

Carrera de Especialización en Bacteriología Clínica

Facultad de Medicina- Universidad Nacional del Nordeste

Portación nasal de Staphylococcus spp. Resistentes a Meticilina en internos del Servicio Penitenciario N 3 de Villa Ángela Chaco

Alumna: Bioq. Elisa Hurt

Director: Dr. Gerardo Deluca

Co-Directora: M.V. Valeria Amable

DEDICATORIAS Y AGRADECIMIENTOS

Mis agradecimientos al JUZGADO DE EJECUCION PENAL DE LA III CIRCUNSCRIPCION a cargo del Juez Dr. Mario Nadelman, secretaria Dra. Natalia Vigistain, al Jefe de División Alcaidía Villa Ángela: Sub Alcaide Marcos Andrés Rodríguez y todo el personal del servicio penitenciario, por la buena predisposición y colaboración en la realización de este trabajo.

A mi familia por el constante apoyo.

Y especialmente a mi Co- directora Valeria Amable por su generosidad y paciencia en todos sus aportes constructivos para la realización del mismo.

INDICE

<u>RESUMEN</u>	1
<u>INTRODUCCIÓN</u>	2
<u>JUSTIFICACIÓN</u>	7
<u>HIPÓTESIS</u>	7
<u>OBJETIVOS</u>	7
<u>Objetivo General</u>	7
<u>Objetivos Específicos</u>	7
<u>MATERIALES Y MÉTODOS</u>	8
<u>RESULTADOS Y DISCUSIONES</u>	10
<u>CONCLUSIONES</u>	11
<u>REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS</u>	16

RESUMEN

La portación nasal de especies de *Staphylococcus* meticilino resistentes (SMR) es considerada un factor de riesgo para infecciones de piel y partes blandas. La autoinoculación y la transmisión horizontal de persona a persona en individuos con contacto íntimo y prolongado constituyen factores predisponentes. Las unidades carcelarias reúnen los requisitos de falta de higiene, hacinamiento y permanencia prolongada de sus internos. El objetivo del trabajo fue caracterizar la portación nasal de *Staphylococcus* resistentes a meticilina (SMR) en personas privadas de la libertad en una prisión de la provincia de Chaco, Argentina. El universo estuvo constituido por 27 internos que accedieron de manera voluntaria al estudio, a quienes se les realizó un hisopado nasal, los aislamientos fueron identificados como *Staphylococcus* mediante pruebas bioquímicas de rutina, la tipificación a nivel de especie y la sensibilidad antimicrobiana se determinó mediante el sistema autoSCAN- 4 (microScan Beckman Coulter, Inc). Como resultado del trabajo se obtuvieron 23 aislamientos de *Staphylococcus* spp, de los cuales 11 (47,8 %) presentaron resistencia a meticilina, equivalente a una portación nasal de 40,7 %. Los aislamientos de SRM correspondieron a *S. aureus* (2), *S. epidermidis* (2), *S. simulans* (2), *S. hominis sub hominis* (1), *S. xylosus* (1), *S. cohnii sub urealyticus* (1), *S. saprophyticus* (1) y *S. intermedius* (1). La epidemiología de las infecciones de piel y partes blandas de poblaciones expuestas a factores de riesgo hacen de la pesquisa de portación nasal de SRM una herramienta importante para instaurar medidas preventivas.

INTRODUCCIÓN

Las enfermedades infecciosas constituyen la primera causa de morbi-mortalidad a nivel mundial, en especial en los países subdesarrollados, por ello el tratamiento adecuado y oportuno de las mismas, tendrá un impacto importante en los índices de salud. Lamentablemente, uno de los grandes problemas en la actualidad es la creciente emergencia de resistencia de los gérmenes a los antibióticos (1).

Los cocos se asociaron por primera vez a enfermedades humanas cuando fueron observados en materiales purulentos provenientes de abscesos humanos. En 1880 el cirujano escocés Sir Alexander Ogston demostró que cocos agrupados en racimos eran la causa de ciertos abscesos piógenos en humanos (2).

Los miembros del género *Staphylococcus* formaban parte, hasta hace poco tiempo, de la familia *Micrococaceae* junto a los géneros *Planococcus* y *Stomatococcus*. Este género posee alrededor de 30 especies, de las cuales las más destacadas son *S. aureus*, *S. saprophyticus* y *S. epidermidis* (3).

