



FORO CLÍNICO

Sepsis por *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina: la sombra de una amenaza permanente

José Sifuentes-Osornio,* Santiago Pérez-Patrigueon*

* Departamento de Infectología, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán.

**Sepsis caused by
methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*:
The shadow of a persistent threat**

ABSTRACT

Clinical case. This 27 year-old male was referred admitted with severe acute pancreatitis (SAP) after heavy consumption of alcohol and sepsis (bacteremia and multilobar pneumonia) due to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA); he required mechanical ventilation and haemodialysis, and developed fungemia by fluconazole-resistant *Candida albicans*. He was treated with caspofungin for 20 days and vancomycin for six weeks, and he was discharged after 51 days of hospitalization. This case shows the painful evolution of a patient admitted to the intensive care unit (ICU) with MRSA sepsis. According to the National Nosocomial Infections Study (USA), *S. aureus* is the cause of up to 35% of hospital-acquired pneumonia and bacteremia. Using molecular tools (e.g. pulse gel electrophoresis), different families of MRSA have been well described. Use of IV catheters, long term hospitalization, surgery and previous use of antimicrobials are considered major risk factors for MRSA. In Mexico, Alpuche-Aranda, et al (1986) reported a prevalence of 5% in a pediatric hospital. However, a recent report from the National Resistance Network showed a MRSA prevalence of 36% in 2004. In this institution, we observed a rate of MRSA of 100% in the ICU during 2005. This case shows an episode of SAP after heavy alcohol consumption, complicated with severe infections such as candidemia and MRSA sepsis; fortunately he had a favorable outcome after a multidisciplinary and aggressive approach. This case fulfilled all the risk factors for an MRSA infection, in a setting with a very high rate of methicillin-resistance, which compels the medical community to implement adequate and efficacious epidemiological control measures.

Key words. *Staphylococcus aureus*. Methicillin-resistant. Drug-resistance.

RESUMEN

Caso clínico. Este hombre de 27 años ingresó por pancreatitis aguda grave (PAG) postalcohólica y desarrolló sepsis (bacteriemia y neumonía de focos múltiples) por *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (SARM); requirió ventilación mecánica y hemodiálisis y presentó además fungemia por *Candida albicans* resistente a fluconazol. Fue manejado con vancomicina por seis semanas y caspofungina por 20 días y egresó a los 51 días por mejoría. Este caso muestra la dolorosa evolución de un paciente internado en una unidad de terapia intensiva (UTI) con sepsis por SARM. De acuerdo con el estudio nacional de infecciones nosocomiales en EUA, *S. aureus* representa hasta 35% de las neumonías y bacteriemias nosocomiales. Utilizando técnicas de genotipificación molecular (ej. Campos pulsados) se han descrito varias familias de MRSA. El uso de catéteres IV, hospitalización prolongada, cirugía y uso previo de antimicrobianos son los principales factores de riesgo para SARM. En México, Alpuche-Aranda (1986) reportó una prevalencia de SARM de 5% en un hospital pediátrico. Sin embargo, recientemente, la Red Nacional de Resistencia informó una prevalencia de 36% en el 2004. En el Instituto, encontramos una prevalencia SARM de 100% en la UTI durante 2005. Este caso muestra un paciente con SAG postalcohol complicado con infecciones graves como sepsis por SARM y candidemia; afortunadamente, con un tratamiento multidisciplinario y agresivo, tuvo un desenlace favorable. Este paciente presentaba todos los factores de riesgo para SARM, en un ambiente con prevalencia elevada de resistencia a meticilina. Este hallazgo debería motivar a la comunidad médica para diseñar estrategias adecuadas y eficaces de control epidemiológico.

Palabras clave. *Staphylococcus aureus*. Resistencia a meticilina. Drogo resistencia.

CASO CLÍNICO

CMP, hombre de 27 años, casado, originario y residente de una población rural del estado de México. Su padre murió 23 años antes por enfermedad hepática. Condición socioeconómica baja y no convive con animales domésticos. Higiene deficiente. Fumó dos cigarrillos al día durante 10 años. Inhaló pegamentos de los 10 a los 16 años, fumó marihuana de los 16 a los 20 años y consumió alcohol de manera intensa dos veces por semana de los 18 a los 25 años. Alergia a iodo. Historia de dos episodios de pancreatitis aguda por alcohol, a los 24 y 26 años de edad. En cada evento requirió manejo intrahospitalario por dos semanas.

Padecimiento actual: en esta ocasión presentó dolor intenso en epigastrio, urente, con irradiación en hemicinturón, aunado a náusea, vómito y fiebre no cuantificada el 30 de enero de 2006. Acudió a hospital del Gobierno del Distrito Federal donde se diagnosticó pancreatitis aguda (lipasa de 289U/L y TAC de abdomen compatible). Además, se le encontró con creatinina de 4.5 mg/dL y nitrógeno ureico de 46 mg/dL. Recibió manejo con ayuno, hidratación endovenosa y analgésicos; sin embargo, por fiebre persistente fue referido a este hospital el 2 de febrero.

Exploración física al ingreso

Talla: 162 cm; peso: 84 kg; TA: 150/90; FC: 125X'; FR: 25; T: 37 °C.

Hombre de edad aparente similar a la cronológica, consciente, orientado, cooperador, con diaforesis y sequedad de mucosas. Tórax con movimientos de amplexión y amplexación disminuidos, en región infraescapular derecha matidez y disminución de vibraciones vocales y de murmullo vesicular, y estertores crepitantes en ambas bases. Abdomen globoso a expensas de panículo adiposo, blando depresible y con una zona indurada en epigastrio dolorosa a la palpación profunda, hepatomegalia (borde hepático a 4-3-3 cm por debajo de líneas convencionales) y peristalsis normal. Miembros pélvicos con edema +.

