



ORIGINAL

## Estudio de las infecciones por *Staphylococcus aureus* en un hospital general de agudos (2002-2013)



Ana M. Togneri\*, Laura B. Podestá, Marcela P. Pérez y Gabriela M. Santiso

Laboratorio de Bacteriología, Hospital Interzonal General de Agudos «Evita», Lanús, Buenos Aires, Argentina

Recibido el 28 de febrero de 2016; aceptado el 7 de septiembre de 2016

Disponible en Internet el 23 de enero de 2017

### PALABRAS CLAVE

*Staphylococcus aureus*;  
Infecciones;  
Comunidad;  
Meticilino-resistencia

**Resumen** Se realizó una revisión retrospectiva durante 12 años de las infecciones por *Staphylococcus aureus* en pacientes adultos (PA) y pediátricos (PP) asistidos en el Hospital Interzonal General de Agudos Evita de Lanús, para conocer la incidencia, los focos y el origen de la infección, y analizar el perfil de resistencia antimicrobiana. Se documentaron 2125 casos de infección en PA y 361 en PP. La incidencia de casos en PA descendió significativamente en el último trienio ( $\chi^2$ ;  $p < 0,05$ ); en los PP aumentó significativamente durante los últimos 5 años ( $\chi^2$ ;  $p < 0,0001$ ). En ambas poblaciones se detectó un aumento significativo en las infecciones de piel y estructuras asociadas (PEA), de bacteriemias a punto de partida de un foco en PEA y de infecciones por *S. aureus* de inicio en el hospital ( $\chi^2$ ;  $p < 0,005$ ). La meticilino-resistencia (SAMR) aumentó del 28 al 78% en PP; en PA se mantuvo alrededor del 50%, con reducción significativa de la resistencia acompañante a antimicrobianos no betalactámicos en los SAMR de ambas poblaciones. En *S. aureus* documentados de infecciones de inicio en la comunidad (SAMR-CO) del último trienio, el porcentaje de meticilino-resistencia resultó del 57% en PP y 37% en PA; en infecciones con inicio en el hospital fue del 43 y el 63%, respectivamente. Si bien demostramos que *S. aureus* continúa siendo un patógeno asociado al ámbito nosocomial, hubo un aumento de infecciones por SAMR-CO, con compromiso en PEA en ambas poblaciones. © 2016 Asociación Argentina de Microbiología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

### KEYWORDS

*Staphylococcus aureus*;  
Infections;  
Community;  
Methicillin-resistance

### Study of *Staphylococcus aureus* infections in a general acute care hospital (2002-2013)

**Abstract** A twelve-year retrospective review of *Staphylococcus aureus* infections in adult and pediatric patients (AP and PP respectively) assisted in the Hospital Interzonal General de Agudos Evita in Lanús was performed to determine the incidence, foci of infection, the source of infection and to analyze the profile of antimicrobial resistance. An amount of 2125 cases

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [anatogneri66@hotmail.com](mailto:anatogneri66@hotmail.com) (A.M. Togneri).

of infection in AP and 361 in PP were documented. The incidence in AP decreased significantly in the last three years ( $\chi^2$ ;  $p < 0.05$ ); in PP it increased significantly during the last five years ( $\chi^2$ ;  $p < 0.0001$ ). In both populations was detected a notable increase in skin infections and associated structures (PEA) in bacteremia to the starting point of a focus on PEA, and in total *S. aureus* infections of hospital-onset ( $\chi^2$ ;  $p < 0.005$ ). Methicillin-resistance (MRSA) increased from 28 to 78% in PP; in AP it remained around 50%, with significant reduction in accompanying antimicrobial resistance to non- $\beta$ -lactams in both groups of MRSA. In *S. aureus* documented from community onset infections (CO-MRSA) in the last three years, the percentage of methicillin-resistance was 57% in PP and 37% in AP; in hospital-onset infections it was 43% and 63% respectively. Although data showed that *S. aureus* remains a pathogen associated with the hospital-onset, there was an increase of CO-MRSA infections with predominance in PEA in both populations.

© 2016 Asociación Argentina de Microbiología. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

## Introducción

*Staphylococcus aureus* (*S. aureus*) es uno de los microorganismos aislados con mayor frecuencia en patología humana y es agente causal de infecciones de piel y estructuras asociadas (PEA), infecciones endovasculares, neumonías, artritis sépticas, osteomielitis, infecciones asociadas a cuerpos extraños y sepsis.

*S. aureus* resistente a meticilina (SAMR) tiene la particularidad de ser resistente a todas las penicilinas y a los antibióticos betalactámicos disponibles, excepto ceftarolina. Durante mucho tiempo, SAMR estuvo vinculado con las infecciones de pacientes hospitalizados o asociadas al cuidado de la salud<sup>11</sup>. Estas cepas se caracterizan por presentar, además de la resistencia a la penicilina, resistencia acompañante a otros antibióticos, como clindamicina, eritromicina, rifampicina, fluoroquinolonas y trimetoprima/sulfametoxazol (TMS).

Entre 1996 y 1998, en Minnesota<sup>17</sup>, se detectaron infecciones por SAMR en pacientes jóvenes, sin factores de riesgo ni antecedentes de frecuentar instituciones sanitarias. Este hallazgo se asoció a la aparición de una nueva cepa de *S. aureus* asociada a la comunidad (SAMR-AC), responsable del incremento de las infecciones por este microorganismo en la última década. Como particularidad, estos SAMR no presentaron resistencia acompañante a otros antimicrobianos (ATM) no betalactámicos.

