



Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica

www.elsevier.es/eimc



Editorial

Emergencia de infecciones pediátricas por *Staphylococcus aureus* resistente a metilina asociadas a la comunidad: ¿debemos dar la alerta?

Emergence of paediatric infections due to community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: Should we sound the alarm?

Fernando Chaves

Servicio de Microbiología, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, España

Staphylococcus aureus es un importante patógeno en niños, responsable tanto de infecciones asociadas a la comunidad como de infecciones hospitalarias. La emergencia de resistencia a metilina en 1961¹, pocos meses después del comienzo de la utilización clínica del antibiótico, significó un importante punto de inflexión en el tratamiento de las infecciones por *S. aureus*. El primer caso de infección producida por una cepa de *S. aureus* resistente a metilina (SARM) en España se publicó en 1981². Desde entonces se ha generalizado la comunicación de casos y brotes de infección por SARM en muchos hospitales españoles^{3,4}.

Otro segundo punto de inflexión se produjo a partir de la década de 1990. Hasta entonces, la mayoría de las infecciones por SARM estaban confinadas al medio hospitalario. Las escasas infecciones por SARM a las que se atribuía un origen comunitario se restringían a pacientes con contacto frecuente con el hospital, a residentes en centros sociosanitarios de larga estancia, y a usuarios de drogas inyectadas⁵. En el año 1993 se detectaron en Australia cepas de SARM causantes de infecciones en aborígenes que habitaban en comunidades lejanas y que no habían sido previamente hospitalizados. Estas cepas fueron caracterizadas molecularmente y se pudo demostrar la emergencia de un nuevo tipo de cepas de SARM, completamente distintas a las aisladas en los hospitales hasta esa fecha⁶. A continuación, en 1999, la notificación en EE.UU. de cuatro casos en niños que fallecieron con infecciones graves por SARM asociados a la comunidad (SARM-AC), alertó sobre la emergencia y gravedad del SARM-AC⁷. A partir de estas fechas se ha producido una explosión en el número de publicaciones que notifican un incremento de la incidencia en pacientes sin factores de riesgo conocidos y que no tienen ninguna relación con el sistema sanitario⁸. Algunos estudios han señalado que puede ser particularmente importante en la población pediátrica⁹.

En España, la primera serie de casos de infecciones comunitarias por SARM en niños se comunica en 2006¹⁰ y se refiere a casos recogidos entre 2003 y 2005. Coincidiendo con esta comunicación,

se han descrito otras series, principalmente en niños, en muchos casos originarios de países de Sudamérica y también se han realizado múltiples publicaciones describiendo algunos casos de infecciones singulares por SARM-AC en niños¹¹⁻¹³. Un estudio reciente realizado en un servicio de urgencias pediátricas de un hospital de Madrid, detectaba que un 13,2% de las infecciones por *S. aureus* eran debidas a SARM-AC¹³. En este número de la revista *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*¹⁴, se describe también una serie de 12 casos de infecciones por SARM-AC en niños atendidos en un hospital de Barcelona. Como en otros estudios similares¹⁵, las infecciones descritas eran mayoritariamente de piel y partes blandas, y algunos casos fueron particularmente graves (neumonía necrosante, fascitis necrosante, etc.). Un 67% de estos niños requirió ingreso hospitalario.

Probablemente estamos en otro nuevo punto de inflexión. Existen ya un número importante de publicaciones, desde muy diferentes áreas geográficas de España, que demuestran la evidencia de las infecciones comunitarias por SARM en niños. Sería el momento de cuantificar el problema, porque no está claro si lo que aumenta es realmente la incidencia o solo las publicaciones. La confirmación podría tener consecuencias sobre el tratamiento empírico de los niños con sospecha de infecciones por *S. aureus*. Con el objetivo de conocer la situación actual de las infecciones por SARM-AC en niños, se han presentado muy recientemente los resultados de un estudio multicéntrico en el que se recogieron todas las infecciones por *S. aureus* en niños atendidos en cuatro hospitales españoles (Barcelona, Madrid, Palma de Mallorca y A Coruña) durante el año 2009¹⁶. Entre los resultados preliminares destaca que aproximadamente un 9% de estas infecciones fueron producidas por SARM-AC, porcentaje prácticamente idéntico al encontrado en el medio hospitalario. Estos datos podrían ser una referencia o un punto de partida a la hora de tomar decisiones terapéuticas¹⁵.