Exámenes de ingreso

02/02/06: Hb: 9.5 g/dL; leucos 19600/mm³; neutrófilos: 90.8%; linfocitos 4.1%; plaquetas 150000/mm³; creatinina 12.3 mg/dL; nitrógeno ureico 96 mg/dL; ALT 40 UI/L; AST 78 UI/L; glucosa 96 mg/dL; Na 139.7 mEq/L; cloro 99.6 mEq/L; k 3.92 mEq/L; bilirrubina total 19.3 mg/dL; amilasa 121 UI/L; lipasa

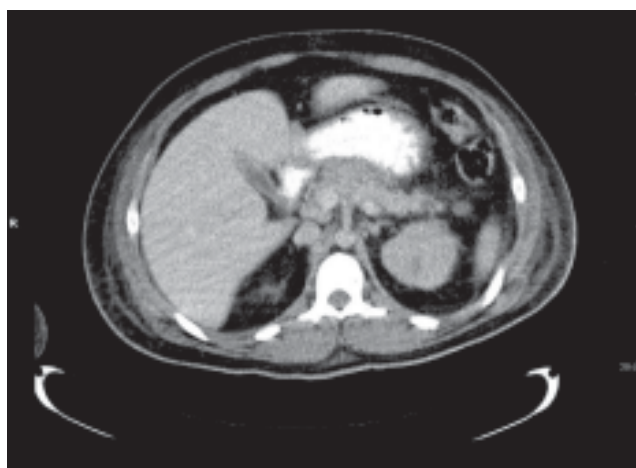


Figura 1. TAC de abdomen con contraste VO. Se aprecia pancreatitis necrotizante. Balthazar C. 02/02/2006.

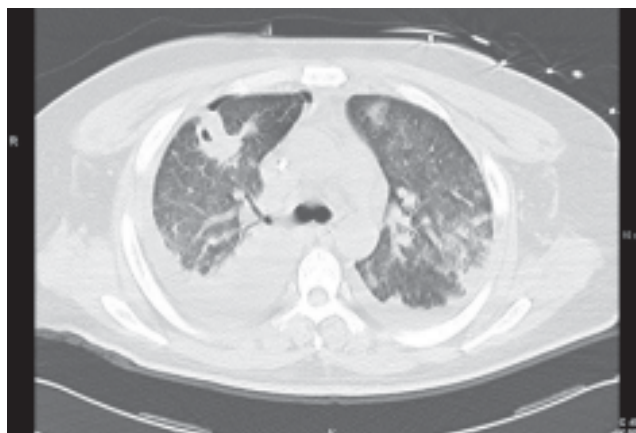


Figura 2. TAC tórax. Neumonía de focos múltiples y derrame pleural bilateral con predominio de lado derecho. 09/02/2006.

446 UI/L. En TAC de abdomen encontramos necrosis pancreática con un índice de Balthazar C (Figura 1).

Evolución y desenlace

Desde su ingreso se le encontró con fiebre persistente y se aisló *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (SARM) en dos hemocultivos tomados el 2 de febrero, por lo que se inició tratamiento con vancomicina. El 3 febrero fue sometido a hemodiálisis y posteriormente recibió apoyo ventilatorio mecánico en la UTI por insuficiencia respiratoria. El 6 de febrero, se aisló SARM nuevamente en hemocultivos y en aspirado bronquial. En TAC de tórax del 9 de febrero se observó neumonía de focos múltiples y em-

piema derecho con ocupación de 80% de la cavidad pleural (Figura 2), drenado el 20 de febrero con cultivo estéril. Nuevos hemocultivos de 21 de febrero con *Candida albicans* resistente a fluconazol, por lo que se añadió caspofungina con buena respuesta terapéutica, hemocultivos subsecuentes negativos. Fue extubado satisfactoriamente el 24 de febrero y trasladado a sala general. Ecocardiograma transtorácico y ecocardiograma transesofágico negativos para anomalías valvulares anatómicas. El paciente recibió tratamiento con vancomicina por seis semanas y con caspofungina durante 20 días. Egresó el 21 de marzo con mejoría de la función renal (creatinina 2.8 mg/dL).

Los diagnósticos fueron: pancreatitis necrotizante extensa (índice de Balthazar C), neumonía de focos múltiples y sepsis por SARM, complicada con empiema y candidemia probablemente pospancreatitis y hemodiálisis.

Discusión

El caso de este paciente ejemplifica claramente la evolución de un individuo con infección por SARM, es decir, un evento infeccioso que aparece como una grave complicación de un paciente con pancreatitis grave durante la hospitalización en la unidad de Terapia Intensiva o después de la realización de procedimientos invasivos o de la ejecución de procedimientos quirúrgicos.¹⁻³ También nos muestra la evolución compleja e insidiosa y con hospitalización prolongada (38 días) de la complicación infecciosa de un paciente con pancreatitis grave, con costos elevados por atención médica, por la hospitalización, por el uso de hemodiálisis, por los estudios de diagnóstico y por el uso de antibióticos y de antifúngicos de costo elevado. Aunque afortunadamente con un desenlace favorable, sobrevida del enfermo y curación de la infección.

SEPSIS EN EL PACIENTE CON PANCREATITIS AGUDA GRAVE

Ochenta por ciento de los casos de pancreatitis aguda presentan sólo un cuadro autolimitado de dolor abdominal y elevación de enzimas pancreáticas. Sin embargo, hasta 20% presentan complicaciones graves que los llevan a una hospitalización prolongada y de 15 a 30% de los casos a la muerte durante los primeros siete días.¹ El tejido pancreático dañado recluta células inflamatorias con la consiguiente liberación de fosfolipasa A₂, citocinas, leucotrienos y factores del complemento, lo que contribuye al síndrome de respuesta

inflamatoria sistémica que conlleva a la falla orgánica múltiple siendo ésta la principal causa de muerte entre los pacientes con pancreatitis aguda grave.^{2,3} La tasa de complicaciones infecciosas en pacientes con pancreatitis grave alcanza hasta 70%, lo cual suele presentarse de diferente forma de acuerdo con el tiempo de evolución. Durante las primeras tres semanas, el tejido pancreático o peripancreático suele infectarse sin mucha producción de pus; en cambio entre las semanas cuatro y siete la complicación infecciosa más frecuente es el absceso pancreático o la sobreinfección de un seudoquistes. Los microorganismos involucrados en estas infecciones suelen ser enterobacterias que migran desde el intestino por translocación, y entre éstos el más común es *Escherichia coli*.⁴ Por otro lado, la frecuencia de infecciones por hongos en pacientes con pancreatitis ha aumentado notablemente y se asocia a una mayor mortalidad. Isenmann, *et al*,⁵ encontraron en 92 casos de pancreatitis grave complicada, 23 casos con sepsis por *Candida sp.*, en cinco de los cuales éste fue el único germen aislado. Cuatro de estos últimos fallecieron, confirmando la alta mortalidad de esta infección. Este hallazgo probablemente revele un grado de inmunosupresión aguda mayor en este subgrupo de pacientes con infección por *Candida sp.*

