

## Trabajo completo

# Infección asociada al cuidado de la salud por *Staphylococcus aureus* meticilino resistente de la comunidad

RECIBIDO: 17/02/2017

REVISION: 31/03/2017

ACEPTADO: 02/05/2017

Aro, C.<sup>a</sup> • Degiovanni, G.E.<sup>a</sup> • Zurbriggen, M.L.<sup>ab</sup> • Blesa, M.L.<sup>a</sup> • Escurra, G.<sup>a</sup> • Nagel, A.<sup>c</sup> • Mollerach, A.<sup>c</sup> • Méndez, E. de los A.<sup>b</sup> • Tomatis, C.<sup>b</sup> • Baroni, M.R.<sup>ab</sup>

<sup>a</sup> Hospital de Niños Dr Orlando Alassia. Santa Fe. Argentina. Mendoza 4158. Tel:0342-4505900 bacterioalassia@gmail.com

<sup>b</sup> Facultad de Bioquímica y Ciencias Biológicas. Universidad Nacional del Litoral. Ciudad Universitaria UNL Ruta 168 Km 472. Tel: +54 (342) 457 5216

<sup>c</sup> Hospital J.M Cullen. Av. Freyre 2150. Te: 4573340

Autor responsable de la correspondencia: carolinaro@hotmail.com

**RESUMEN:** *Staphylococcus aureus* es uno de los patógenos más importantes para el humano, por su virulencia y capacidad de adquirir rápidamente resistencia a los antimicrobianos, es responsable de infecciones diversas, tanto de origen comunitario como hospitalario. Las infecciones por *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina se circunscribían hasta hace no demasiado tiempo exclusivamente al ámbito hospitalario (SARM-AH) y desde la década de los 90' un problema también frecuente en la Comunidad (SARM-AC), en pacientes previamente sanos. En la actualidad, las cepas SARM-AC que son genéticamente diferentes a las SAMR-AH, son

responsables de las infecciones asociadas al cuidado de la salud. Presentamos el caso clínico de una infección invasiva por SARM-AC en un niño prematuro y su madre. Los aislamientos portaron el gen *mecA*, la leucocidina de Panton-Valentine, el cassette SCCmec tipo IV y *spa* t019 (por asociación: ST30). Ambos aislamientos, atendiendo a criterios fenotípicos y moleculares, fueron categorizados como SARM-AC.

**PALABRAS CLAVES:** *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina, adquirido en la comunidad, leucocidina de Panton-Valentine, infecciones invasivas.

**SUMMARY:** *Healthcare-associated infection by community acquired methicillin-resistant S. aureus.*

*Staphylococcus aureus* is one of the most important pathogens for humans, due to its virulence and the ability to rapidly develop antibiotic resistance. It is responsible for diverse infections, both community and hospital acquired. Infections due to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* were restricted to the hospital setting (HA-MRSA) and, since the 1990s, it has emerged as a common problem in the community (CA-MRSA) in healthy patients. CA-MRSA strains are genetically different

from HA-MRSA and they are responsible for infections associated with health care. We present a case of an invasive infection by MRSA in a premature infant and his mother. The isolates carried the *mecA* gene, Panton-Valentine leucocidin, SCC*mec* type IV cassette and *spa* t019 (by association: ST30). Both isolates, according to phenotypic and molecular characterization, were categorized as CA-MRSA.

**KEYWORDS:** Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, community-acquired, Panton-Valentine leucocidin, invasive infections.

---

## Introducción

*Staphylococcus aureus* es un microorganismo que produce una amplia gama de infecciones en niños y adultos desde, leves en la piel, hasta graves, como neumonía necrotizante, empiema, sepsis, bacteriemia, piomiositis, osteomielitis, fascitis necrotizante y émbolos sépticos. Su protagonismo ha ido creciendo en los últimos años por la aparición de una nueva cepa *S. aureus* resistente a la metilina (SARM). (1,2).