SAMR-AC ha tenido una rápida expansión en los EE. UU. y ha afectado a pacientes con y sin exposición al ámbito hospitalario, pero también se detectó un aumento en otros países por la circulación de clones internacionales de SAMR-AC<sup>11,15,26</sup>. Esta situación se detectó en Argentina a partir del 2003<sup>6,19-21</sup>. Dado este contexto, nos propusimos analizar si se produjeron cambios en la incidencia de las infecciones por *S. aureus* en los pacientes asistidos en el Hospital Evita de Lanús, a lo largo de 12 años. Como objetivos secundarios se realizó la comparación entre la población adulta y pediátrica, con el fin de conocer los focos de infección más frecuentes, determinar el lugar de adquisición de la infección y analizar si

se produjeron modificaciones en el perfil de resistencia antimicrobiana.

## Materiales y métodos

Se realizó un análisis retrospectivo a partir de la información clínico-microbiológica disponible en la base de datos del Laboratorio de Bacteriología, de las infecciones por *S. aureus* documentadas entre 2002 y 2013, en pacientes adultos (PA) y pediátricos (PP), y entre ambos grupos. Para ello la muestra bajo análisis se dividió en 3 períodos de 4 años: período 1 (PE1): 2002-2005; período 2 (PE2): 2006-2009, y período 3 (PE3): 2010-2013.

Se estimó la tasa de incidencia de casos a partir de la información del departamento de estadísticas del hospital, tomando como numerador la cantidad de pacientes infectados por *S. aureus* y como denominador el número total de egresos para ese año para cada población, respectivamente, excluyéndose los casos de Neonatología.

Se consideró como caso de infección el evento clínicamente significativo de infección microbiológicamente documentado por *S. aureus*, el que puede incluir la aparición de más de un sitio de infección.

Se valoró si el inicio de la infección estuvo asociado al hospital o a la comunidad empleando los criterios del *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC), Atlanta, EE. UU.)<sup>3</sup>, considerando de inicio en el hospital a aquella infección que se manifiesta luego de 48 h desde la atención médica, durante la hospitalización o como consecuencia de ella y sin estar presente o en incubación al ingreso del paciente. Se asumieron como infecciones de inicio en la comunidad aquellas diagnosticadas en el momento de la consulta inicial de pacientes ambulatorios sin antecedentes de asistencia o procedimientos médicos, o las que sin manifestarse en el momento del ingreso lo hacen dentro de las 48 h de internación.

Para analizar la existencia de diferencia estadísticamente significativa entre los períodos de estudio y las variables en las 2 poblaciones de pacientes, se aplicó el

test  $\chi^2$  adoptando un valor  $p < 0,05$ . Se calcularon el valor del odds ratio (OR) y el intervalo de confianza (IC) del 95%. Se emplearon los programas Whonet versión 5.6 (OPS), Excel (Microsoft office 2007) y Epidat versión 3.0 (OPS). Se incluyeron solo los aislados documentados de un procedimiento diagnóstico para investigar la etiología de un proceso infeccioso, aplicando métodos y técnicas de procesamiento normalizadas vigentes en la institución, resguardando la identidad de la persona de quien se realizó el estudio. Se excluyeron los estudios de portación/colonización.

**Estudios microbiológicos:** la identificación de los aislados se realizó por pruebas bioquímicas manuales normalizadas. A fin de no duplicar la información, se consideró solo el primer aislado de cada caso. La sensibilidad a metilicina (SAMS) se determinó mediante pruebas de difusión en discos de oxacilina de 1  $\mu\text{g}$  y/o de ceftiofina de 30  $\mu\text{g}$ , según la norma del *Clinical Laboratory Standard Institute* vigente en el momento del ensayo<sup>4</sup>. Se testaron además los siguientes ATM: gentamicina, rifampicina, trimetoprima-sulfametoxazol, minociclina, eritromicina, clindamicina, fluoroquinolonas y vancomicina. A partir del 2009, la sensibilidad a ATM se ensayó simultáneamente por difusión y por dilución en el Sistema Phoenix (SPh) versión 6.01A empleando paneles PMIC/ID-107 (Becton Dickinson, EE. UU.). Linezolid y daptomicina se testaron solo por dilución en SPh y tigeciclina por difusión interpretando para este ATM los resultados con los puntos de corte recomendados por la *Food and Drug Administration*<sup>10</sup>.

En los casos donde se obtuvieron resultados discordantes entre las pruebas de difusión y dilución para metilicina, se realizó la prueba de aglutinación en látex para la detección de la proteína PBP2a (Biomérieux), resultado de la expresión del gen *mecA* determinante de la metilicina-resistencia.

## Resultados

**Número de casos y tasa de incidencia.** En el período de estudio se detectaron 2486 casos de infección por *S. aureus*: 2125 en PA y 361 en PP, su distribución anual y la tasa de incidencia para cada grupo de pacientes se detalla en la [figura 1](#).

La proporción de infecciones por *S. aureus* en PP respecto de los adultos señaló un aumento muy significativo de casos en el último período en relación con el primero ( $\chi^2 = 28,12$ ;  $p < 0,0001$ ; OR = 2,09 [1,58-2,76]) y al segundo ( $\chi^2 = 14,46$ ;  $p < 0,0001$ ; OR = 1,66 [1,28-2,17]), con porcentajes (n) de 11% (93/862), 13% (111/840) y 20% (157/784) en P1, P2 y P3, respectivamente ([figura 1](#)).

