

Lidia García-Agudo¹,
 María Huertas Vaquero¹,
 M^a Ángeles Asencio Egea¹,
 Rafael Carranza González¹,
 Pedro García-Martos²

Sensibilidad a antimicrobianos de cepas de *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina procedentes de pacientes ambulatorios

¹Unidad de Microbiología. Servicio de Análisis Clínicos. Hospital General La Mancha-Centro. Alcázar de San Juan, Ciudad Real.

²Servicio de Microbiología. Hospital Universitario Puerta del Mar. Cádiz.

RESUMEN

Introducción: Cepas de *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina de origen comunitario (SARM-C) han aparecido en todo el mundo como causa de infección en pacientes sin factores de riesgo. Estos SARM-C son diferentes de las cepas nosocomiales en su epidemiología, microbiología y manifestaciones clínicas. Describimos las características epidemiológicas y la resistencia a los antimicrobianos de todas las cepas SARM-C aisladas en el último trienio en el Laboratorio de Microbiología del Hospital General La Mancha Centro (Alcázar de San Juan, Ciudad Real).

Métodos: Realizamos un análisis retrospectivo de los cultivos microbiológicos de los pacientes con *S. aureus* diagnosticados desde 2007 a 2009 en el Área Sanitaria La Mancha-Centro de la Comunidad de Castilla-La Mancha.

Resultados: La distribución de SARM-C a lo largo de los años fue de 26 de un total de 97 aislamientos de *S. aureus* en 2007 (26,8%), 40/113 en 2008 (35,4%) y 57/157 en 2009 (36,3%). La proporción en infecciones de piel y tejidos blandos fue del 63,4%. El total de las cepas fue sensible a linezolid, quinupristina/dalfopristina y glucopéptidos. La resistencia fue elevada frente a fluoroquinolonas (94,3%), eritromicina (87,0%), tobramicina (82,9%) y clindamicina (65,3%).

Conclusiones: El porcentaje de aislados de SARM-C a lo largo del periodo de estudio experimentó un claro aumento. La mayor parte correspondió a muestras de infecciones de piel y partes blandas. Las resistencias a antimicrobianos más comúnmente asociadas fueron a fluoroquinolonas, eritromicina, tobramicina y clindamicina. El conocimiento de la epidemiología de SARM-C es importante para prevenir que estas cepas lleguen a ser endémicas en el mundo.

Palabras clave: *Staphylococcus aureus*, SARM, resistencia a meticilina, infecciones de heridas, comunidad.

Antimicrobial susceptibility of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* strains from outpatient individuals

ABSTRACT

Background: Community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (CA-MRSA) has emerged worldwide as a cause of infections among patients without risk factors. This CA-MRSA is different from nosocomial strains in terms of epidemiology, microbiology and clinical manifestations. We report the epidemiologic characteristics and resistance to antimicrobial agents of CA-MRSA strains isolated in the last three years in the Microbiology Lab of Hospital General La Mancha-Centro (Alcázar de San Juan, Ciudad Real).

Methods: We performed a retrospective analysis of microbiological cultures in patients with *S. aureus* diagnosed from 2007 to 2009 in La Mancha-Centro Health-Care Area, within Castilla-La Mancha Community.

Results: The distribution of CA-MRSA in the studied period was 26 out of a total of 97 *S. aureus* isolates in 2007 (26.8%), 40/113 in 2008 (35.4%) and 57/157 in 2009 (36.3%). The percentage from purulent skin and soft tissue infections was 63.4%. All strains were susceptible to linezolid, quinupristin/dalfopristin, and glycopeptides. The resistance was high to fluoroquinolones (94.3%), erythromycin (87.0%), tobramycin (82.9%), and clindamycin (65.3%).

Conclusions: CA-MRSA isolates percentage increased along the period of the study. The majority were obtained from skin and soft tissue specimens. The most commonly associated antimicrobial resistance was to fluoroquinolones, erythromycin, tobramycin and clindamycin. An understanding of the CA-MRSA epidemiology is important to prevent these organisms from becoming endemic in the world.

Key words: *Staphylococcus aureus*, MRSA, methicillin-resistant, wound infections, community.