Desde el punto de vista de la epidemiología molecular es importante señalar que la mayoría de las infecciones por SARM-AC están causadas por un número limitado de clones, totalmente diferentes a los responsables de infección hospitalaria¹⁷⁻¹⁸. En EE.UU., dos clones, los denominados USA300 y USA400, pertenecientes a las secuencias tipo ST8 y ST1, respectivamente, son los

Véase contenido relacionado en DOI: 10.1016/j.eimc.2010.01.007
Correo electrónico: fchaves.hd@salud.madrid.org

responsables de la mayoría de las infecciones por SARM-AC. El clon USA300 (ST8), es actualmente el más prevalente en EE.UU., y ya presenta una distribución mundial, habiendo sido reconocido en algunos países de Sudamérica, Europa, en Japón y en Australia. En España, los resultados de diferentes publicaciones apuntan a que el clon más frecuente de SARM-AC pertenece al ST8, una cepa relacionada con el clon USA300, y con menor frecuencia también se detectan otros clones^{11,13,16,19}. Desde el punto de vista del «patógeno», la emergencia y diseminación de los aislados clínicos pertenecientes a este particular clon (ST8) representa un hecho singular y un «gran éxito biológico» para un patógeno humano²⁰.

Entre las características fenotípicas y genotípicas de las cepas de SARM-AC, y en particular de las pertenecientes a ST8, destacaba, al menos inicialmente, el hecho de que no solían presentar resistencias asociadas, además de los betalactámicos. La resistencia a betalactámicos en SARM está relacionada con la presencia en estas cepas de una isla genética móvil denominada *staphylococcal cassette chromosome mec* (SCCmec), donde se localiza el gen *mec*, determinante genético de la resistencia a meticilina/oxacilina/cloxacilina, y a todos los betalactámicos. Característicamente, los aislados clínicos de SARM-AC son más frecuentemente portadores de los tipo IV y V de SCCmec, que tienen un menor tamaño molecular, lo que podría teóricamente facilitar su transferencia horizontal. Aun así, estas características fenotípicas y genéticas no permiten reconocer con seguridad que se trata de cepas específicas de SARM-AC. Por una parte, el tipo IV es también el más frecuente entre los aislados de SARM hospitalarios en España (ST125-SCCmec IV)¹⁷, y por otra, cepas originalmente SARM-AC pueden evolucionar y adquirir resistencia a múltiples antibióticos (eritromicina, clindamicina, tetraciclinas, etc.) a través de la adquisición de plásmidos que son portadores de estos determinantes genéticos de resistencia.

Una característica genética muy frecuente de SARM-AC es la presencia en estas cepas de los genes *lukS-PV/lukF-PV*, integrados en un bacteriófago, que codifican la producción de la leucocidina de Pantón-Valentine (LPV). Esta toxina ha sido relacionada epidemiológicamente con las infecciones por SARM-AC, y especialmente con la mayor virulencia de las infecciones de piel y partes blandas, osteomielitis y neumonía necrosante. Aún así existe cierta controversia entre la evidencia clínica y los resultados encontrados en los diferentes modelos experimentales de infección^{18,21,22}. Probablemente estas controversias tengan que ver con las cepas utilizadas en los modelos experimentales, con el uso de un mayor inóculo bacteriano, con los niveles de expresión de esta toxina, y con los diferentes modelos animales utilizados, ya que en algunos, los neutrófilos presentan una mayor resistencia a la actividad citolítica de la toxina LPV que los neutrófilos humanos. En cualquier caso, los datos experimentales sugieren que la contribución de LPV a la patogénesis de las infecciones por SARM-AC puede ser relativamente pequeña, o quizás dependiente de algún otro factor bacteriano no identificado, o incluso relacionado con algún componente del huésped que pueda facilitar una mayor susceptibilidad. También se han descrito otros factores de virulencia que contribuyen a una mayor virulencia de las cepas de SARM-AC. Entre estos destaca la producción por parte de estas cepas de unos péptidos citolíticos (PSM) capaces de reclutar, activar y lisar los neutrófilos humanos²³. Además de estos factores, en las cepas USA300 se ha descrito una isla de patogenicidad denominada ACME (*arginine catabolic mobile element*), aparentemente exclusiva de esta cepa, que puede contribuir a su mayor diseminación²⁴. Esta interpretación contrasta con resultados preliminares mostrados en un estudio realizado en España, en el que se señala que ACME es muy poco frecuente en los aislados pertenecientes a ST8, y, sin embargo, esta cepa está ampliamente diseminada en las diferentes áreas geográficas¹⁶. En cualquier caso, es importante tener en cuenta que *S. aureus* es un microorganismo que acumula en su