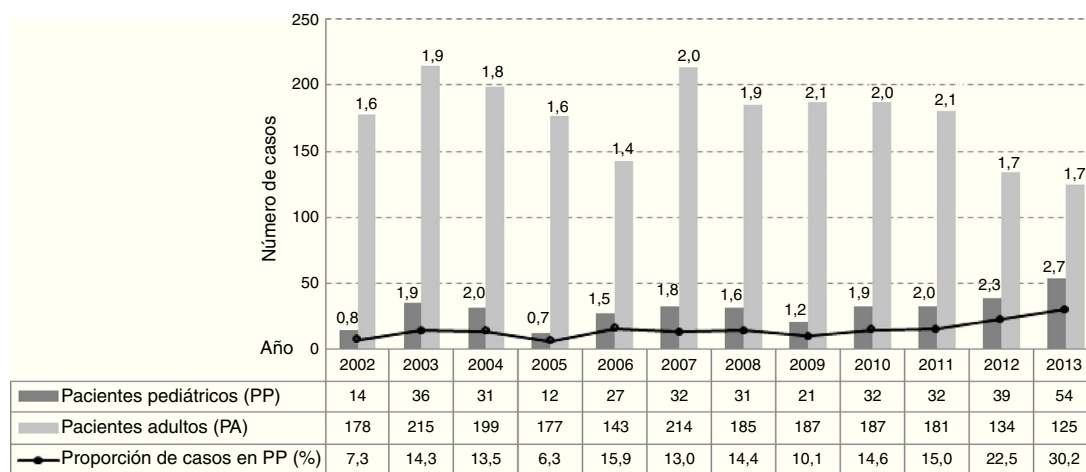
Del análisis se desprende que la incidencia de casos en los PA no evidenció cambios entre el principio y el final del período ( $\chi^2 = 0,65$ ;  $p > 0,05$ ); se registró un aumento significativo entre 2006 y 2007 ( $\chi^2 = 4,88$ ;  $p < 0,05$ ) y un descenso significativo en los últimos 3 años ( $p < 0,05$ ). En la población de PP la tasa de incidencia tuvo un aumento muy significativo entre el inicio y el final del período, un descenso significativo entre 2004 y 2005 ( $p < 0,05$ ) y un aumento más acentuado y continuo a partir del 2009 ( $\chi^2 = 7,24$ ;  $p < 0,00001$ ).

**Fuente de aislamiento en PP.** Las muestras a partir de las que documentó una infección por *S. aureus* en los PP correspondieron por frecuencia a: el 43,8% muestras de PEA (n = 158), el 26,7% sangre (n = 97), el 9,4% materiales de vías respiratorias inferiores (n = 33) y el 20% restante a muestras varias (n = 73).

Al comparar el número de muestras con aislamiento de *S. aureus* para las 3 fuentes de infección más frecuentes (n = 288), se encontró un aumento significativo de infecciones de PEA en el tercer ( $\chi^2 = 16,24$ ;  $p = 0,0001$ ; OR = 3,04 [1,75-5,28]) y el segundo período ( $\chi^2 = 4,55$ ;  $p = 0,03$ ; OR = 0,52 [0,29-0,95]) respecto del primero. No ocurrió lo mismo entre PE3 y PE2 ( $p > 0,05$ ). Al comparar el número de bacteriemias por *S. aureus*, se observó un descenso significativo en el último período ( $\chi^2 = 7,86$ ;  $p < 0,005$ ; OR = 0,44 [0,25-0,78]); no obstante, se encontró un aumento significativo de bacteriemias a partir de un foco asociado a PEA (celulitis, absceso, impétigo, etc.) en PE2 y PE3 respecto de PE1 ( $\chi^2 = 4,39$ ;  $p = 0,03$ ; OR = 0,23 [0,05-0,97] y  $\chi^2 = 4,12$ ;  $p = 0,04$ ; OR = 0,24 [0,06-0,95], respectivamente).

La cantidad de muestras con rescate de *S. aureus* asociado a infecciones de vías aéreas inferiores no presentó diferencias entre los 3 períodos ( $p > 0,05$ ) ([tabla 1](#)).

**Fuente de aislamiento en PA.** Las muestras a partir de las que se documentó una infección por *S. aureus*



**Figura 1** Número de casos e incidencia anual de infecciones por *Staphylococcus aureus* en pacientes adultos y pediátricos. HIGA «Evita», 2002-2013.

**Tabla 1** Fuente de aislamiento de *Staphylococcus aureus* en los pacientes pediátricos (PP) y adultos (PA) en los 3 períodos

Fuente de aislamiento	Documentación microbiológica de la infección por <i>S. aureus</i> en ambos grupos de pacientes n (%)					
	PP			PA		
Períodos	PE1	PE2	PE3	PE1	PE2	PE3
Hueso	3 (3,2)	0	1 (0,6)	21 (2,7)	12 (1,6)	21 (3,3)
L. articular	2 (2,2)	3 (2,7)	2 (1,3)	10 (1,3)	18 (2,5)	6 (1,0)
L. pleural	3 (3,2)	1 (0,9)	4 (2,5)	23 (3,0)	6 (0,82)	0
LCR	1 (1,1)	0	0	6 (0,8)	5 (0,7)	3 (0,5)
Muestras de VAI <sup>a,d</sup>	6 (6,5)	13 (11,7)	14 (8,9)	137 (17,8)	133 (18,2)	74 (11,8) <sup>n</sup>
L. abdominal	1 (1,1)	0	1 (0,6)	25 (3,3)	19 (2,6)	13 (2,1)
Ganglio	2 (2,2)	1 (0,9)	2 (1,3)	7 (0,9)	2 (0,3)	4 (0,6)
Oído <sup>b</sup>	5 (5,4)	1 (0,9)	0	3 (0,4)	3 (0,4)	1 (0,2)
Orina	2 (2,2)	5 (4,5)	4 (2,5)	89 (11,5)	83 (11,4)	59 (9,4)
Acceso vascular	1 (1,1)	3 (2,7)	2 (2,2)	25 (3,3)	28 (3,8)	14 (2,2)
Sangre <sup>a,c</sup> /MO <sup>j</sup>	34 (36,5) <sup>h</sup>	31 (27,9)	32 (20,4) <sup>i</sup>	217 (28,2)	219 (30,0)	203 (32,3)
PEA <sup>a</sup>	26 (27,9) <sup>e</sup>	47 (42,4) <sup>f</sup>	85 (54,1) <sup>g</sup>	149 (19,3) <sup>k</sup>	157 (21,5) <sup>l</sup>	209 (33,3) <sup>m</sup>
H. quirúrgica	1 (1,1)	0	1 (5,8)	19 (2,5)	12 (1,6)	5 (0,8)
Resto/sin datos	6 (6,5)	6 (5,4)	9 (6,4)	38 (4,9)	27 (3,7)	15 (2,4)
Total (100)	93	111	157	769	729	627

MO: médula ósea; VAI: muestras de vías aéreas inferiores, tomadas en pacientes para diagnóstico de neumonía.