En un intento por disminuir la tasa elevada de mortalidad en pacientes con infección secundaria a pancreatitis aguda grave, se ha sugerido el empleo profiláctico de antimicrobianos. De esta manera, varios esquemas se han propuesto con el fin de lograr una cobertura suficiente para los gérmenes involucrados y alcanzar una adecuada concentración en el tejido pancreático necrótico como: imipenem/cilastatina o ciprofloxacino con metronidazol.⁶

LAS INFECCIONES POR *STAPHYLOCOCCUS AUREUS* RESISTENTE A METICILINA

Las infecciones por SARM dentro de los hospitales han cobrado importancia mundial desde hace dos a tres décadas porque este microorganismo se ha diseminado de manera extraordinaria (Figura 3) y de hecho últimamente se han podido definir clones predominantes en ciertas regiones geográficas. Por otro lado, durante la última década, se han identificado brotes de infecciones por SARM adquiridas en la comunidad en los Estados Unidos, en el Reino Unido, en Taiwan, en Italia, entre otros países.⁷

La mayor incidencia de las infecciones por SARM en los hospitales se ha relacionado con hospitalización prolongada de pacientes seniles, con la presencia de enfermedades graves, con el uso desmedido de



Figura 3. Tasa de *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina en diferentes regiones. Datos 2004-2005 obtenidos de Antimicrobial European Resistance Surveillance System (EARSS), Programa SEN-TRY, y Programa Nacional de Resistencia Bacteriana.

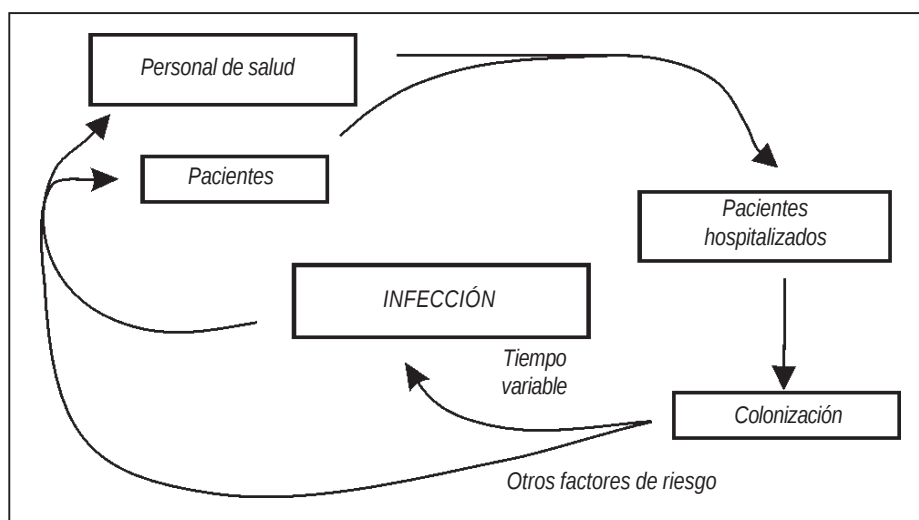


Figura 4. Diagrama de flujo. Transmisión nosocomial de SARM.

procedimientos invasivos en estos pacientes y con el abuso de antibióticos en muchos de los hospitales con brotes por SARM.⁸

De acuerdo con los datos proporcionados por el Estudio Nacional de Infecciones Nosocomiales de los Estados Unidos de Norteamérica (NNIS 1992-1998)⁹ entre las neumonías nosocomiales *S. aureus* ha alcanzado una prevalencia entre 15 a 35% de los casos. De hecho, *S. aureus* es ahora el microorganismo más frecuente en las neumonías asociadas a ventilador, seguido de *Pseudomonas aeruginosa*. De acuerdo con el mismo estudio *S. aureus* es el segundo agente infeccioso relacionado con bacteremias (12%) sólo precedido por *Staphylococcus coagulans* negativa. También los CDC (Centers for Disease Control and Prevention) han informado que *S. aureus* es el agente más frecuente en las infecciones de herida quirúrgica. Asimismo, recientemente se ha informado que entre las personas que utilizan drogas intravenosas *S. aureus* es la primera causa de

infección bacteriana, presentándose generalmente como abscesos subcutáneos y ocasionalmente como endocarditis u osteomielitis aguda.¹⁰

Las primeras cepas de SARM se reportaron desde 1961, sólo dos años después de la introducción de la meticilina en el mercado. De acuerdo con CDC el porcentaje de infecciones por SARM en unidades de terapia intensiva se incrementó de forma constante entre 1987 y 1997. En dicho reporte muestran que la proporción de cepas sensibles sólo a vancomicina pasó de 22.8% en 1987 a 56.2% en 1997. Esto guarda relación con los factores de riesgo arriba mencionados^{11,12} (Figura 4).