genoma un extenso repertorio de factores de virulencia. Por otra parte, aunque *S. aureus* es considerado un patógeno extracelular, también es capaz de invadir una gran variedad de células de mamíferos, como las células fagocíticas «no profesionales», y puede eventualmente sobrevivir a la acción de los fagocitos profesionales, como neutrófilos y monocitos. Algunos autores han demostrado que un número significativo de células de *S. aureus* pueden ser capaces de sobrevivir de «forma silente» a la acción de las células fagocíticas más allá de 4 a 5 días, e incluso de, eventualmente, lisarlas²⁵.

No es una casualidad que muchas de las referencias y publicaciones de las infecciones por SARM-AC se refieran a niños. En la población infantil se pueden dar circunstancias que eventualmente favorecen el desarrollo de infecciones, y más concretamente de piel y partes blandas. Por una parte *S. aureus* es un microorganismo que forma parte de la flora humana normal, y que habitualmente coloniza piel y superficies mucosas, incluyendo la parte anterior de las fosas nasales. Por otra parte, circunstancias como el hacinamiento (ej., guarderías infantiles), contacto directo de piel con piel, pequeñas erosiones, contacto con superficies u objetos contaminados y ausencia o malas condiciones de higiene, favorecen la transmisión de estos microorganismos. En el artículo de Frick et al¹⁴, se pudo detectar colonización por SARM-AC en seis de los niños, y también se demostró un brote intrafamiliar. Aunque no se realizaron estudios de epidemiología molecular es fácilmente asumible que se trataba de la misma cepa de SARM en todos los casos. También hubo cuatro casos en los que no se pudo demostrar colonización nasal por SARM-AC. Esto apoya la idea de que la colonización no siempre precede a la infección, lo que puede limitar la realización de ciertas estrategias preventivas.

En mi opinión, el momento actual es crítico en las infecciones por *S. aureus*. Es el momento de dar la alerta y pasar a la acción. Probablemente la prevalencia de infecciones por SARM-AC esté infravalorada. Hay que tomar medidas. Es importante incorporar a la práctica clínica la realización rutinaria de cultivos microbiológicos y antibiogramas en los niños con infecciones, particularmente de piel y partes blandas, que son atendidos en los servicios de urgencias. Es necesario investigar los posibles reservorios de este microorganismo y las vías de transmisión. La detección de este tipo de casos deberá estimular la revisión de las condiciones higiénicas que pudieran favorecer la adquisición de este tipo de patógenos. El lavado de manos también es un elemento clave en el control de las infecciones fuera del hospital. La vigilancia de la emergencia y diseminación de nuevos clones de SARM-AC también es una tarea importante para el control de este tipo de infecciones. Habrá que primar la investigación sobre los factores que pueden contribuir a la virulencia de estas infecciones. Esto será la base para el desarrollo de nuevos fármacos que puedan utilizarse de forma complementaria con los antibióticos, y que puedan bloquear o al menos disminuir la expresión de esos factores de virulencia. Finalmente, una vacuna efectiva es necesaria para solventar la crisis de SARM.

Financiación

Financiado por el Ministerio de Sanidad y Consumo, Instituto de Salud Carlos III-FEDER, Red Española de Investigación en Patología Infecciosa (REIPI RD06/0008/0011) y FIS 08/1520.

Agradecimientos

Mi agradecimiento al Dr. Joaquín R. Otero por la revisión del artículo.