Las infecciones por SARM se circunscribían hasta hace no demasiado tiempo casi exclusivamente al ámbito hospitalario y eran denominadas *S. aureus* resistente a la metilina adquirido en el hospital (SARM-AH). Desde el inicio de la década de los 90', SARM surge como un problema también frecuente en la comunidad. Se los ha encontrado en pacientes previamente sanos, sin contacto con el ámbito hospitalario ocasionando especialmente infecciones de piel y partes blandas. Estas cepas fueron denominadas *S. aureus* resistente a la metilina adquirido en la comunidad

(SARM-AC) y se diseminaron rápidamente y evidenciaron alta virulencia, transmisibilidad y características claramente diferentes de las de origen hospitalario. (2,3).

Lo novedoso es que, en la actualidad, las cepas SARM-AC genéticamente diferentes a las SARM-AH, son responsables también de infecciones nosocomiales, antes, solo causadas por las cepas SARM-AH. (2,4).

Los aislamientos de SARM-AC suelen ser resistentes a todos los beta-lactámicos (penicilina, oxacilina y cefalosporinas) y sensibles a los otros antimicrobianos. Esta característica lo distingue de los aislamientos de SARM-AH, los que comúnmente suelen presentar co-resistencia a múltiples antimicrobianos incluyendo gentamicina, ciprofloxacina y eritromicina. (1,5).

Los aislamientos de SARM, ya sea adquiridos en la comunidad o en el hospital, portan el gen *mecA* el cual está localizado en un elemento genético móvil llamado cassette cromosómico estafilocócico (SCC-*mec*). Actualmente se describen 11 tipos

diferentes de cassettes (SCCmec I, II, III, IV, V, VI, VII, VIII, IX, X, XI). (6,7)

La mayoría de los aislamientos SARM-AC suelen ser portadores del cassette SCCmec IV y algunos del SCCmec V y VII mientras que los adquiridos en hospital suelen portar los cassettes SCCmec I, II, III, VI y VIII. (2). Según describe la literatura los cassettes IX, X y XI son de origen animal. (8,9)

Otra diferencia molecular es la presencia del gen que codifica la leucocidina Pantón-Valentine (PVL por sus siglas en inglés). La PVL es una exotoxina específica de *S. aureus* codificada por los genes *lukS/lukF* e involucrada en el mecanismo de daño tisular, la cual suele estar presente en los aislamientos de SARM-AC pero raramente en los SARM-AH. (1,10,11)

*S. aureus* presenta muchos factores de virulencia incluyendo la proteína A (*spa*) cuya función es impedir la fagocitosis de las células bacterianas por el sistema inmune del huésped. (12) Esta proteína A está codificada en el gen polimórfico *spa* y su secuenciación emerge como un marcador prometedor para la tipificación de cepas y posee buena correlación con las metodologías de referencia MLST y PFGE. (13)

En la actualidad, las definiciones de SARM-AC están basadas en características microbiológicas y genéticas, acompañadas del sitio de inicio de la infección: comunidad y hospital. (14,15,16,17)

Presentamos el caso de una infección invasiva por SARM-AC en un niño prematuro y su madre.

### **A propósito de un caso**

Ingresó al servicio de Neonatología del Hospital de Niños Dr. Orlando Alassia de la ciudad de Santa Fe, un bebé con cinco horas de vida. Se trató de un prematuro de

28 semanas de gestación con un peso al nacer de 1150 g. Su mamá tenía 26 años sin hábitos tóxicos y con un desarrollo del embarazo mal controlado, presentaba como antecedente una cardiopatía congénita valvular corregida quirúrgicamente a los 2 años de edad.

Debido a la enfermedad de membrana hialina severa que presentó el bebé, recibió dos dosis de surfactante y fue sometido a asistencia mecánica respiratoria. Por otra parte, la evaluación cardiológica diagnosticó comunicación interventricular congénita que se resolvió quirúrgicamente. La rectografía acompañada de biopsia resultó normal. Durante su internación presentó enterocolitis necrotizante que se resolvió con tratamiento. Desde el punto de vista nutricional recibió alimentación parenteral durante 42 días, luego nutrición enteral completa. A los 84 días de vida presentó mal estado general, reticulado, cianosis, apnea, postura hipertónica, flexión de miembros e hipoactivo; por lo que se le suministraron inotrópicos, anticonvulsivos y se realizaron análisis de laboratorio y estudios radiológicos. Ocho días después, se presentó irritable, con hipertonia y una lesión en la región dorsal izquierda en la que, mediante ecografía, se confirmó la presencia de una colección de aspecto líquido de 30 x 12 mm. Se drenó el absceso y se envió al laboratorio de microbiología para cultivo. Simultáneamente, se tomaron dos muestras para hemocultivos (HMC). En ambos materiales se obtuvo desarrollo de SARM resistente a eritromicina y clindamicina. Se instauró tratamiento antibiótico durante 14 días con vancomicina endovenoso y 7 días con trimetoprima-sulfametoxazol presentando una evolución favorable. A la semana de haber finalizado el esquema antibiótico, reapareció el absceso por lo que fue nueva-