El género posee un metabolismo de tipo fermentativo y anaerobio facultativo, presenta una reacción positiva a la prueba de catalasa, prueba de oxidasa positiva y fermentan la glucosa sin producción de gases. Algunas especies, como *Staphylococcus aureus* e *intermedius*, poseen una enzima denominada coagulasa, la cual tiene la facultad de reaccionar con el fibrinógeno dando lugar a un coágulo de fibrina. Por esta particularidad son llamados estafilococos coagulasa positivos (ECP). Otro grupo no posee esta enzima y es denominado genéricamente estafilococos coagulasa negativos (ECN) (4).

De las especies antes mencionadas la que posee más relevancia médica es *S. aureus*. Este agente puede causar enfermedad produciendo lesiones inflamatorias con contenido purulento, el cual puede progresar por contigüidad a tejidos más profundos y al llegar al torrente sanguíneo diseminarse y producir lesión en cualquier lugar del organismo. Adicionalmente este microorganismo tiene capacidad de producir toxinas, lo que aumenta la severidad del proceso. Se lo describe con frecuencia en procesos focales como foliculitis, furunculosis, abscesos, celulitis, neumonía, endocarditis, entre otras (5). A pesar de que *S. aureus* posee numerosos factores de virulencia, este puede convivir con el huésped humano formando parte de su flora normal sin causar daño (6).

Los ECN han emergido como responsables de un gran número de infecciones. No obstante y con frecuencia, es difícil asegurar su rol como patógeno o descartarlo como contaminante, ya que forman parte de la microbiota de piel y mucosas. Están considerados como uno de los mayores gérmenes oportunistas en pacientes con materiales protésicos, dispositivos intravasculares, y bacteriemias asociadas a catéter, sobre todo en pacientes diabéticos, niños prematuros, inmunodeprimidos y pacientes con tratamientos quimioterápicos. Dentro de este grupo las especies más frecuentemente aisladas son *S. epidermidis*, *S. haemolyticus* y *S. lugdunensis* (7).

S. epidermidis comparte las características del género con respecto a la morfología y fisiología, produce una sustancia denominada slug o adhesina, que le confiere una mayor afinidad por ciertos tipos de estructuras corporales como válvulas cardíacas o cartílagos. Coloniza muy fácilmente materiales de plásticos u otros que son utilizados en la fabricación de prótesis, implantes, catéteres, entre otros. La infección por este agente, aunque silente, suelen ser de gravedad ya que su ocurrencia se da en ambientes hospitalarios y afecta a sujetos que tienen procesos mórbidos asociados (8).

En 1928 Sir Fleming descubre un antibiótico a partir de un moho contaminante del género *Penicillium*, su administración terapéutica se produce recién en 1940 después de que se aislara la sustancia pura a la que llamaron penicilina. Solo seis años después que la penicilina fuera introducida en el mercado comienzan a aparecer estafilococos resistentes a ella. Se han descrito dos mecanismos que explican la resistencia a los β -lactámicos en *Staphylococcus*: a) Producción de enzimas inactivadoras (penicilinasas o β -lactamasas), y b) Modificación de las proteínas de unión a penicilinas (PBPs), debida a la presencia del gen *mecA*; siendo este último, el mecanismo más estudiado y el más importante desde el punto de vista clínico (9). Los primeros reportes de resistencia se debieron a la acción de penicilinasas. Con el objetivo de evitar la acción degradativa de estas enzimas, se modificó la estructura química de las penicilinas naturales, lo que permitió desarrollar un nuevo grupo de antibióticos betalactámicos, las penicilinas semisintéticas. La primera de este grupo, la dimetoxibenzil penicilina o meticilina, presenta el inconveniente de que es inestable al pH gástrico y requiere administración parenteral por lo que posteriormente se fueron sintetizando nuevos compuestos como la oxacilina, cloxacilina, y flucoxacina. La meticilina fué introducida en Europa en 1959. Un año después, en 1960, se detectó la primera cepa *S. aureus* meticilina resistente (“methicillin resistant *S. aureus*”, MRSA en

inglés, o SAMR en español). A pesar de que tardó 8 años en ser descrita en América, es un gran problema de actualidad (5).

La resistencia a meticilina fue denominada “intrínseca”, debido a que no se produce destrucción del antibiótico por acción de enzimas β -lactamasas y la misma es conferida por una proteína de unión a penicilina (PBP) adicional denominada PB2' o PBP2a, que no está presente en las cepas susceptibles a meticilina. Las PBPs son enzimas que catalizan las reacciones de transpeptidación del peptido- glucano durante la síntesis de la pared celular. Las cepas de *S. aureus* que son resistentes a meticilina por este mecanismo, lo son también a todos los β -lactámicos, incluyendo las penicilinas, cefalosporinas de primera y segunda generación y carbapenemes (9).