<sup>a</sup> Representan más del 70% de las muestras totales de cada grupo respectivamente.

<sup>b</sup> Muestras por timpanocentesis de otitis media aguda.

<sup>c</sup> Sangre/MO: el número de bacteriemias secundario a un foco en PEA en cada período fue 3, 9 y 9 en PP y 12, 19 y 23 en PA.

En PP: <sup>d</sup>  $p > 0,05$  (NS); <sup>e</sup> respecto de <sup>e</sup>:  $p = 0,001$ ; <sup>g</sup> respecto de <sup>f</sup>  $p > 0,05$  (NS); <sup>f</sup> respecto de <sup>e</sup>:  $p = 0,03$ ; <sup>i</sup> respecto de <sup>h</sup>:  $p < 0,005$ .

En PA: <sup>j</sup>  $p > 0,05$  (NS); <sup>m</sup> respecto de <sup>l</sup>:  $p < 0,001$ ; <sup>m</sup> respecto de <sup>k</sup>:  $p < 0,001$ ; <sup>l</sup> respecto de <sup>k</sup>:  $p > 0,05$  (NS); <sup>n</sup>:  $p < 0,05$ .

correspondieron por frecuencia a: 30,0% sangre (n = 39), 24,3% PEA (n = 515), 16,2% muestras de vías respiratorias inferiores (n = 344), 10,9% orina (n = 231) y 18,6% (n = 396) a muestras variadas.

Al comparar por períodos, el número de muestras con aislamiento de *S. aureus* para las 3 fuentes de infección más frecuentes (n = 1498) se detectó un marcado aumento de infecciones de PEA en el tercer período respecto de PE2 ( $\chi^2 = 23,80$ ;  $p < 0,0001$ ; OR = 0,54 [0,43-0,69]) y PE1 ( $\chi^2 = 35,28$ ;  $p < 0,0001$ ; OR = 0,48 [0,37-0,61]), pero no entre PE2 y PE1, y una disminución significativa de neumonías en el último período ( $\chi^2 = 10,81$ ;  $p < 0,001$ ; OR = 0,59 [0,44-0,81]). No se evidenció diferencia en las bacteriemias ( $p > 0,05$ ), pero al analizarlas de acuerdo con el foco, se documentó un aumento significativo de bacteriemias a partir de un foco asociado a PEA en PE3 ( $\chi^2 = 4,61$ ;  $p < 0,05$ ; OR = 0,45 [0,22-0,94]) (tabla 1).

Dado que *S. aureus* frecuentemente es responsable de bacteriuria de salida a partir de un foco distante, las muestras de orina con rescate de *S. aureus* se excluyeron del análisis.

**Origen de la infección.** Se investigó si el lugar de inicio de las infecciones por *S. aureus* se relacionó a la asistencia hospitalaria (HO) o a la comunidad (CO) acorde con criterios recomendados en la literatura<sup>8,18</sup>. Debido a la falta de datos, solo se analizaron los 2 últimos períodos; no obstante, se puso en evidencia que en los PP hubo un aumento significativo ( $\chi^2 = 4,45$ ;  $p < 0,05$ ; OR = 0,57 [0,34-0,96]) y en los PA un aumento muy significativo ( $\chi^2 = 24,15$ ;  $p < 0,001$ ; OR = 0,58 [0,47-0,72]) de infecciones por *S. aureus* originadas en el hospital en el último período. Los datos se detallan en la tabla 2.

**Perfil de resistencia a los ATM entre PE1 y PE3.** Al analizar el perfil de resistencia a los ATM a lo largo de la vigilancia, el 78% de las cepas aisladas de PP durante PE3 presentó resistencia a meticilina (SAMR), mientras que en PE1 la SAMR fue del 28% ( $\chi^2 = 56,67$ ;  $p < 0,0001$ ; OR = 0,11 [0,06-0,24]). También se detectó una modificación en el perfil de resistencia a ATM no betalactámicos en los SAMR, con un aumento significativo de cepas sin resistencia acompañante en el tercer ( $\chi^2 = 24,2$ ;  $p < 0,0001$ ; OR = 0,07 [0,01-0,25]) y segundo períodos ( $\chi^2 = 14,9$ ;  $p < 0,0001$ ; OR = 0,09 [0,02-0,36]) respecto del primero, con valores de 66, el 58 y el 12%, respectivamente (tabla 3).

El porcentaje de resistencia individual a los ATM no betalactámicos en SAMR mostró una disminución significativa en PE3 ( $p < 0,001$ ) (tabla 4).

En 153 *S. aureus* aislados entre 2009 y 2013, se determinó la concentración inhibitoria mínima (CIM) a vancomicina empleando el SPH con los siguientes resultados: CIM<sub>50</sub> = 1 mg/l, CIM<sub>90</sub> = 1 mg/l y rango 0,5-2,0 mg/l. Solo 2 aislados tuvieron CIM = 2,0 mg/l.