mente drenado y enviado al laboratorio para cultivo. Se tomaron dos muestras para HMC. Se aisló, de la secreción, el mismo SARM obtenido en las muestras anteriores y los HMC resultaron negativos. Ante este resultado se instauró el mismo tratamiento antibiótico anterior.

A los 150 días de vida desmejoró la mecánica respiratoria, presentando bronquiodisplasia pulmonar. Estudios radiológicos evidenciaron imagen compatible con osteomielitis y se decidió tratamiento quirúrgico. Se envió al laboratorio material óseo para cultivo y se tomaron HMC. Del material óseo se aisló SARM con idéntico perfil de sensibilidad que los anteriores y los HMC resultaron negativos.

Durante la internación del bebé, aproximadamente a los 100 días, la madre fue derivada al Hospital José María Cullen por presentar exantema, prurito y fiebre estando medicada con cefalexina por sospecha de mastitis. Al examen físico presentó tumoración dolorosa en mama derecha con secreción purulenta y fiebre, de cinco días de evolución, edema bpalpebral bilateral y enantema en cavidad oral. Frente al examen cardiológico se observó ritmo regular, sin soplos, pulsos positivos y sin edemas periféricos. Se presentó somnolienta, sin signos meníngeos ni de foco motor. En la piel presentó exantema urticariforme generalizado respetando las palmas de las manos y las plantas de los pies; además se observaron lesiones purpúricas palpables en muslo derecho. Se suspendió cefalexina y se rotó a clindamicina. A las 24 hs de evolución se observó disminución del exantema con buena evolución de la mastitis. A las 72 hs presentó registros febriles y se constató soplo sistólico polifocal a predominio de mesocardio, sin irradiación y agregó

colección purulenta en quinto dedo de mano izquierda. Se tomaron tres muestras de HMC y se solicitó ecocardiograma transtorácico que evidenció una imagen compatible con vegetaciones a nivel de valva anterior de válvula mitral con leve insuficiencia de la misma.

La paciente persistió febril y con alteración del estado de conciencia (irritabilidad/somnolencia) agregando paresia braquial izquierda e inestabilidad hemodinámica con buena respuesta a fluidos. Se reinterpretó el cuadro como sepsis con probable foco en sistema nervioso central y/o endovascular y se rotó esquema a vancomicina. Se valoró por neurología con una tomografía computada de cráneo donde se observaron áreas hipodensas a nivel de lóbulo frontal, ttemporo-parietal y occipital derecho e izquierdo. El estudio fisicoquímico del LCR mostró hipogluorraquia y pleocitosis neutrofílica (260 elementos, PMN: 80%). Se constató mediante ecocardiograma transesofágico una vegetación (15.5 x 9 mm) a nivel de valva anterior de válvula mitral con leve insuficiencia de la misma. Ante el diagnóstico probable de endocarditis infecciosa se rotó al esquema vancomicina más gentamicina y se trasladó la paciente a Unidad Coronaria. Se tomaron 3 muestras de HMC y se aisló en 3/3 muestras SARM resistente a clindamicina y eritromicina. La detección de la resistencia a dichos antibióticos se realizó mediante sistema automatizado Vitek 2C y por difusión con discos, colocándolos a 20 mm de borde a borde.

La concentración inhibitoria mínima de vancomicina resultó igual a 1µg/mL según sistema automatizado Vitek 2C y por método epsilométrico. No se detectó heteroresistencia usando técnica de predifusión. La muestra remitida de LCR se cultivó según metodología convencional y no se obtuvo desarrollo.