Existen registros de cepas de *S. aureus* con sensibilidad disminuida a meticilina debida a un alto grado de producción de betalactamasas, o a la producción de betalactamasas contra meticilina, aunque también es probable que posean otros mecanismos de resistencia que incluyan la modificación de PBP, o hiperproducción de PBP. A este grupo se le ha catalogado como *S. aureus* con resistencia límite a Oxacilina (BORSA, lo que en inglés se describe como borderline oxacillin-resistant *S. aureus*). Este grupo no responde a tratamientos con penicilinas semisintéticas, incluso a la cefalosporina, pero si a carbapenemes (10).

Las cepas de *Staphylococcus aureus* resistentes a meticilina (SAMR) se han generalizado en los hospitales y unidades de cuidados intensivos siendo una importante causa de infección nosocomial, que puede resultar en una serie de complicaciones clínicas incluyendo bacteriemias, endocarditis, sepsis y muerte. Dada su resistencia acompañante a múltiples antibióticos, la infección por SAMR adquiridas en ambientes hospitalarios (HA- SAMAR), a menudo son difíciles de tratar, por lo que también impone una alta y creciente carga sobre los recursos de atención de salud, e implica una considerable morbilidad y mortalidad en los infectados (11). Aunque el riesgo de contraer una infección por este microorganismo es particularmente alta en los centros de salud, la incidencia de infección por SAMR adquirido en la comunidad (CA- SAMR) se ha incrementado sustancialmente en las últimas dos décadas. Es de creciente preocupación la aparición de SARM en pacientes sin contacto de atención médica o los factores de riesgo aparentes. Las primeras infecciones en la comunidad fueron descritas en niños con infecciones en el torrente sanguíneo y sin exposición previa a cuidados de la salud, y se reportan cada vez más como la causa de infección de la piel y partes blandas.

Staphylococcus aureus meticilino resistente de la comunidad (CA-SAMR) se diferencia de los adquiridos en ambientes hospitalarios en que no poseen determinantes de resistencia a otras familias de antibióticos no betalactámicos ensayados. Estos aislamientos poseen factores de virulencia característicos y son genótipicamente diferentes de los obtenidos en los ambientes hospitalarios (12). El gen *mecA* se encuentra en el SCCmec (cassette cromosómico estafilocócico) que constituye un elemento genético móvil. El SCCmec tipo IV (y menos frecuente SCCmec tipo V) caracteriza a los aislamientos de CA-SAMR, es de menor tamaño y, en consecuencia, tiene mayor capacidad de transmisión horizontal, con el riesgo epidemiológico que ello conlleva.

Aunque no existen factores de riesgos establecidos asociados a la comunidad se ha reportado la transmisión persona a persona y se han demostrado varios factores para predecir la enfermedad. La colonización de las fosas nasales es un potente factor de riesgo, cada vez más frecuente para la posterior infección por *Staphylococcus* (13). Otros factores de riesgos asociados incluyen condiciones de hacinamiento, falta de higiene, artículos personales compartidos, altas tasas de enfermedades de piel, altas tasas de enfermedades inmunosupresoras, entre otros. Esto hace que grupos como reclutas militares, prisioneros, atletas, niños de guardería e internos geriátricos constituyan grupos de riesgo (14). Se ha demostrado que la población carcelaria es de especial interés debido al alto riesgo de brotes y el potencial de infecciones más invasivas, así como al peligro de infecciones recurrentes entre los reclusos. En este sentido, las cárceles pueden servir como un importante reservorio y centros de amplificación de cepas de SAMR epidémicas, dado que diversos estudios demuestran que la comunidad en general y los establecimientos penitenciarios tienen una superposición considerable en la circulación de cepas de SAMR. Los estudios han demostrado que los entornos comunitarios y correccionales en general tienen una considerable superposición en las cepas de MRSA circulantes; sin embargo, no hay un vínculo positivo entre la transmisión en las poblaciones correccionales y la transmisión en la comunidad. Sigue habiendo una cuestión de si la transmisión de CA-SAMR de persona a persona en establecimientos penitenciarios contribuyó al aumento de CA-SAMR en la comunidad o viceversa (15). Otros autores revelan que existe una relación directa entre la colonización por SAMR y el tiempo de encarcelamiento, ya que para los internos que cumplen detenciones temporales o penas menores a un año se ha observado una probabilidad disminuida de transmisión de este microorganismo dentro de la cárcel (15). La colonización de SAMR aumenta

significativamente ante la presencia de enfermedades inmunosupresoras, hospitalizaciones y el uso recurrente de antibióticos.