Conforme a la información descrita por varios grupos de investigadores¹³⁻¹⁶ la secuencia de eventos parece ser la siguiente (Figura 4): pacientes o personal de salud colonizados en fosas nasales por SARM o pacientes infectados por SARM ingresan a un hospital; estos individuos transmiten SARM a otras personas de esa institución médica donde las cepas de

SARM colonizan a nuevos pacientes o a otros trabajadores de la salud; posteriormente los pacientes sufren intervenciones quirúrgicas o se les colocan catéteres o se les realiza intubación endotraqueal induciendo con ello las condiciones para que emerja una infección por SARM. Cabe mencionar que la colonización de los pacientes y/o del personal de salud puede pasar inadvertida por tiempo variable antes de que ocurra un brote en ese hospital. La transmisión de cepas de *S. aureus* sensible a meticilina sucede de igual forma; sin embargo, la infección por SARM está relacionada con una mayor mortalidad.¹⁷⁻¹⁹

La resistencia a meticilina está dada por una proteína fijadora de penicilina de 78kDa (PBP-2A) que tiene muy pobre afinidad a betalactámicos (Figura 5). Esta proteína es codificada por el gen *mecA* de *S. aureus*. Este gen se transporta en un elemento móvil denominado el casete cromosómico de estafilococo (SCC*mec*), del cual se han descrito cuatro isoformas de acuerdo con su tamaño y composición genética.²⁰ Estudios de tipificación molecular (campos pulsados o multilocus) han demostrado que son raras tanto la aparición de mutaciones *de novo* como la transmisión de SCC*mec* de una cepa resistente a una cepa sensible, lo que significa que en realidad ocurre introducción y diseminación de una clona nueva en las instituciones médicas con SARM.^{21,22}

La aparición de SARM se ha detenido exitosamente con medidas estrictas de control epidemiológico, lo cual indica que la adquisición de SARM se debe principalmente a la transmisión de persona a persona.²³⁻²⁶ De hecho, se han descrito algunas clonas causantes de epidemias en diferentes países. Por ello, la tipificación molecular, ya sea por electroforesis en gel de campo pulsado (PFGE), tipificación de secuencias multilocus (Multilocus Sequence Typing), o tipificación de *spaA*, empleada para el estudio de las infecciones nosocomiales por *S. aureus* puede brindar información crucial al momento de estudiar un brote.²⁷⁻²⁸ De esta forma, la mayoría de las cepas de SARM epidémicas en el mundo se han podido agrupar en grandes "familias" o clonas llamadas de acuerdo con el lugar en donde fueron encontradas originalmente o de acuerdo con una peculiaridad epidemiológica: Ibérica, Brasileña, Húngara, Nueva York/Japón, y Pediátrica, reportada en Portugal en 1992 (Figura 6).¹⁰ Aires de Sousa, *et al.* analizaron 499 cepas de SARM aisladas de muestras clínicas (respiratorias, de sangre, abscesos, heridas quirúrgicas, orina) en pacientes de 22 centros hospitalarios de Latinoamérica de 1996 a 1998 con el objetivo de identificar clonas de *S. aureus*. Entre las cepas provenientes de México encontraron una clona M, re-

sistente a penicilina, oxacilina y gentamicina.³⁰ Posteriormente, Velázquez-Meza, *et al.* en un hospital de tercer nivel en la ciudad de México, analizaron un total de 659 cepas de SARM con el fin evaluar la evolución de las clonas de *S. aureus* en esa institución de 1997 al 2003; encontraron nuevamente a la clona M que fue remplazada progresivamente por la cepa Nueva York/Japón.³¹

Durante los últimos nueve años se han descrito aislados clínicos de *S. aureus* con sensibilidad intermedia a glicopéptidos (VISA) en varios hospitales de veteranos de los Estados Unidos de Norteamérica y en hospitales de Japón. Dicha situación es por de-

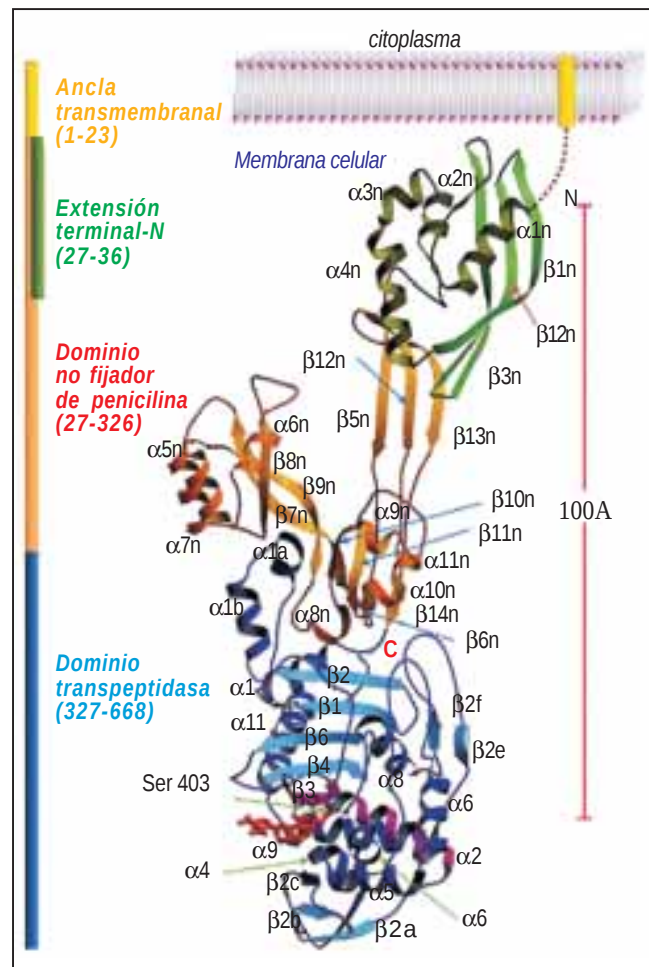


Figura 5. Estructura de PBP2a de SARM. El dominio no fijador de penicilina bilobulado se muestra de color naranja, el dominio terminal-N, en color verde, el dominio transpeptidasa de color azul con el sitio activo de color rojo. Las porciones terminales N y C están indicadas con las respectivas letras. A la izquierda se muestra una representación lineal de la molécula con el número de residuos indicado entre paréntesis (Adaptado con permiso de Macmillan Publishers Ltd: Lim D, Strynadka NCJ. Nat Struct Biol 2002; 9: 870-6. Copyright).