Correspondencia:
 Lidia García-Agudo
 Hospital General de Tomelloso
 Laboratorio de Análisis Clínicos
 Vereda de Socuellamos s/n
 13700 Tomelloso
 Tel: +34926525837

E-mail: lidiagarciaagudo@gmail.com

INTRODUCCIÓN

Staphylococcus aureus resistente a meticilina (SARM) es un importante patógeno nosocomial y, actualmente, también comunitario. En los últimos años la epidemiología del SARM ha cambiado y el problema ya no se circunscribe únicamente al entorno hospitalario, sino que se ha extendido a la comunidad. Los primeros casos de infección aparecieron en ancianos residentes en centros de media y larga estancia que ingresaban con frecuencia en el hospital, descritos como infecciones asociadas al sistema sanitario^{1,2}, pero en los últimos años han aparecido también casos de infección exclusivamente comunitaria en personas sin contacto previo con el sistema sanitario y sin factores de riesgo para la adquisición de SARM^{3,4}. Estas cepas comunitarias se diferencian de las hospitalarias en sus características epidemiológicas, microbiológicas y clínicas⁵.

Gracias a la epidemiología molecular se sabe que existe un flujo continuo de cepas SARM del hospital a la comunidad y viceversa. De hecho, recientemente se ha comunicado la introducción y diseminación en los hospitales de cepas comunitarias que provocan infecciones nosocomiales⁶.

Existen muy pocos estudios de prevalencia de SARM en la comunidad, pues la mayoría de las investigaciones se ha llevado a cabo en el medio hospitalario y en unidades de larga estancia⁷⁻¹⁴. Nuestro objetivo en este trabajo es proporcionar información sobre la frecuencia y evolución de los aislados de SARM en pacientes ambulatorios del Área Sanitaria La Mancha-Centro, de la Comunidad de Castilla-La Mancha, en el último trienio.

MATERIAL Y MÉTODOS

Hemos realizado un estudio retrospectivo de todos los aislamientos de *S. aureus* en muestras de pacientes procedentes de los Centros de Salud dependientes del Hospital General La Mancha-Centro de Alcázar de San Juan (Ciudad Real) y en los atendidos en el Servicio de Urgencias de dicho hospital, durante los tres últimos años (2007-2009).

Las muestras de estos pacientes se cultivaron en medios generales y selectivos. La identificación presuntiva de los aislados se estudió por la prueba de coagulasa y su identificación definitiva a través del sistema automatizado Vitek 2 (bioMérieux, Francia), utilizando tarjetas AST-P588. A través de este mismo sistema se ensayó la resistencia a meticilina con ceftioxitina a concentración de 6 mg/L, y la sensibilidad a penicilina, oxacilina, eritromicina, clindamicina, quinupristina-dalfopristina, gentamicina, tobramicina, ciprofloxacino, levofloxacino, tetraciclina, ácido fusídico, cotrimoxazol, rifampicina, linezolid, vancomicina, teicoplanina y mupirocina. Los datos del estudio se obtuvieron a través del programa informático bioLIAISON (bioMérieux, Francia).

RESULTADOS

Durante el período comprendido entre 2007 y 2009 se aislaron un total de 367 cepas de *S. aureus* de muestras procedentes de pacientes ambulatorios. De todos los aislamientos de *S. aureus*, 123 se catalogaron como resistentes a meticilina (33,5%). Su distribución en las diferentes muestras se recoge en la tabla 1.

La proporción de SARM en exudados de heridas, úlceras y abscesos fue del 21,8%, que supone el 65,0% del total de SARM aislados; en muestras de orina el porcentaje de cepas de SARM fue del 21,9%, pero sólo supone el 7,4% de todos los aislamientos. La distribución de SARM a lo largo de los años fue de 26 de un

Muestras	Procedencia de las cepas estudiadas			
	<i>S. aureus</i> sensible a meticilina		SARM-C	
	Número	Porcentaje	Número	Porcentaje
Heridas, úlceras y abscesos	248	67,5	80	65,0
Orinas	50	13,6	27	21,9
Sangre	28	7,6	8	6,5
Exudados óticos	13	3,5	0	0
Líquidos de drenaje	7	1,9	4	3,2
Exudados vaginales	6	1,6	1	0,8
Exudados conjuntivales	5	1,4	0	0
Líquidos articulares	4	1,1	2	1,7
Biopsias de tejido	2	0,5	1	0,8
Catéteres	2	0,5	0	0
Espustos	2	0,5	0	0
Total	367	100	123	100