Poco después de la aparición de SAMR comenzó a observarse que la resistencia a meticilina no solo involucraba a *S. aureus* sino también a ECN, entre los cuales, la resistencia era a menudo incluso más común. Al igual que con *S. aureus*, los estafilococos coagulasa negativos representan una grave preocupación en las infecciones nosocomiales. Actualmente hay una gran proporción de ECN resistentes a la meticilina. Además la formación de biopelícula constituye un factor de virulencia clave de *S. epidermis*, que es la causa más común de bacteriemia en infecciones relacionadas con dispositivos médicos (16).

Además de *S. epidermidis*, otra especie ECN, que emerge como un patógeno nosocomial es *S. hemolyticus*, conocida durante varios años debido a su tendencia a desarrollar resistencia a múltiples antibióticos, y en particular por su predisposición única entre ECN para adquirir resistencia a glicopéptidos. Estudios recientes indican que la expresión heterogénea de resistencia a teicoplanina es frecuente entre las cepas de *S. hemolyticus*, y puede estar asociada con la resistencia a la vancomicina heterogénea y en su mayoría resistentes a la meticilina, pero se han descrito cepas susceptibles a la meticilina de la misma especie con perfiles heterogéneos totalmente comparables para ambos teicoplanina y vancomicina (17).

La adquisición de la resistencia a la meticilina en estafilococos es el resultado de la inserción de una recombinasa mediada por un cassette cromosomal mec (SCCmec). Se describen ocho tipos de SCCmec en SAMR (I-VIII) que difieren en tamaño y en la combinación de la alotípica mec y en la codificación de la recombinasa CCR. SCCmec muestra la estructura polimorfa más resistente a la meticilina en ECN con combinaciones CCR-mec que no se describen en el SAMR y múltiples alotipos CCR (18). Datos registrados en Japón muestran que SCCmec IVa también predomina entre las cepas resistentes a meticilina adquiridos en la comunidad en *S. epidermidis* (19).

Varios informes sugieren que la transferencia de SCC mec de ECNMR (Estafilococos coagulasa negativos meticilino resistentes) a *S. aureus* sensibles a la meticilina es posible aunque su mecanismo sigue siendo desconocido, pudiendo actuar estos como una fuente de SCCmec para SAMR (8,12). La frecuencia de resistencia a la meticilina en ECN asociados al cuidado de la salud es actualmente muy alta.

JUSTIFICACIÓN

Entre los factores de riesgo de colonización de SMR se destacan las comunidades cerradas con bajo nivel de higiene y hacinamiento, como por ejemplo las cárceles, donde se facilita la diseminación de estos microorganismos, generando un mayor riesgo de diseminación de cepas resistentes hacia el personal policial, sus familiares y potencialmente hacia la comunidad general, cuando se considera la reinserción de las personas privadas de la libertad en la misma.

Las cárceles representan un modelo interesante de estudiar sobre la dinámica de transmisión de los microorganismos resistentes a los antimicrobianos que se propagan principalmente por contacto persona a persona. Es en este sentido, la información obtenida en el presente trabajo, puede constituir una herramienta útil en la prevención focal y global.

HIPÓTESIS

La presencia de *Staphylococcus* spp Meticilino Resistente es frecuente en poblaciones cerradas.

OBJETIVOS

Objetivo General

Caracterizar la portación nasal de *Staphylococcus* Meticilino Resistentes en personas privadas de la libertad.

Objetivos Específicos:

1. Aislar y tipificar *Staphylococcus* spp de muestras nasales tomadas de internos de el servicio penitenciario n°3 de Villa Ángela, Chaco.
2. Evaluar la resistencia a *Meticilina* y el perfil de sensibilidad en *Estafilococos* Coagulasa Positivos (ECP) y negativos (ECN) detectados.
3. Comparar los perfiles de sensibilidad y Resistencia a antimicrobianos en ambos grupos.

MATERIALES Y MÉTODOS

Para el presente estudio se trabajó con una población de internos del Servicio Penitenciario N°3 de la ciudad de Villa Ángela, Chaco, que accedieron de manera voluntaria a dicho estudio.

Los 27 pacientes estudiados firmaron un consentimiento informado escrito, según criterios de la Declaración de Helsinki, para participar voluntariamente de esta investigación. La población estudiada representa el 36% del total de la población penitenciaria referida, con edades comprendidas entre 20-67 años de edad y tiempos de estadía en el penal que oscilan desde 9 meses a 11 años.

