococcus aureus infections: epidemiology, pathophysiology, clinical manifestations, and management. *Clin Microbiol Rev.* 2015;28(3):603-61.
2. Lowy FD. Antimicrobial resistance: the example of Staphylococcus aureus. *J Clin Invest.* 2003;111(9):1265-73.
3. Barber M. Methicillin-resistant staphylococci. *J Clin Pathol.* 1961;14:385-93.
4. Benner EJ, Kayser FH. Growing clinical significance of methicillin-resistant Staphylococcus aureus. *Lancet.* 1968;2(7571):741-4.
5. Cervantes GE, García GR, Salazar SPM. Staphylococcus aureus asociado a la comunidad (CA-MRSA). *Rev Latinoam Patol Clin Med Lab.* 2015; 62(2):100-11.
6. Cercenado E, Ruiz de Gopegui E. Staphylococcus aureus resistente a la metilina de origen comunitario. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2008;26 Supl 13:19-24.
7. Udo EE, Pearman JW, Grubb WB. Genetic analysis of community isolates of methicillin-resistant Staphylococcus aureus in Western Australia. *J Hosp Infect.* 1993; 25(2):97-108.
8. Adhikari RP, Cook GM, Lamont I, Lang S, Heffernan H, Smith JM. Phenotypic and molecular characterization of community occurring, Western Samoan phage pattern methicillin-resistant Staphylococcus aureus. *J Antimicrob Chemother.* 2002; 50(6):825-31.
9. Groom AV, Wolsey DH, Naimi TS, Smith K, Johnson S, Boxrud D, et al. Community-acquired methicillin-resistant Staphylococcus aureus in a rural American Indian community. *JAMA.* 2001; 10(286):1201-05.
10. Dufour P, Gillet Y, Bes M, Lina G, Vandenesch F, Floret D, et al. Community-acquired methicillin-resistant Staphylococcus aureus infections in France: emergence of a single clone that produces Panton-Valentine leukocidin. *Clin Infect Dis.* 2002;7(35):819-24.
11. David MZ, Daum RS. Community-associated methicillin-resistant Staphylococcus aureus: epidemiology and clinical consequences of an emerging epidemic. *Clin Microbiol Rev.* 2010;23(3):616-687.
12. Moran GJ, Krishnadasan A, Gorwitz RJ, Fosheim GE, McDougal LK, Carey RB, Talan DA. Methicillin-Resistant S. aureus Infections among Patients in the Emergency Department. *N Engl J Med.* 2006;355(7):666-74.
13. Egea AL, Gagetti P, Lamberghini R, Faccone D, Lucero C, Vindel A, et al. New patterns of methicillin-resistant Staphylococcus aureus (MRSA) clones, community-associated MRSA genotypes behave like healthcare-associated MRSA genotypes within hospitals, Argentina. *Int J Med Microbiol.* 2014; 304(8):1086-99.
14. Sola C, Saka HA; Cordoba MRSA Collaborative Study Group, Vindel A, Bocco JL. Emergence and dissemination of a community-associated methicillin-resistant Panton-Valentine leucocidin-positive Staphylococcus aureus clone sharing the sequence type 5 lineage with the most prevalent nosocomial clone in the same region of Argentina. *J Clin Microbiol.* 2008;46(5):1826-31.

15. López Furst MJ, de Vedia L, Fernández S, Gardella N, Ganaha MC, Prieto S, et al. Prospective multicenter study of community-associated skin and skin structure infections due to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in Buenos Aires, Argentina. *PLoS One*. 2013;8(11):e78303.
16. Klevens RM, Morrison MA, Nadle J, Petit S, Gershman K, Ray S, et al. Invasive methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in the United States. *JAMA*. 2007;298(15):1763-71.
17. Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, Annane D, Gerlach H, Opal SM, et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock, 2012. *Intensive Care Med*. 2013;39(2):165-228.
18. Fernandez S, de Vedia L, Lopez Furst MJ, Gardella N, Di Gregorio S, Ganaha MC, et al. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* ST30-SCCmec IVc clone as the major cause of community-acquired invasive infections in Argentina. *Infect Genet Evol*. 2013;14:401-5.
19. Davis SL, Perri MB, Donabedian SM, Manierski C, Singh A, Vager D, et al. Epidemiology and outcomes of community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection. *J Clin Microbiol*. 2007;45(6):1705-11.