En los PA el porcentaje de SAMR no presentó variaciones significativas a lo largo de la vigilancia y se mantuvo en un valor promedio del 50%. Al igual que en los PP, se obtuvo un aumento en la proporción de cepas SAMR sin resistencia acompañante, con porcentajes del 9, el 25 y el 49% en PE1, PE2 y PE3, respectivamente ( $\chi^2 > 100$ ;  $p < 0,0001$ ; OR = 0,09 [0,06-0,15]) (tabla 3).

El porcentaje de resistencia individual a los ATM no betalactámicos en SAMR resultó significativamente menor en PE3 ( $p < 0,001$ ) (tabla 4).

En 651 *S. aureus* aislados entre 2009 y 2013 se determinó la CIM a vancomicina por el SPH con los siguientes

**Tabla 2** Distribución del número de casos de infección por *Staphylococcus aureus* de acuerdo con el lugar de inicio en ambas poblaciones

Período (casos totales)	N.º de infecciones por <i>S. aureus</i> según el lugar de inicio (%)		
	Hospital	Comunidad	Sin información
<i>Pacientes pediátricos</i>			
PE1 (93)	18 (19)	39 (42)	36 (39)
PE2 (111)	32 (29)	74 (67)	5 (4)
PE3 (157) <sup>a</sup>	65 (41) <sup>a</sup>	92 (59)	0 (0)
<i>Pacientes adultos</i>			
PE1 (769)	255 (33)	152 (20)	362 (47)
PE2 (729)	328 (45)	355 (49)	46 (6)
PE3 (627) <sup>b</sup>	366 (58) <sup>b</sup>	250 (40)	11 (2)

<sup>a</sup> Se demuestra un aumento significativo ( $\chi^2 = 4,45$ ;  $p = 0,03$ ) de infecciones de inicio en el hospital en PP.

<sup>b</sup> Se demuestra un aumento muy significativo ( $\chi^2 = 24,15$ ;  $p < 0,00001$ ) en PA.

resultados: CIM<sub>50</sub> = 1 mg/l, CIM<sub>90</sub> = 1 mg/l y rango 0,5-2,0 mg/l. Solo 5 aislados tuvieron CIM = 2,0 mg/l.

*Resistencia a meticilina según el lugar de inicio de la infección en el tercer período (PE3).* El porcentaje de SAMR entre las infecciones de inicio en la comunidad (SAMR-CO) resultó del 57% en los PP y el 37% en los PA; en infecciones con inicio en el hospital (SAMR-HO) fue del 43 y el 63%, respectivamente.

*Infecciones de PEA por SAMR-CO.* Debido a que en ambos grupos de pacientes se evidenció un aumento de infecciones de PEA a lo largo de los años, se analizó cuál fue el

porcentaje de estas infecciones con inicio en la comunidad causadas por SAMR, en relación con el total de casos. En los PP el porcentaje fue (n): 4,3 (4/93); 16 (18/111) y 31 (48/157) desde el PE1 hasta el PE3, señalando un aumento muy significativo ( $\chi^2 = 24,47$ ;  $p < 0,00001$ ; OR = 0,10 [0,03-0,29]).

En los PA resultó: 0,8 (6/769); 6,9 (50/729) y 11,8 (74/627), demostrando también un aumento muy significativo de infecciones de PEA por SAMR-CO ( $\chi^2 = 77,6$ ;  $p < 0,00001$ ; OR = 0,05 [0,02-0,13]) en relación con el resto de los focos de infección.

**Tabla 3** Resultado de las pruebas de sensibilidad a meticilina en los *Staphylococcus aureus* aislados en los 3 períodos de estudio, en pacientes adultos (PP) y pediátricos (PA)

Resultados de las pruebas de sensibilidad en PP							
Período	SAU totales	SAU testados n (%)	SAMS n (%)	SAMR n (%)	SAMR sin resistencia acompañante, n (%)**	SAMR resistente a un solo ATM no betalactámico, n (%)	SAMR resistente a más de un ATM no betalactámico, n (%)
PE1	93	88 (94)	63 (72)	25 (28)	3 (12)	5 (20)	17 (68)
PE2	111	91 (82)	36 (40)	55 (60)	32 (58)	3 (5)	20 (37)
PE3	157	150 (96)	33 (22)	117 (78) <sup>*</sup>	77 (66)	25 (21)	15 (13)
Resultados de las pruebas de sensibilidad en PA							
Período	SAU totales	SAU testados n (%)	SAMS n (%)	SAMR n (%)***	SAMR sin resistencia acompañante, n (%)****	SAMR resistente a un solo ATM no betalactámico, n (%)	SAMR resistente a más de un ATM no betalactámico, n (%)
PE1	769	727 (95)	399 (55)	328(45)	28 (9)	17 (5)	283 (86)
PE2	729	606 (83)	292 (48)	314 (52)	79 (25)	21 (7)	214 (68)
PE3	627	610 (97)	305 (50)	305 (50)	148 (49)	55 (18)	102 (33)

ATM: antimicrobiano; SAMR: meticilino-resistente; SAMS: meticilino-sensible.

<sup>\*</sup>  $p < 0,001$ .

<sup>\*\*</sup>  $p < 0,05$ .

<sup>\*\*\*</sup>  $p > 0,05$  (NS).

<sup>\*\*\*\*</sup>  $p < 0,001$ .