Tabla 2 **Sensibilidad de las cepas estudiadas**

Antimicrobianos	<i>S. aureus</i> sensible a meticilina		SARM-C	
	Número	Porcentaje	Número	Porcentaje
Eritromicina	203	83,2	16	13,0
Clindamicina	218	89,3	55	44,7
Quinupristina/dalfopristina	244	100	123	100
Gentamicina	242	99,2	103	83,7
Tobramicina	240	98,4	21	17,1
Ciprofloxacino	213	87,3	7	5,7
Levofloxacino	218	89,3	7	5,7
Tetraciclina	240	98,4	121	98,4
Ácido fusídico	243	99,6	120	97,6
Cotrimoxazol	243	99,6	122	99,2
Rifampicina	243	99,6	119	96,8
Linezolid	244	100	123	100
Vancomicina	244	100	123	100
Teicoplanina	244	100	123	100
Mupirocina	236	96,7	107	87,0
Total	244	100	123	100

total de 97 aislamientos de *S. aureus* en 2007 (26,8%), 40/113 en 2008 (35,4%) y 57/157 en 2009 (36,3%).

Todas las cepas SARM presentaron resistencia cruzada a betalactámicos. La resistencia fue elevada frente a fluoroquinolonas (94,3%), eritromicina (87,0%), tobramicina (82,9%) y clindamicina (65,3%). El total de las cepas fue sensible a linezolid, quinupristina/dalfopristina y glucopéptidos. En la tabla 2 se exponen los porcentajes de resistencia frente al resto de antibióticos ensayados.

DISCUSIÓN

Las infecciones por *S. aureus* resistente a meticilina de origen comunitario constituyen actualmente un importante problema en todo el mundo¹⁵. A lo largo de los tres últimos años los aislamientos de *S. aureus* han aumentado en nuestra Área Sanitaria, así como el porcentaje de cepas resistentes comunitarias. Observamos un incremento acusado de SARM-C desde 2007 (26,8%) a 2008 (35,4%) y moderado hasta 2009 (36,3%). Actualmente la resistencia a meticilina engloba a más de un tercio de los aislamientos de *S. aureus* en infecciones comunitarias. Este incremento podría ser debido, en parte, a la transferencia de cepas SARM desde el medio hospitalario al extrahospitalario,

aunque también se ha demostrado transferencia en sentido inverso^{5,14,16}. Las cepas SARM-C se aíslan en pacientes sin factores de riesgo y principalmente a partir de exudados de heridas (abscesos, forunculosis o celulitis), a diferencia de las cepas hospitalarias (SARM-H) que proceden de pacientes con determinados factores de riesgo (catéteres, hemodiálisis, antibioterapia prolongada, larga estancia hospitalaria) que presentan bacteriemia, infección de la herida quirúrgica, respiratoria y del tracto urinario^{4,15-18}.

Algunos estudios han puesto de manifiesto que las cepas SARM-C parecen tener relación clonal entre ellas y difieren de las cepas SARM-H fenotípica y genotípicamente. Es posible que estas cepas hayan evolucionado de cepas de *S. aureus* sensibles a meticilina endémicas en la comunidad ya que, a diferencia de las hospitalarias, son más sensibles a otros antibióticos no betalactámicos y se asocian con síndromes clínicos más propios de cepas sensibles a meticilina. A nivel molecular, las cepas SARM-H portan habitualmente una *cassette* SCCmecA de tipo I, II ó III, mientras que en las cepas SARM-C la *cassette* es generalmente de tipo IV, y rara vez V. Las cepas comunitarias con frecuencia integran un bacteriófago en su cromosoma (ϕ SLT) portador del gen *pvl*, que codifica la leucotoxina de Pantón-Valentine, asociada a mayor gravedad de las infecciones. Actualmente, la alta prevalencia de SARM-

C en Europa se debe especialmente a un clon *pvl*-positivo, *spa*-type t044/ST80, y *SCCmecA* de tipo IV que circula por el Mediterráneo, los Balcanes y Oriente Próximo. No obstante, se han aislado también cepas con el genotipo americano USA300 *spa*-type t008/ST8, prevalente en Estados Unidos^{3,15-22}.