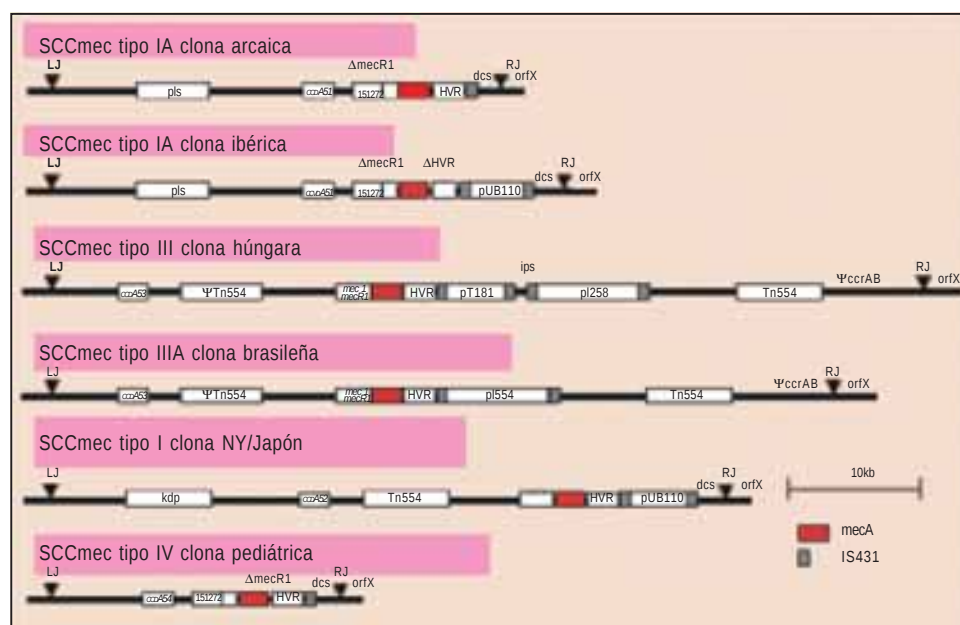


Figura 6. Estructuras y variantes del SCCmec. Se muestran las estructuras de los SCCmec tipo I, IA, II, III, IIIA, IV de las diferentes familias de SARM identificadas (reproducción adaptada y traducida de Oliveira D, et al. *Lancet Infect Dis* 2002 con autorización de Elsevier).

más preocupante porque puede diseminarse igual que ha ocurrido con SARM, o como suele ocurrir con *S. aureus* en general, además de que no hay otras opciones de tratamiento con buena actividad bactericida.^{32,33}

La adquisición en la comunidad de SARM es un problema reciente y se le considera como una nueva epidemia que se ha manifestado principalmente por enfermedades supurativas de la piel o neumonías necrotizantes. La prevalencia de SARM en la comunidad es difícil de evaluar porque generalmente los pacientes refieren un contacto con el medio hospitalario donde, como se comentó previamente, se colonizaron.³⁴⁻³⁷

EPIDEMIOLOGÍA DE LAS INFECCIONES POR *STAPHYLOCOCCUS AUREUS* RESISTENTE A METICILINA EN MÉXICO

Al igual que en el resto del mundo, la prevalencia de la resistencia a meticilina en México se ha elevado. Alpuche-Aranda, *et al.* estudiaron 589 aislados clínicos de bacteremia y encontraron 5% de SARM en aislados de la comunidad y 20% en aislados del hospital en el Hospital Infantil de México de 1986-1989.³⁸ Posteriormente, como ya se mencionó, Solórzano y Echaniz informaron la existencia de una clona M (R peni, oxa y gen) en el Hospital de Pediatría, CMN Siglo XXI durante 1996-1998, además de la sustitución de esta clona por la clona internacional multirresistente Nueva York-Japón para el 2002.³¹

En un estudio reciente de la Red Nacional de Resistencia Bacteriana en México,³⁹ en el que participaron 11 centros en toda la república, se analizaron 641 aislados de *S. aureus* de junio a diciembre 2004, encontrando 41.3% de resistencia a meticilina en los aislados nosocomiales y 32.4% en los aislados de la comunidad. Además, los aislados SARM mostraron un patrón de multirresistencia a quinolonas, clindamicina y macrólidos, en algunos casos cerca de 100%. Encontramos como factores de riesgo asociados a infección por SARM que el evento fuera adquirido en el hospital, que el paciente fuera adulto y con estancia en la UTI. Setenta y uno por ciento de SARM formaban parte de grupos (clusters) en contraste con sólo 40% de los *S. aureus* sensibles a meticilina, después de tipificación por campo pulsado. En 10 de los once centros participantes identificamos brotes y en algunos casos compuestos por aislados mixtos, del hospital y de la comunidad. La aparición de conglomerados mixtos sugiere diseminación de estos gérmenes hacia o desde la comunidad con riesgo potencial de extensión.

STAPHYLOCOCCUS AUREUS RESISTENTE A METICILINA EN EL INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN SALVADOR ZUBIRÁN (INCMNSZ)

En un estudio realizado en el INCMNSZ⁴⁰ se analizó la tendencia de las bacteriemias (n = 3428) y

los factores de riesgo de muerte de 1981 a 1992, encontrando que 8% de los aislados fueron *S. aureus* con una prevalencia de resistencia a meticilina menor a 20%. Posteriormente, al analizar 1,584 bacteriemias diagnosticadas de 1995 al 2000,⁴¹ se encontró una tasa de aislamiento de *S. aureus* de 9% y de SARM de 26%. Luego en otro estudio de 1,326 bacteriemias de 2000-2004,^{42,43} se aisló *S. aureus* en 17% y la tasa de SARM fue de 45%. Recientemente, en un estudio observacional realizado entre enero 2004 y julio 2005⁴⁴ encontramos una prevalencia de SARM superior a 50% en aislados de bacteriemias y de neumonías, la cual se mantuvo constante durante todo el periodo del estudio. Encontramos una tasa de resistencia a meticilina de ¡100%! en áreas hospitalarias de riesgo (UTI), un incremento al doble de la resistencia a meticilina reportada un año antes, encontramos una clona predominante (24%) –genotipo 1– presente durante todo el estudio y posiblemente endémica.