**Tabla 4** Porcentaje de resistencia individual a los antimicrobianos no betalactámicos en SAMR documentados en pacientes pediátricos (PP) y adultos (PA) entre los períodos PE1 y PE3

Antimicrobiano	N.º cepas resistentes/N.º SAMR totales del período (%)			
	PP		PA	
	PE1	PE3*	PE1	PE3*
Gentamicina <sup>a</sup>	16/25 (64)	27/117 (23)	246/328 (75)	110/305 (36)
Eritromicina <sup>a</sup>	20/25 (80)	24/117 (21)	244/328 (74)	117/305 (38)
Clindamicina <sup>a</sup>	17/25 (68)	12/117 (10)	255/328 (78)	100/305 (33)
Fluoroquinolona <sup>a</sup>	14/25 (56)	8/117 (7)	221/328 (67)	72/305 (24)
Rifampicina <sup>a</sup>	1/25 (4)	3/117 (3)	33/328 (10)	37/305 (12)
TMS	2/25 (8)	0/117 (0)	35/328 (11)	5/305 (2)*
Tetraciclina	ND	2/117 (2)	ND	13/305 (4)
Minociclina <sup>a</sup>	0/25 (0)	1/117 (1)	0/328 (0)	3/305 (1)

ND: no determinado.

<sup>a</sup> NS. Todos los SAMS y SAMR testados resultaron sensibles a minociclina, tigeciclina, linezolid, daptomicina y vancomicina.

\*  $p < 0,001$ .

## Discusión

Los SAMR se documentaron por primera vez en 1961 y durante mucho tiempo estuvieron circunscriptos al ámbito hospitalario. A mediados de los años 90 se describieron infecciones por SAMR en pacientes de la comunidad<sup>17</sup>. Estas cepas se denominaron SAMR-AC, definición que fue dada por el CDC en el año 2000, para diferenciarlos de aquellas vinculadas al ámbito nosocomial o SAMR-H<sup>11</sup>.

Tanto SAMR-AC como SAMR-H son resistentes a meticilina, evento clave que condiciona la elección del tratamiento, pues determina la resistencia a todos los ATM betalactámicos. A nivel molecular, es el resultado de la adquisición, en una cepa sensible a meticilina, de un elemento genético móvil llamado cassette cromosómico del estafilococo (SCCmec), portador del gen *mecA*, que codifica para una proteína ligadora de penicilina (PBP 2a) con afinidad reducida por los antibióticos.

Estudios moleculares permitieron demostrar que las cepas responsables de infecciones de inicio en la comunidad diferían de las hospitalarias en el tipo de material genético que expresa la resistencia antimicrobiana. Mientras que las cepas hospitalarias portaban los SCCmec de tipo I, II y III, que incluyen genes de resistencia a antibióticos no betalactámicos, las SAMR-AC portaban el SCCmec tipo IV, que en general no presentan multiresistencia<sup>5,6,11,16,17</sup>. Otra característica diferencial está dada por la presencia de factores de virulencia en los SAMR-AC<sup>7,25</sup>. Estos estudios también evidenciaron la rápida diseminación de unos pocos clones, distintos de los responsables de la diseminación de los SAMR-H<sup>14,17,24</sup>. Esta propagación epidémica de infecciones por *S. aureus* se transformó en un evento preocupante, que motivó a realizar diferentes estudios de vigilancia<sup>6,7,13,15,14,26,27</sup>. En Uruguay, desde el año 2001, SAMR no multiresistente se estableció como un patógeno emergente que causó la muerte de 18 personas en Montevideo entre 2003 y 2004<sup>12</sup>. Amorín et al.<sup>1</sup> realizaron un estudio prospectivo entre 2003 y 2007, describiendo las características clínicas y evolutivas de niños hospitalizados por infecciones invasivas por

SAMR-AC, demostrando una tasa de mortalidad del 6,4% y alto porcentaje de secuelas. Pedreira Anzalone et al.<sup>23</sup> realizaron un estudio prospectivo de infecciones supuradas de PEA, atribuyendo a SAMR-AC el 85% de 1650 infecciones invasivas.

En Argentina, un estudio de vigilancia de infecciones por *S. aureus*, realizado en Córdoba en 2005, demostró una prevalencia de SAMR-AC del 16%<sup>28</sup>. En 2009, un estudio entre 66 hospitales distribuidos en 20 provincias determinó una prevalencia de infecciones por SAMR del 54%; el 37% correspondió a SAMR-AC. Además, se demostró que el 12% de los *S. aureus* con fenotipo SAMR-AC correspondieron a infecciones asociadas al cuidado de la salud y evidenció el predominio del clon ST5-IVa, LPV (+) y la circulación del clon ST30-IVc-LPV (+), responsable de infecciones de inicio en la comunidad en adultos no hospitalizados y también vinculado a infecciones invasivas de la comunidad<sup>5,8,9,13,29,28</sup>.

Paganini et al., en un trabajo multicéntrico realizado en niños, publicado en 2008, detectaron una prevalencia del 53% para las infecciones por *S. aureus* adquiridas en la comunidad, el 62% causadas por SAMR-AC<sup>20</sup>. En un nuevo estudio multicéntrico prospectivo publicado en 2009, compararon las infecciones causadas por SAMR-AC en niños con enfermedad de base o con antecedentes de consultas previas o internación en hospitales, con niños antes sanos, con el mismo tipo de infección. Demostraron que el 68% de 840 infecciones por *S. aureus* se originaron en la comunidad, el 61% causadas por SAMR<sup>21</sup>. Luego, en 2010<sup>22</sup>, Paganini et al. publicaron los resultados de un estudio retrospectivo tras 17 años (1993-2007) de vigilancia de bacteriemias por SAMR-AC en niños, demostrando un aumento significativo de casos asociado a un foco en PEA a partir de 2004, motivando a revalorar el tratamiento empírico de las infecciones graves.

Anodal et al.<sup>2</sup> publicaron en 2012 un estudio prospectivo que involucró a pacientes entre 2 y 90 años con infecciones profundas de PEA, que requirieran tratamiento oral. Documentaron infecciones por SAMR-AC en el 81% de los 37 pacientes. Todos los aislados fueron sensibles a TMS y el 21% de ellos presentó resistencia a clindamicina, destacando la importancia de la documentación microbiológica.