Aunque el término resistencia a meticilina incluye resistencia a derivados betalactámicos, las cepas SARM presentan también resistencia a varios grupos de antimicrobianos, como sucede en nuestra serie, donde los porcentajes de resistencia en cepas SARM-C son, en general, mucho más altos que en cepas sensibles a meticilina. Se han descrito incluso cepas SARM con sensibilidad reducida a glucopéptidos²³. El fenotipo de resistencia más frecuente en nuestras cepas incluye resistencia a eritromicina, tobramicina y fluorquinolonas y clindamicina; sin embargo, se ha referido que las cepas SARM-C son más sensibles que las SARM-H a estos antimicrobianos¹⁵. De los resultados de nuestro estudio se deduce que para clasificar correctamente las cepas SARM-C es preciso seleccionar bien a los pacientes de acuerdo con criterios establecidos: aislamiento de las cepas en las primeras 48 horas de hospitalización, ausencia de historia clínica de colonización por SARM, no hospitalización reciente, no estancia en centros asistidos ni en unidades de diálisis, no cirugía reciente ni implantación de catéteres permanentes ni familiares trabajadores sanitarios⁵. El tipado molecular también es fundamental para una mejor identificación de estas cepas y para establecer la relación clonal entre ellas. Según estos criterios, sospechamos que parte de nuestras cepas tendrían posiblemente un origen hospitalario.

En nuestro estudio, casi todas las cepas SARM-C fueron sensibles a antibióticos de posología oral como cotrimoxazol, tetraciclina o ácido fusídico, recomendados en el tratamiento de estas infecciones. Entre los antibióticos de reciente aparición, linezolid puede ser también una buena alternativa²⁴, también daptomicina se ha mostrado eficaz²⁵ y tigeciclina presenta buena actividad *in vitro* pero aún no cuenta con suficiente experiencia clínica²⁶. Estos antimicrobianos, por su alta potencia y elevado coste, suelen reservarse para el tratamiento de infecciones graves en el ámbito hospitalario.

La mupirocina sigue siendo una buena estrategia de erradicación en portadores, pero el correcto aseo personal, y especialmente la higiene de manos, es la mejor profilaxis para evitar la diseminación de estas cepas. La especial resistencia a los antimicrobianos de las cepas SARM, junto con la reciente descripción de cepas con disminución de sensibilidad a los glucopéptidos, fármacos de elección en el tratamiento de las infecciones graves, conduce a la necesidad de la detección y control de estas infecciones. Por otra parte, dado el incremento en los últimos años de cepas SARM-C, sería recomendable controlar a los portadores, tanto en el medio hospitalario como extrahospitalario, especialmente a aquellas personas institucionalizadas y/o con hospitalización previa^{27,28}.

AGRADECIMIENTOS

El trabajo ha sido parcialmente presentado en el último congreso de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica, celebrado en el mes de mayo de 2010 en Barcelona.

BIBLIOGRAFÍA

1. Boucher HW, Corey GR. Epidemiology of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. Clin Infect Dis 2008;46:344-9.
2. Manzur A, Pujol M. Impacto y control de *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina (SARM) en los centros de larga estancia. Rev Esp Geriatr Gerontol 2008;43:235-8.
3. Herold BC, Immergluck LC, Maranan M, Lauderdale DS, Gaskin RE, Boyle-Vavra, et al. Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in children with no predisposing risk. JAMA 1998;279:593-8.
4. Maree CL, Daum RS, Baoye-Vavra S, Matayoshi K, Miller LG. Community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolates causing healthcare-associated infections. Emerg Infect Dis 2007;13:236-42.
5. Millar BC, Loughrey A, Elborn JS, Moore JE. Proposed definitions of community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (CA-MRSA). J Hosp Infect 2007;67:109-13.
6. Healy CM, Hulten KG, Palazzi DL, Campbell JR, Baker CJ. Emergence of new strains of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in a neonatal intensive care unit. Clin Infect Dis 2004;39:1460-6.
7. Garazi M, Edwards B, Caccavale D, Auerbach C, Wolf-Klein G. Nursing homes as reservoirs of MRSA: myth or reality? J Am Med Dir Assoc 2009;10:414-8.
8. Von Baum H, Schmidt C, Svoboda D, Bock-Hensley O, Wendt C. Risk factors for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* carriage in residents of German nursing homes. Infect Control Hosp Epidemiol 2002;23:511-5.
9. Hoefnagels-Schuermans A, Niclaes L, Buntinx F, Suetens C, Jans B, Verhaegen J, et al. Molecular epidemiology of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in nursing homes: a cross-sectional study. Infect Control Hosp Epidemiol 2002;23:546-9.
10. Cretnik TZ, Vovko P, Retelj M, Jutersek B, Harlander T, Kolman J, et al. Prevalence and nosocomial spread of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in a long-term-care facility in Slovenia. Infect Control Hosp Epidemiol 2005;26:184-90.
11. Kerttula AM, Lyytikäinen O, Virolainen A, Finne-Soveri H, Agthe N, Vuopio-Varkila J. *Staphylococcus aureus* colonization among nursing home residents in a large Finnish nursing home. Scand J Infect Dis 2007;39:996-1001.
12. Brugnaro P, Fedeli U, Pellizzer G, Buonfrate D, Rassa M, Boldrin C, et al. Clustering and risk factors of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* carriage in two Italian long-term care facilities. Infection 2009;37:216-21.
13. Baldwin NS, Gilpin DF, Hughes CM, Kearney MP, Gardiner DA, Cardwell, et al. Prevalence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* colonization in residents and staff in nursing homes in Northern Ireland. J Am Geriatr Soc 2009;57:620-6.
14. Manzur A, Gavalda L, Ruiz de Gopegui E, Mariscal D, Domínguez MA, Pérez JL, et al. Prevalence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and factors associated with colonization among re-