CONCLUSIONES

El caso de este paciente joven muestra de manera contundente las secuelas de una vida agitada en un ambiente terriblemente adverso. El paciente ingresó con PAG que se complicó con sepsis grave por SARM y fungemia. El paciente tuvo un desenlace favorable, gracias a un tratamiento multidisciplinario agresivo y oportuno. Este caso es un buen ejemplo del problema mundial ocasionado por SARM con riesgo elevado de diseminación y perpetuación en las instituciones médicas. El reconocimiento de estas infecciones en pacientes con patología compleja nos obliga a desarrollar mecanismos de control, eficaces y adecuados a nuestra realidad.

PREGUNTAS Y RESPUESTAS

1. Dr. Eduardo Carrillo Maravilla (Médico adscrito a la Dirección de Medicina, Departamento de Medicina Interna, INCMNSZ). Sobre la baja incidencia de infección por *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina en países como Canadá, ¿es sólo el resultado de buenas prácticas o existe algún factor biológico involucrado?

Dr. José Sifuentes-Osornio. Depto. de Infectología. Inst. Nal. de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán (INCMNSZ) y En Canadá como en varios países del norte de Europa occidental (Holanda, península Escandinávica, Finlandia y Dinamarca) se ha reportado una prevalencia baja de resistencia a meticilina en *S. aureus*. Todo in-

dica que esta situación es secundaria a buenas prácticas en el manejo de antibióticos y excelentes medidas de control epidemiológico establecidas por las autoridades sanitarias. Por otro lado, a la fecha, no se han encontrado factores de riesgo para desarrollo de la infección por *S. aureus* relacionados con la nacionalidad o con la raza. De hecho, se han reportado brotes por *S. aureus* en todo el mundo. Como se mencionó, los brotes de *S. aureus* resistente a meticilina dependen de la transmisión de persona a persona. Es por ello que son prevenibles con medidas como el aislamiento de contacto. La tasa de resistencia a meticilina es variable de país a país dependiendo de las prácticas de vigilancia epidemiológica de cada nación. Un ejemplo muy claro de ello es Holanda en donde la prevalencia de resistencia a meticilina no rebasa 1%. En sus hospitales han demostrado la utilidad de una política denominada “búsqueda y destrucción” (o “search and destroy” en inglés) que consiste en cultivar muestras de exudado nasal de todos los pacientes a su ingreso hospitalario identificando de esta forma a los pacientes colonizados por *S. aureus*. La transmisión de estas cepas es evitada al brindarles un tratamiento de erradicación oportuno, aislando, e identificando a los contactos.^{45,46}

2. Dr. Eduardo Carrillo Maravilla. Los genotipos que se han encontrado en países con muy baja incidencia, como por ejemplo Canadá o en países escandinavos, versus los que se encuentran en países con incidencia alta ¿son iguales?

Dr. Sifuentes. Como se mencionó previamente, las técnicas de tipificación molecular, como la electroforesis en gel de campo pulsado, han permitido clasificar a la mayoría de las cepas de MRSA epidémicas en cinco grandes “familias” o clonas llamadas de acuerdo con el lugar en donde fueron encontradas originalmente o de acuerdo con una peculiaridad epidemiológica: la clona Ibérica que se encuentra en Europa, la Brasileña o la Húngara que se encuentran en América del Sur, y la New York/Japan que es prevalente en América del Norte. Esta distribución es independiente de la tasa de resistencia a meticilina encontrada en cada país. No obstante, en años recientes en los Estados Unidos se ha observado un predominio y diseminación de cepas denominadas USA-300 y USA-400 entre las infecciones estafilocócicas adquiridas en la comunidad, lo que sugiere predominio de una o de varias clonas en esta nación.^{21,47}

3. Dr. Alberto Huberman Wasjman, Investigador en biomedicina. Departamento de Bioquímica, INCM-NSZ. En algunos países se ha encontrado que los animales domésticos o animales de cría, también tienen estafilococo dorado resistente y quizá ésta sea una vía de comunicación a la comunidad.

Dr. Sifuentes. La aparición de brotes de *S. aureus* en la comunidad se ha relacionado con diversos factores como por ejemplo los deportes de contacto como el fútbol americano o las epidemias de influenza. Los pacientes suelen estar colonizados por un tiempo prolongado antes de desarrollar un cuadro clínico franco, lo que contribuye a que cepas de *S. aureus* sean transmitidas y adquiridas en la comunidad. Ya se ha demostrado la presencia de *S. aureus* en animales de compañía, y al comparar estas cepas por campo pulsado con las que colonizan a sus dueños se ha encontrado un gran parecido, lo que puede sugerir transmisión entre especies. No se puede, sin embargo, inferir que esto sea el factor determinante en la génesis de los brotes de *S. aureus* adquiridos en la comunidad.^{47,48}

4. Dr. Alberto Huberman Wasjman. ¿Podría hablarnos sobre la toxina tipo Panton-Valentine que también tienen algunos estafilococos resistentes? Dr. Sifuentes. La toxina Panton-Valentine (PVL) junto con γ -hemolisina y leucocidina son producidas por *S. aureus* y pertenecen a la familia de toxinas sinergohimenotrópicas. Este grupo de enzimas daña las membranas celulares de leucocitos y eritrocitos al producir poros mediante la acción sinérgica de proteínas de secreción pertenecientes a dos clases denominadas S y F. PVL actúa mediante las proteínas LukS-PV y LukF-PV codificadas por genes contiguos (*LukS-PV* y *LukF-PV*) que se transmiten por un bacteriófago. PVL es el factor de virulencia más conocido de las cepas de *S. aureus* de adquisición comunitaria y de hecho menos de 5% de las cepas de *S. aureus* adquiridas en hospital producen PVL. En la mayoría de los casos se ha relacionado con cepas que provocan tanto infecciones de la piel como neumonía necrosante, ambos tipos de infección de adquisición en la comunidad. La presencia de los genes *LukS-PV* y *LukF-PV* se puede detectar por PCR y con ello identificar el origen comunitario de estos microorganismos.^{49,50}

5. Dr. Eduardo Carrillo Maravilla. En relación al genotipo 1 que describen en el INCMNSZ ¿se

sabe a que clona corresponde en comparación con los hallazgos descritos en otros países?