Del análisis de nuestros datos pudimos demostrar que a través del tiempo se produjeron cambios en las infecciones por *S. aureus* con las siguientes características.

En la población pediátrica, la incidencia de casos resultó significativamente mayor en los últimos 5 años; el conjunto de infecciones de PEA resultó el foco de infección prevalente, ocupando el 54% del total de las muestras en el último período, acompañado de un aumento significativo de bacteriemias asociadas a ese foco.

En el último período de la vigilancia (PE3) hubo un aumento significativo: a) del número de infecciones por *S. aureus* con inicio en el hospital, el 43% causadas por aislados meticilino-resistentes (SAMR), y b) del grupo de infecciones de PEA con inicio en la comunidad causadas por SAMR, con una prevalencia del 31% en relación con el total de casos. La resistencia a meticilina aumentó del 28 al 78%, con reducción significativa de la resistencia a ATM no betalactámicos en aislados SAMR. Clindamicina, TMS, minociclina, vancomicina y linezolid resultaron los ATM de mayor utilidad potencial.

En los PA el hemocultivo resultó la fuente de aislamiento prevalente en todo el período; se demostró un aumento significativo de las infecciones de PEA y de bacteriemias asociado ese foco en los últimos 4 años. Si bien la tasa de incidencia de infecciones por *S. aureus* descendió en el último trienio, hubo un aumento muy significativo de infecciones por *S. aureus* con inicio en el hospital, el 63% debido a SAMR. Al igual que en los PP, el subgrupo de infecciones de PEA por SAMR originadas en la comunidad (SAMR-CO) aumentó significativamente, con una prevalencia del 12% al final de la vigilancia.

La meticilino-resistencia promedió un valor del 50%, con una reducción significativa de la resistencia a ATM no betalactámicos en aislados SAMR. TMS, minociclina, tigeciclina, vancomicina y linezolid fueron los ATM de mayor utilidad potencial.

Esta modificación en los porcentajes de meticilino-resistencia y resistencia acompañante en aislados SAMR podría ser una evidencia del tipo de cepa circulante en nuestra población, tal como demuestran los trabajos de epidemiología molecular. Pero la falta de estudios moleculares no permite efectuar ninguna especulación al respecto; además, excede los objetivos planteados para este estudio. Cabe destacar que el criterio empleado para considerar los aislados como vinculados a la comunidad o al hospital se basó en el lugar de inicio de la infección<sup>18</sup>, adoptando las siglas HO para infecciones asociadas al hospital y CO a las de inicio en la comunidad. Es importante señalar que en el primer período de estudio el 39% de las infecciones en pediatría y el 47% de las infecciones de los PA no pudieron ser clasificadas como infecciones HO o CO. Esta falta de datos podría cambiar una de las conclusiones sobre la existencia de un aumento en la proporción de infecciones HO entre PE3 y PE1 que, junto al carácter retrospectivo del estudio, puede ser una limitante del mismo. Coincidiendo con la literatura en ambos grupos de pacientes, hubo un notorio aumento de infecciones de piel y estructuras relacionadas<sup>2,6,8,19-22,27,25</sup>.

La documentación microbiológica del caso y el conocimiento de los cambios en el perfil de la resistencia antimicrobiana a través de la vigilancia permanente son las herramientas fundamentales para adecuar la terapia empírica inicial y su posterior seguimiento individual.

## Responsabilidades éticas

**Protección de personas y animales.** Los autores declaran que los procedimientos seguidos se conformaron a las normas éticas del comité de experimentación humana responsable y de acuerdo con la Asociación Médica Mundial y la Declaración de Helsinki.

**Confidencialidad de los datos.** Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

**Derecho a la privacidad y consentimiento informado.** Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

## Conflicto de intereses

A la fecha, los participantes del estudio declaran no tener conflicto de intereses.

## Agradecimientos

A los Dres. Carlos Piovano y Sonia Gómez, por la lectura crítica del manuscrito.

## Bibliografía

1. Amorín MB, Castro M, Sandín D, Chamorro F, Romero C, Giachetto G, Pírez MC. Infecciones invasivas por *Staphylococcus aureus* meticilino resistente adquirido en la comunidad. Presentación clínica y evolutiva observada en dos centros universitarios. Uruguay 2003-2007. *Rev Med Urug.* 2008;24:230-7.
2. Anodal M, Villani M, Rodríguez L, Schijman M, Terzano M, Gardella N, Mollerach M, Merola G. Infecciones de piel y partes blandas por *Staphylococcus aureus* meticilino resistente de la comunidad. Análisis molecular y genético. *Dermatol Argent.* 2012;18:213-20.
3. CDC/NHSN Surveillance definition of healthcare-associated infection and criteria for specific types of infections in the acute care setting [consultado 26 Feb 2016]. Disponible en: <http://www.cdc.gov/nhsn/PDFs/pscManual/2PSC-IdentifyingHAIs.NHSNcurrent.pdf>
4. Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing; Twenty-Third Informational Supplement M100-S23. Wayne: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2013.
5. Corso A, Gagetti P, Rodríguez M, Ceriana P, Galas M, MRSA Argentinean Working Group. Emergence of the New York/Japan (NY/J) MRSA clone with susceptibility to all non- $\beta$ -lactam antibiotics in Argentina. C2-1819. 43rd ICAAC. 2003. Chicago, EE. UU.
6. David M, Daum R. Community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: Epidemiology and clinical consequences of an emerging epidemic. *Clin Microbiol Rev.* 2010;23:616-87.
7. Dufour P, Gillet Y, Bes M, Lina G, Vandenesch F, Floret D, Jerome E, Hervé R. Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in France: Emergence of a single clone that produces panton-valentine leukocidin. *Clin Infect Dis.* 2002;35:819-24.
8. Egea A, Gagetti P, Lamberghini R, Faccone D, Lucero C, Vin-del A, Tosoronie D, Garnerio A, Saka H, Galas M, S. aureus Study Group-Argentina, Bocco J, Corso A, Sola C. New patterns