- sidents in community long-term-care facilities in Spain. *Clin Microbiol Infect* 2008;14:867-72.
15. Zetola N, Francis JS, Nuermberger EL, Bishai WR. Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: an emerging threat. *Lancet Infect Dis* 2005;5:275-86.
 16. Cercenado E, Ruiz de Gopegui E. *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina de origen comunitario. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2008;26(Supl 13):19-24.
 17. Lloyd-Smith E, Hull MW, Tyndall MW, Zhang R, Wood E, Montaner JS, Kerr T, Romney MG. Community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* is prevalent in wounds of community-based injection drug users. *Epidemiol Infect* 2010;5:1-8.
 18. Sisirak M, Zvizdic A, Hukic M. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) as a cause of nosocomial wound infections. *Bosn J Basic Med Sci.* 2010;10:32-7.
 19. Larsen AR, Böcher S, Stegger M, Goering R, Pallesen LV, Skov R. Epidemiology of European community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* clonal complex 80 type IV strains isolated in Denmark from 1993 to 2004. *J Clin Microbiol* 2008;46:62-8.
 20. Manzur A, Domínguez AM, Pujol M, González MP, Limón E, Hornero A, et al. Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections: an emerging threat in Spain. *Clin Microbiol Infect* 2008;14:377-80.
 21. Pérez-Vázquez M, Vindel A, Marcos C, Oteo J, Cuevas O, Trincado P, et al. Spread of invasive Spanish *Staphylococcus aureus* spa-type t067 associated with a high prevalence of the aminoglycoside-modifying enzyme gene ant(4')-Ia and the efflux pump genes msrA/msrB. *J Antimicrob Chemother* 2009;63:21-31.
 22. Shopsis B, Kreiswirth BN. Molecular epidemiology of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Emerg Infect Dis* 2001;7:323-6.
 23. Hiramatsu K, Hanaki H, Ino T, Yabuta K, Oguri T, Tenover FC. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* clinical strains with reduced vancomycin susceptibility. *J Antimicrob Chemother* 1997;40:135-6.
 24. Sirvent JM, Piñeiro L, De la Torre M, Motjé M, de Batlle J, Bonet A. Linezolid more efficacious than vancomycin to eradicate infecting organism in critically ill patients with Gram-positive infections. *Rev Esp Quimioter* 2010;23:27-35.
 25. Katz DE, Martone WJ. Community-phenotype-methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections: a retrospective chart review of outcomes after treatment with daptomycin. *Clin Ther* 2007;29:2440-7.
 26. Mendes RE, Sader HS, Deshpande L, Jones RN. Antimicrobial activity of tigecycline against community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2008;60:433-6.
 27. Coia JE, Duckworth GJ, Edwards DI, Farrington M, Fry C, Humphreys H, et al. Guidelines for the control and prevention of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) in healthcare facilities. *J Hosp Infection* 2006;63:1-44.
 28. Rodríguez-Baño J, Bischofberger C, Álvarez-Lerma F, Asensio A, Delgado T, García-Arcal D, et al. Vigilancia y control de *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina en hospitales españoles. Documento de consenso GEIH-SEIMC y SEMSPH. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2008;26:285-98.