Dr. Sifuentes. Podemos inferir que esta cepa predominante en el INCMNSZ, se trata de una clona tipo Nueva York/Japón dada su alta prevalencia en América del Norte y su aparición reciente en un hospital pediátrico de la Ciudad de México. Tenemos diversas opciones para confirmar esta idea. Una manera es la detección del gen SCCmec mediante PCR. Como se muestra en la figura 5, cada clona tiene diferente tipo de SCCmec. Otra opción es la comparación del patrón de bandas en el gel de campos pulsados de la cepa estudiada con cepas conocidas de las familias mencionadas.^{27,31,47}

REFERENCIAS

1. Büchler MW, Gloor B, Müller CA, et al. Acute necrotizing pancreatitis: treatment strategy according to the status of infection. *Ann Surg* 2000; 232: 619-6.
2. Law NM, Freeman ML. Emergency complications of acute and chronic pancreatitis. *Gastroenterol Clin N Am* 2003; 32: 1169-94.
3. Papachristou GI, Whitcomb DC. Inflammatory markers of disease severity in acute pancreatitis. *Clin Lab Med* 2005; 25: 17-37.
4. Gloor B, Müller CA, Worni M, et al. Pancreatic infection in severe pancreatitis. The role of fungus and multiresistant organisms. *Arch Surg* 2001; 136: 592-6.
5. Isenmann R, Schwarz M, Rau B, et al. Characteristics of infection with *Candida* species in patients with necrotizing pancreatitis. *World J Surg* 2002; 25: 372-6.
6. Howard TJ, Temple MB. Prophylactic antibiotics alter the bacteriology of infected necrosis in severe acute pancreatitis. *J Am Coll Surg* 2002; 195: 759-67.
7. Thompson RL, Cabezu I, Wenzel RP. Epidemiology of nosocomial infections caused by methicillin resistant staphylococcus aureus. *Ann Int Med* 1982; 97: 309-17.
8. De Ryke A, Lodise T, Rybak M, et al. Epidemiology, treatment, and outcomes of nosocomial bacteremic *Staphylococcus aureus* pneumonia. *Chest* 2005; 128: 1414-22.
9. Division of healthcare quality promotion, National Center for Infectious Diseases, CDC, US DHHS. National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) System Report, data summary from January 1992 through June 2004, issued October 2004. *Am J Infect Control* 2004; 32: 470-85.
10. Lowy FD, Miller M. New methods to investigate infectious disease transmission and pathogenesis –*Staphylococcus aureus* disease in drug users. *Lancet Infect Dis* 2002; 2: 605-12.
11. Lowy F. *Staphylococcus aureus* infection. *N Engl J Med* 1998; 339: 520-32.
12. Enright M, Robinson A, Randle G, et al. The evolution history of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA). *Proc Nat Acad Sci* 2002; 99: 7687-92.
13. Rabound J, Saskin R, Simon A, et al. Modeling transmission of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* among patients admitted to a hospital. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2005; 26: 607-15.
14. Forrester M, Comm B, Arts B, et al. Use of stochastic epidemic modeling to quantify transmission rates of colonization with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in a intensive care unit. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2005; 26: 598-606.
15. Cookson B. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: a mo-