Se tomaron 2 muestras de HMC de control obteniéndose en 2/2 desarrollo de SARM. Se aumentó la dosis de vancomicina a 3 gr/día, teniendo en cuenta que el valor de la vancocinemia en valle fue de 11,4  $\mu\text{g/mL}$ . Se realizó una cirugía de válvula mitral por presentar bacteriemia persistente y embolias mayores y se cultivó la válvula mitral desarrollando SARM resistente a clindamicina y eritromicina. Luego de la cirugía fue sometida a asistencia mecánica respiratoria e inotrópicos, se tomaron HMC resultando negativos y se monitoreó vancocinemia en valle obteniéndose un valor de 41,5  $\mu\text{g/mL}$ . Continuó febril por lo que se agregó al esquema, rifampicina con CIM igual a 0,5  $\mu\text{g/ML}$ .

A los 10 días del post operatorio se tornó afebril, estable hemodinámicamente sin requerimiento de inotrópicos. Se realizó extubación. Se encontraba lúcida, vigil, con hemiplejía braquial izquierda como secuela y anticoagulada con heparina sódica endovenosa en rango terapéutico. A los 14 días del post operatorio evolucionó con registros febriles continuos, depresión del sensorio, midriasis bilateral arreactiva por lo que requirió asistencia mecánica respiratoria. Se realizó tomografía computada de cráneo que evidenció hemorragia cerebral extensa con vuelco biventricular y la paciente falleció a las 24 hs del evento.

Los aislamientos provenientes del niño y de su madre portaron el gen *mecA*, la leucocidina de Panton-Valentine, el cassette *SCCmec* tipo IV y *spa* t019 (por asociación: ST30). Ambos aislamientos, atendiendo a criterios fenotípicos y moleculares, fueron categorizados como SARM-AC. Por otra parte, a ambos aislamientos se les realizó OD PCR, mostrando idéntico patrón de bandas. Dicha metodología fue optimizada en la cátedra de Bacteriología Clínica de la

Facultad de Bioquímica y Ciencias Biológicas de la Universidad Nacional del Litoral (18). De acuerdo al criterio fenotípico de clasificación, la mayoría de las cepas de SARM-AC, no tienen resistencia acompañante, o si la tienen, es a no más de un ATB no beta lactámico (19). Las características fenotípicas y genotípicas descriptas para los aislamientos del presente trabajo confirman su pertenencia al clon epidémico de SARM-AC predominante en nuestro país y son coincidentes con lo reportado por otros autores, quienes comunican que el clon predominante en Argentina es el ST30, *SCCmec* IV, *PVL+*, *spa* t019 y que ha desplazado al ST5, *SCCmec* IV, *PVL+*. (19,20)

Los resultados de este caso clínico ponen en evidencia la necesidad de realizar vigilancia de la resistencia a los antimicrobianos en este tipo de microorganismos, lo que tiene impacto en las políticas de uso de los antibióticos. Por otro lado, resaltamos la conveniencia de realizar una exhaustiva anamnesis de contactos familiares y estudios de colonización ya que la información obtenida contribuye al correcto manejo del paciente.

### Referencias bibliográficas

1. García Apac, C. 2011. *Staphylococcus aureus* meticilino resistente adquirido en la comunidad. *Acta Med. Per.* **28**, 3: 159-62.
2. Otto, M. 2013. Community associated MRSA: what makes them special? *Int J Med Microbiol* **303**, 6: 324-30.
3. Otto, M. 2010. Basis of virulence in community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Annu Rev Microbiol* **64**:143-62.
4. Egeaa, AL.; Gagettib, P.; Lamberghinic, R.; Faccone, D.; et al. 2014. New patterns of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) clones, community-associated MRSA genotypes behave like healthcare-associated MRSA gen-