20. Tacconelli E, De Angelis G, Cataldo MA, Pozzi E, Cauda R. Does antibiotic exposure increase the risk of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) isolation? A systematic review and meta-analysis. *J Antimicrob Chemother*. 2008; 61(1):26-38.
21. Bitrus AA, Zunita Z, Bejo SK, Othman S, Nadzir NA. In vitro transfer of methicillin resistance determinants *mecA* from methicillin resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) to methicillin susceptible *Staphylococcus aureus* (MSSA). *BMC Microbiol*. 2017;17(1):83.
22. Stryjewski ME1, Chambers HF. Skin and soft-tissue infections caused by community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Clin Infect Dis*. 2008;46 Suppl 5:S368-77.
23. de Vedia L, Lista N, Piovano G, Akkaay VA, Rodríguez A, Eusebio MJ, et al. *Staphylococcus aureus* meticilino resistente adquirido en la comunidad: una nueva amenaza. *Rev Am Med Resp*. 2012;12(4):131-9.
24. Shedek BK, Nilles EJ. Community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* pyomyositis complicated by compartment syndrome in an immunocompetent young woman. *Am J Emerg Med*. 2008;26(6):737.e3-4.
25. Méndez N, Gancedo E, Sawicki M, Costa N, Di Rocco R. Piomiositis primaria. *Medicina (Buenos Aires)* 2016;76:10-8.
26. Obed M, García-Vidal C, Pessacq P, Mykietiuk A, Viasus D, Cazzola L, et al. Características clínicas y pronóstico de la neumonía adquirida en la comunidad causada por *Staphylococcus aureus* resistente a la metilina. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2014;32(1):23–7.
27. Gillet Y, Issartel B, Vanhems P, Fournet JC, Lina G, Bes M, et al. Association between *Staphylococcus aureus* strains carrying gene for Panton-Valentine leukocidin and highly lethal necrotising pneumonia in young immunocompetent patients. *Lancet*. 2002; 359(9308):753-9.

28. Bhan U, Podsiad AB, Kovach MA, Ballinger MN, Keshamouni V, Standiford TJ. Linezolid has unique immunomodulatory effects in post-influenza community acquired MRSA pneumonia. *PLoS One*. 2015;10(1):e0114574.
29. Vos FJ, Kullberg BJ, Sturm PD, Krabbe PF, van Dijk AP, Wanten GJ, et al. Metastatic infectious disease and clinical outcome in *Staphylococcus aureus* and *Streptococcus* species bacteremia. *Medicine (Baltimore)*. 2012; 91(2):86-94.
30. Mölkänen T, Ruotsalainen E, Rintala EM, Järvinen A. Predictive Value of C-Reactive Protein (CRP) in Identifying Fatal Outcome and Deep Infections in *Staphylococcus aureus* Bacteremia. *PLoS One*. 2016;11(5):e0155644.
31. Schafer, AI. Thrombocytosis. *N Engl J Med*. 2004;350(12):1211-1219.
32. Gangat N, Wolanskyj AP. Anemia of chronic disease. *Semin Hematol*. 2013; 50(3):232-8.
33. Holland TL, Arnold C, Fowler VG Jr. Clinical management of *Staphylococcus aureus* bacteremia: a review. *JAMA*. 2014; 312(13):1330-41.
34. Liu C, Bayer A, Cosgrove SE, Daum RS, Fridkin SK, Gorwitz RJ, et al. Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America for the Treatment of Methicillin-Resistant *Staphylococcus Aureus* Infections in Adults and Children. *Clin Infect Dis*. 2011; 52(3):e18-55.
35. Mensa J, Soriano A, Llinares P, Barberán J, Montejo M, Salavert M, et al. Guía de tratamiento antimicrobiano de la infección por *Staphylococcus aureus*. *Rev Esp Quimioter*. 2013;26(Suppl. 1):1-84.
36. Daum RS. Skin and soft-tissue infections caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *N Engl J Med*. 2007; 357(4):380-90.
37. Arroyave Rivera S, Atehortúa Barragán D, Jaimes Barragán, F. Actualización en Bacteriemia por *Staphylococcus Aureus*. *Medicina U.P.B*. 2014;33(1):48-55.
38. Tibavizco D, Rodríguez JY, Silva E, Cuervo SI, Cortés JA. Enfoque terapéutico de la bacteriemia por *Staphylococcus aureus*. *Biomedica*. 2007; 27(2):294-307.