Bibliografía

- Jevons MP. Celbenin-resistant *Staphylococci*. *BMJ*. 1961;1(5220):124-5.
- Trallero EP, Arenzana JG, Castaneda AA, Grisolia LP. Unusual multiresistant *Staphylococcus aureus* in a newborn nursery. *Am J Dis Child*. 1981;135:689-92.
- Parras F, Rodríguez M, Bouza E, Muñoz P, Cercenado E, Guerrero C, et al. Epidemic outbreak of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in a general hospital. Preliminary report. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 1991;9:200-7.
- Chaves F, Daskalaki M, Otero JR. Epidemiología de las infecciones por grampositivos multirresistentes. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2008;26(Supl 2):4-12.
- Saravolatz LD, Markowitz N, Arking L, Pohlod D, Fisher E. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. Epidemiologic observations during a community-acquired outbreak. *Ann Intern Med*. 1982;96:11-6.
- Udo EE, Pearman JW, Grubb WB. Genetic analysis of community isolates of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in Western Australia. *J Hosp Infect*. 1993;25:97-108.
- Center for Disease Control and Prevention. Four pediatric deaths from community acquired MRSA - Minnesota and North Dakota, 1997-1999. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 1999;48:707-10.
- Deleo FR, Otto M, Kreiswirth BN, Chambers HF. Community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Lancet*. 2010;375:1557-68.
- Kaplan SL, Hulten KG, González BE, Hammerman WA, Lamberth L, Versalovic J, et al. Three-year surveillance of community-acquired *Staphylococcus aureus* infections in children. *Clin Infect Dis*. 2005;40:1785-91.
- Broseta A, Chaves F, Rojo P, Otero JR. Emergence of a single clone of community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in southern Madrid children. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2006;24:31-5.
- Cercenado E, Cuevas O, Marín M, Bouza E, Trincado P, Boquete T, et al. Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in Madrid, Spain: transcontinental importation and polyclonal emergence of Pantón-Valentine leukocidin-positive isolates. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2008;61:143-9.
- Barrios M, Alcolea A, Negreira S, Chaves F. Necrotizing pneumonia due to community-acquired methicillin resistant *Staphylococcus aureus* in a pediatric patient. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2008;26:398-9.
- Daskalaki M, Rojo P, Marín-Ferrer M, Barrios M, Otero JR, Chaves F. Pantón-Valentine leukocidin-positive *Staphylococcus aureus* skin and soft tissue infections among children in an emergency department in Madrid, Spain. *Clin Microbiol Infect*. 2010;16:74-7.
- Frick MA, Moraga-Llop FA, Bartolomé R, Larrosa N, Campins M, Román Y, et al. Infecciones por *Staphylococcus aureus* resistente a metilicina adquirido en la comunidad en niños. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2010, doi:10.1016/j.eimc.2010.01.007.
- Rojo P, Barrios M, Palacios A, Gómez C, Chaves F. Community-associated *Staphylococcus aureus* infections in children. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2010;8:541-54.
- Gómez-González C, Larrosa N, Ruiz de Gopegui E, Fernández A, Palacios A, Moraga F, et al. Infecciones por *Staphylococcus aureus* resistente a metilicina asociado a la comunidad en población pediátrica: estudio multicéntrico. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2010 (Supl Esp. Congreso):223-4.
- Cercenado E, Ruiz de Gopegui E. Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2008;26(Supl 13):19-24.
- Chambers HF, Deleo FR. Waves of resistance: *Staphylococcus aureus* in the antibiotic era. *Nat Rev Microbiol*. 2009;7:629-41.
- Manzur A, Domínguez AM, Pujol M, González MP, Limon E, Hornero A, et al. Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections: an emerging threat in Spain. *Clin Microbiol Infect*. 2008;14:377-80.
- Tenover FC, Goering RV. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* strain USA300: origin and epidemiology. *J Antimicrob Chemother*. 2009;64:441-69.
- Labandeira-Rey M, Couzón F, Boisset S, Brown EL, Bes M, Benito Y, et al. *Staphylococcus aureus* Pantón-Valentine leukocidin causes necrotizing pneumonia. *Science*. 2007;315:1130-3.
- Liu GY. Molecular pathogenesis of *Staphylococcus aureus* infection. *Pediatr Res*. 2009;65(5 Pt 2):71R-7R.
- Wang R, Braughton KR, Kretschmer D, Bach TH, Queck SY, Li M, et al. Identification of novel cytolytic peptides as key virulence determinants for community-associated MRSA. *Nat Med*. 2007;13:1510-4.
- Diep BA, Stone GG, Basuino L, Graber CJ, Miller A, des Etages SA, et al. The arginine catabolic mobile element and staphylococcal chromosomal cassette mec linkage: convergence of virulence and resistance in the USA300 clone of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *J Infect Dis*. 2008;197:1523-30.
- Kubica M, Guzik K, Koziel J, Zarebski M, Richter W, Gajkowska B, et al. A potential new pathway for *Staphylococcus aureus* dissemination: the silent survival of *S. aureus* phagocytosed by human monocyte-derived macrophages. *PLoS One*. 2008;3:e1409.