- otypes within hospitals, Argentina. *Int. J Med Microbiol.* **304**: 1086–99.
5. Paganini, H.; Verdaguer, V.; Rodriguez, AC.; Della Latta, P.; *et al.* 2006. *Arch Argent Pediatr.* **104**, 4: 295-300.
  6. Zhang, K.; McClure, J.; Elsayed, S.; Conly, J. 2008. Novel Staphylococcal Cassette Chromosome mec Type, Tentatively Designated Type VIII, Harboring Class A mec Type 4 ccr Gene Complexes in a Canadian Epidemic Strain of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob. Agents Chemother.* **53**, 2: 531-40.
  7. Li, S.; Skov, RL.; Han, X.; Larsen, AR.; Larsen, J.; Sørum, M.; Wulf, M.; Voss, A.; Hiramoto, K. and Ito, T. 2011. Novel Types of Staphylococcal Cassette Chromosome mec Elements Identified in Clonal Complex 398 Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Strains. *Antimicrob. Agents Chemother.* **55**, 6: 3046–3050.
  8. Shore, A.; Deasy, E.; Slickers, P.; Brennan, G.; O'Connell, B.; Monecke, S.; Ehrlich, R and Coleman, D. 2011. Detection of Staphylococcal Cassette Chromosome mec Type XI Carrying Highly Divergent mecA, mecI, mecR1, blaZ, and ccr Genes in Human Clinical Isolates of Clonal Complex 130 Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob. Agents Chemother.* **55**, 8: 3765–3773.
  9. International Working Group on the Staphylococcal Cassette Chromosome elements. Disponible en: [http://www.sccmec.org/Pages/SCC\\_TypesEN.html](http://www.sccmec.org/Pages/SCC_TypesEN.html)
  10. Deurenberg, R.; Stobberingh, E. 2008. The evolution of *Staphylococcus aureus*. *Infection, genetics and evolution.* **8**,6:747-63.
  11. Arzu, K.; Keramet, Y.; Muhammet, SP; Gulnar, S.; *et al.* 2016. Disseminated Pantone-Valentine Leukocidin-Positive *Staphylococcus aureus* infection in a child. *Arch Argent Pediatr.* **114**, 2: e75-e77/e75.
  12. Votintseva, A.; Fung, A.; Miller, R.; Knox, K.; Godwi, H.; *et al.* 2014. Prevalence of *Staphylococcus aureus* protein A (*spa*) mutants in the community and hospitals in oxfordshire. *BMC Microbiology.* **14**:63.
  13. Strommenger, B.; Bräulke, C.; Heuck, D.; Schmidt, B.; *et al.* 2008. *spa* Typing of *Staphylococcus aureus* as a Frontline Tool in Epidemiological Typing. *J. Clin. Microbiol.* **46**, 2: 574-81.
  14. Klevens, R M.; Morrison, M A.; Nadle, J.; Petit, S.; *et al.* 2007. Invasive methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in the United States. *JAMA.* **298**:1763-71.
  15. Otter, JA.; French, G. 2011. Community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* strains as a cause of healthcare-associated Infection. *J Hosp Infect.* **79**:189-93.
  16. Otter, JA and G. L. French. 2012. Community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: the case for a genotypic definition. *J Hosp Infect* **81**:143-8.
  17. Klevens, R M.; Morrison, M.; Fridkin, S K.; Reingold, A.; Petit, S.; *et al.* 2006. Community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and healthcare risk factors. *Emerg Infect Dis.* **12**: 1991-3.
  18. Bellon, A.; Baroni, M.; Mendosa, A.; Cristobal, S.; Mollerach, A.; Nagel, A., Méndez, E. 2013. Utilización de herramientas moleculares para investigar la diversidad genómica de *Staphylococcus aureus* metilicilino resistentes adquiridos en la comunidad. XIII Congreso Argentino de Microbiología (CAM 2013) y II Congreso de Microbiología Agrícola y Ambiental (DIMAY). 23 al 26 de septiembre de 2013. Buenos Aires.
  19. Fernandez, S.; Vedia, L de.; Lopez Furst, MJ.; Gardella, N.; Di Gregorio, S.; Ganaha, MC.; Prieto, S.; Carbone, E.; Lista, N.; Rotrying, F.; Stryjewski, ME.; Mollerach, M. 2013. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* ST30-SCCmec IVc clone as the major cause of community-acquired invasive infections in Argentina. Short communication. *Infection, Genetics and Evolution* **14**: 401–405.
  20. Mollerach, M. 2015. Current trends in Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in Argentina. *Journal of Science, Humanities and Arts.* **2**. DOI: 10.17160/josha.2.3.33.