- dern epidemic. *E-B Healthcare Pub Health* 2005; 9: 1-3.
16. Hsu L, Koh T, Singh K, et al. Dissemination of multisusceptible methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in Singapore. *J Clin Microbiol* 2005; 43: 2923-5.
 17. Zahar JR, Clec'h C, Tafflet M, et al. for the Outcome Rea Study Group. Is methicillin resistance associated with a worse prognosis in *Staphylococcus aureus* ventilator-associated pneumonia? *Clin Infect Dis* 2005; 41: 1224-31.
 18. Cosgrove SE, Sakoulas G, Perencevich EN, et al. Comparison of mortality associated with methicillin-resistant and methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* bacteremia: a meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2003; 36: 53-9.
 19. Wertheim H, Vos M, Ott A, et al. Risk and outcome of nosocomial bacteraemia in nasal carriers versus non-carriers. *Lancet* 2004; 364: 703-5.
 20. Lim D, Strynadka NCJ. Structural Basis for the β -lactam resistance of PBP2a from methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Nat Struct Biol* 2002; 9: 870-6.
 21. Oliveira D, Tomasz A, De Lencastre H. Secrets of success of a human pathogen: molecular evolution of pandemic clones of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Lancet Infect Dis* 2002; 2: 180-9.
 22. Krzyszton-Russjan J, Empel J, Lêsk T, et al. Clonal structure of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) population in Poland: Revision and Update. *Microb Drug Resist* 2005; 11: 127-36.
 23. Muto CA, Jernigan JA, Ostrowsky BE, et al. SHEA Guideline for preventing nosocomial transmission of multidrug-resistant strains of *Staphylococcus aureus* and *Enterococcus*. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2003; 24: 362-86.
 24. Working Party Report. Revised guidelines for the control of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection in hospitals. *J Hosp Infect* 1998; 39: 253-90.
 25. Gordin F, Schultz M, Huber R, et al. Reduction in nosocomial transmission of drug-resistant bacteria after introduction of alcohol-based hand-rub. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2005; 26: 650-3.
 26. Vivoni A, Santos K, De Oliveira M, et al. Mupirocin for controlling methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: lessons from a decade of use at a university hospital. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2005; 26: 662-7.
 27. Young LS, Perdreau-Remington F, Winston LG. Clinical, epidemiologic, and molecular evaluation of a clonal outbreak of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection. *Clin Infect Dis* 2004; 38: 1075-83.
 28. Mitani N, Koizumi A, Sano R, et al. Molecular typing of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* by PCR-RFLP and its usefulness in an epidemiological study of an outbreak. *Jpn J Infect Dis* 2005; 58: 250-2.
 29. Gastmeier P, Hansen S, Nitzschke-Tiemann F, et al. How outbreaks can contribute to prevention of nosocomial infections: analysis of 1,022 outbreaks. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2005; 26: 357-61.
 30. Aires de Sousa M, Miragaia M, Santos Sanches I, et al. Three-year assessment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* clones in Latin America from 1996 to 1998. *J Clin Microbiol* 2001; 39: 2197-205.
 31. Velazquez-Meza ME, Aires de Sousa M, Echaniz-Aviles G, et al. Surveillance of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in a pediatric hospital in Mexico City during a 7-Year Period (1997 to 2003): clonal evolution and impact of infection control. *J Clin Microb* 2004; 42: 3877-80.
 32. Smith T, Person M, Wilcox K, et al. Emergence of vancomycin resistance in *Staphylococcus aureus*. *N Engl J Med* 1999; 340: 493-501.
 33. Levy. Antibacterial resistance worldwide: causes, challenges and responses. *Nature Med* 2004; 10: s122-s129.
 34. Zetola N, Francis JS, Nuremberger EL, et al. Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: an emerging threat. *Lancet Infect Dis* 2005; 5: 275-86.
 35. Liao C, Chen S, Chang S, et al. Characteristics of community-acquired and health care-associated *Staphylococcus aureus* bacteremia in patients treated at the emergency department of a teaching hospital. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2005; 53: 85-92.
 36. Robinson DA, Kearns AM, Holmes A, et al. Re-emergence of early pandemic *Staphylococcus aureus* as a community-acquired methicillin-resistant clone. *Lancet* 2005; 365: 1256-8.
 37. Fridkin SK, Hageman JC, Morrison M, et al. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* disease in three communities. *N Engl J Med* 2005; 352: 1436-44.
 38. Alpuche-Aranda C, Avila-Figueroa C, Espinoza-De los Montes L, et al. Antimicrobial sensitivity profile of *Staphylococcus aureus* at a pediatric hospital: prevalence of resistance to methicillin. *Bol Med Hosp Infant Mex* 1989; 46: 700-4.
 39. Rolón AL, Reyes-Mar J, Sifuentes-Osornio J, et al. Red Nacional de Resistencia Bacteriana en México. Características epidemiológicas de *Staphylococcus aureus* resistente a oxacilina (SARO) en México. 2004. poster C34. XXX Congreso de la Asociación Mexicana de Infectología y Microbiología Clínica, AC. Mérida, Yucatán, México, 6-9 Julio, 2005.
 40. Sifuentes-Osornio J, Guerrero-Almeida MC, Ponce de León-Garduño LA, et al. Tendencia de las bacteremias y factores de riesgo de muerte en un hospital de tercer nivel de la ciudad de México. 1981 a 1992. *Gac Méd Méx* 2001; 137: 191-202.
 41. Kato-Maeda M, Bautista-Alavez A, Rolón-Montes-de Oca A, et al. Tendencia en el incremento de la resistencia antimicrobiana en organismos causantes de bacteremia en un hospital de tercer nivel: 1995-2000. *Rev Inv Clin* 2003; 55: 600-5.
 42. Reyes-Mar J, Rolón AL, Bobadilla M, et al. Mexican Resistance Network. False Susceptibility to Clindamycin in *Staphylococcus aureus* infections in Mexico. 2004. 43rd Annual Meeting of the Infectious Disease Society of America. San Francisco, California, October 6-9, 2005. Page 117. Abstract: 444.
 43. Reyes-Mar J, Rolón AL, Bobadilla M, et al. Mexican Resistance Network. Molecular epidemiology of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in Mexico: a multicenter laboratory-based surveillance study. The 2006 Annual Conference on Antimicrobial Resistance. The National Foundation for Infectious Diseases number 06-A-8-NFID. Bethesda, Maryland USA. 26 Junio, 2006.
 44. Pérez-Patrigion S, Galindo-Fraga A, Ponce de León A, et al. Epidemiología molecular de *Staphylococcus aureus* en un hospital de tercer nivel. Tesis de Especialidad de Infectología. Universidad Nacional Autónoma de México e Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición. México, D. F. Marzo 2006.
 45. Vos MC, Ott A, Verbrugh HA. Successful search-and-destroy policy for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in The Netherlands. *J Clin Microbiol* 2005; 43: 2034.
 46. Wannet WJ, Spalburg E, Heck ME, et al. Widespread dissemination in The Netherlands of the epidemic Berlin methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* clone with low-level resistance to oxacillin. *J Clin Microbiol* 2004; 42: 3077-82.
 47. Hageman JC, Uyeki TM, Francis JS, et al. Severe community-acquired pneumonia due to *Staphylococcus aureus*, 2003-04 Influenza Season. *Emerg Infect Dis* 2006; 12: 894-9.
 48. Weese JS, Dick H, Willey BM, et al. Suspected transmission of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* between domestic pets and humans in veterinary clinics and in the household. *Vet Microbiol* 2006; 15: 148-55.
 49. Holmes A, Ganner M, McGuane S, Pitt TL, Cookson BD, Kearns AM. *Staphylococcus aureus* isolates carrying Panton-

Valentine leucocidin genes in England and Wales: frequency, characterization, and association with clinical disease. *J Clin Microbiol* 2005; 43: 2384-90.

50. Lina G, Piemont Y, Godail-Gamot F, Bes M, Peter MO, Gauduchon V, Vandenesch F, Etienne J. Involvement of Panton-Valentine leukocidin-producing *Staphylococcus aureus* in primary skin infections and pneumonia. *Clin Infect Dis* 1999; 29: 1128-32.

Reimpresos:

Dr. José Sifuentes-Osornio
Departamento de Infectología

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición
Salvador Zubirán,
Vasco de Quiroga 15,
Col. Sección XVI,
14080, México, D.F.
Tel.: 52-55-5487-0900, Ext. 2174.
Correo electrónico: jso@quetzal.innsz.mx

Recibido el 8 de mayo de 2006.
Aceptado el 18 de agosto de 2006.

www.medigraphic.com