- of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) clones, community-associated MRSA genotypes behave like healthcare-associated MRSA genotypes within hospitals, Argentina. *Internal J Med Microbiol.* 2014;304:1086–99.
9. Fernández S, de Vedia L, López Furst MJ, Gardella N, di Gregorio S, Ganaha MC, Prieto S, Carbone E, Lista N, Rotrying F, Stryjewski ME, Mollerach M. 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.
  10. Food and Drug Administration. TYGACIL [consultado 26 Feb 2016]. Disponible en: [http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2005/021821lbl.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2005/021821lbl.pdf)
  11. Gagetti P, Corso A. Actualización en *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina de la comunidad. *Boletín de la Asociación Argentina de Microbiología* 193. Julio-septiembre, 2011.
  12. Galiana A. Infección por *Staphylococcus aureus* meticilino resistente adquirido en la comunidad. *Arch Pediatr Urug.* 2003;74:26–9.
  13. Gardella N, von Specht M, Cuirolo A, Rosato A, Gutkind G, Mollerach M. Community associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, eastern Argentina. *Diag Microbiol Infect Dis.* 2008;62:343–7.
  14. Kaplan S. Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in children. *Semin Pediatr Infect Dis.* 2006;17:113–9.
  15. Kaplan SL, Hulten KG, González BE, Hammerman WA, Lamberth L, Versalovic J, Masson EO Jr. Three-year surveillance of community-acquired *Staphylococcus aureus* infections in children. *Clin Infect Dis.* 2005;40:1785–91.
  16. Kennedy AD, de Leo FR. Epidemiology and virulence of community-associated MRSA. *Clin Microbiol Newsl.* 2009;31:153–60.
  17. Naimi TS, LeDell KH, Boxrud DJ, Groom AV, Steward CD, Johnson SK, Besser JM, O'Boyle C, Danila RN, Cheek JE, Osterholm MT, Moore KA, Smith KE. Epidemiology and clonality of community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in Minnesota, 1996–1998. *Clin Infect Dis.* 2001;33:990–6.
  18. Otter JA, French GL. Community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: The case for a genotypic definition. *J Hosp Infect.* 2012;81:143–8.
  19. Paganini H, Verdaguier V, Rodríguez AC, della Latta C, Hernández C, Berberian C, Pinheiro J, Rosanova M. Infecciones causadas por *Staphylococcus aureus* resistentes a la meticilina en niños provenientes de la comunidad. *Arch Argent Pediatr.* 2006;104:295–300.
  20. Paganini H, della Latta MP, Muller Opet B, Ezcurra G, Uranga M, Aguirre C, Ensinck G, Kamiya de Macarrein M, Miranda M, Ciriacci C, Hernández C, Casimir L, Rial M, Schenonne N, Ronchi E, Rodríguez M, Aprile F, de Ricco C, García Saito V, Vrátnica C, Pons L, Ernst A, Morinigo S, Toffoli M, Bosque C, Monzani V, Mónaco A, Pinheiro J, López M, 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.
  21. Paganini H, della Latta M, Muller B, Ezcurra G, Uranga M, Aguirre C, Ensinck G, Kamiya M, Miranda M, Ciriacci C, Hernández C, Casimir L, Rial MJ, Schenonne N, Ronchi E, Rodríguez M, Aprile F, de Ricco C, Saito V, Vrátnica C, Pons L, Ernst A, Morinigo S, Toffoli M, Bosque C, Monzani V, Mónaco A, Pinheiro J, López M, Maninno L, Sarkis C. Infecciones por *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina adquiridas en la comunidad en niños antes sanos y en niños relacionados al hospital en la Argentina. *Rev Chil Infect.* 2009;26:406–12.
  22. Paganini H, della Latta P, Soto A, Casimir L, Mónaco A, Verdaguier V, Berberiana G, Rosanova M, 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.
  23. Pedreira Anzalone L, Galiana A, Blanco JC, Seijas V, Andújar M, Bazet C. Infecciones de piel y partes blandas. *Biomedicina.* 2006;2:240–5.
  24. Rodríguez-Noriega E, Seas C, Guzmán-Blanco M, Mejía C, Alvarez C, Bavestrello L, Zurita L, Labarca J, Luna J, Salles MJ, Gotuzzo E. Evolution of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* clones in Latin America. *Int J Infect Dis.* 2010;14:e560–6.
  25. Sola C, H. A. Saka, A., Vindel, Córdoba S. *aureus* Collaborative Study Group and J. L. Bocco. High frequency of Panton-Valentine leukocidin genes in invasive methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* strains and the relationship with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in Córdoba, Argentina. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2007; 26:281–286.
  26. Salgado CD, Farr BM, Calfee DP. Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: A meta-analysis of prevalence and risk factors. *Clin Infect Dis.* 2003;36:131–9.
  27. Sola C, Cortes P, Saka HA, Vindel A, Bocco JL. Evolution and molecular characterization of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* epidemic and sporadic clones in Córdoba, Argentina. *J Clin Microbiol.* 2006;44:192–200.
  28. Sola C, Saka HA, Córdoba MRSA Collaborative Study Group, Vindel A, Bocco JL. Emergence and dissemination of a community-associated methicillin-resistant panton-valentine leukocidin-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;46:1826–31.
  29. Sola C, Paganini H, Egea A, Moyano A, Garnerio A, Kevric I, et al. Spread of epidemic MRSA-ST5-IV clone encoding PVL as a major cause of community onset staphylococcal infections in Argentinean children. *PLoSOne.* 2012;7:e30487.