Entre las variables relevadas se detallan sexo, edad, estadía (en meses) en el penal, número de compañeros de celda, enfermedades de base, contacto cercano con el ámbito hospitalario, materiales personales compartidos.

Las muestras nasales fueron tomadas con hisopos de algodón estériles, los cuales se rotaron dentro de las fosas nasales 3 veces, como mínimo, en sentido del reloj y 3 veces en sentido contrario. Posteriormente, se colocó cada hisopo en medio de transporte Stuart para su traslado al laboratorio.

Todas las muestras se inocularon en placas de ágar manitol salado a 35-37°C por 24-48 hs, y en ágar nutritivo. Seguidamente las colonias sospechosas de *Staphylococcus* fueron sometidas a pruebas básicas de identificación como coloración de Gram, catalasa y coagulasa en tubo. Se aislaron las colonias que presentaron morfología característica de cocos Gram positivos, prueba de catalasa positiva y coagulasa positivo o negativo respectivamente. Posterior a lo cual, se procedió a la determinación de sensibilidad antibiótica según se refiere seguidamente.

La determinación de sensibilidad antibiótica se realizó mediante el método de difusión con disco en agar Müller Hilton siguiendo el protocolo de Clinical & Laboratory Standards Institute (CLSI) (21). Los antibióticos evaluados fueron: Cefoxitina (para *Staphylococcus aureus* y ECN) y Oxacilina (para *Staphylococcus intermedius*). En el caso de *S. intermedius* se realizó la prueba con Oxacilina dado que, a diferencia de lo que ocurre con *S. aureus* y ECN, el disco y/o la CIM de cefoxitina no son confiables para detectar meticilino resistencia mediada por gen MecA en esta especie.

Se conservaron todas las cepas que presentaron resistencia a meticilina evaluadas mediante el disco de cefoxitina (punto de corte para halo menor a 21 mm para *S. aureus*, y punto de corte para ECN halo menor a 24 mm) y disco de oxacilina (punto de corte para *S. intermedius* menor a 17 mm según recomendación de CLSI M100-S 26ed, 2016). Las cepas fueron almacenadas en caldo y glicerol al 20% para su posterior estudio de identificación y patrón de sensibilidad antibiótica (MIC) en un sistema de microbiología semi-automatizado AutoScan 4, (microScan Beckman Coulter, Inc). Este sistema semi-automatizado se utiliza para la identificación y/o susceptibilidad (MIC: Concentración Mínima Inhibitoria) de bacterias y/ o levaduras presentes en muestras biológicas de pacientes o ambientales. Su principio se basa en paneles deshidratados y el tipo de lectura es colorimétrica de paneles.

El AutoScan 4 cumple los lineamientos de la CLSI, los resultados de la CIM son independientes de la ID. Se puede confirmar resistencia inducida a Clindamicina y detectar meticilinos resistentes con Cefoxitina.

Las ventajas del mismo son la selección de los métodos de inoculación para ajustarse al flujo de trabajo, mayor seguridad al saber que pueden confirmar visualmente resultados atípicos y el proceso automatizado que asegura consistencia.

RESULTADOS Y DISCUSIONES

Del total de 27 muestras estudiadas y procesadas, se aislaron 3 cepas de *Staphylococcus* coagulasa positivo con resistencia a meticilina (11,1%; 3/27) y 8 cepas de ECN con resistencia a meticilina (29,6%; 8/27). Las evaluaciones se realizaron mediante difusión con disco de cefoxitina u oxacilina según el caso, utilizando los puntos de corte correspondientes según consenso. Estas cepas fueron posteriormente sometidas a identificación de género y especie, y se les amplió su patrón de sensibilidad mediante análisis en equipo automatizado Auto Scan 4. Los resultados obtenidos se pueden observar en la Tablas 1 y 2.

Tabla 1: Identificación y perfil de sensibilidad de *Staphylococcus* coagulasa positivo hallados del total del muestreo.

Antimicrobiano	<i>S. aureus</i> (cepa 1)	<i>S. aureus</i> (cepa 2)	<i>S. intermedius</i> (cepa 3)
Penicilina	R	R	R
Ampicilina	R	R	R
Amox/clavulanico	R	R	R
Amp/sulbactam	R	R	R
Vancomicina	S	S	R
Oxacilina	R	R	R
Gentamicina	S	S	R
Eritromicina	S	S	R
Clindamicina	S	S	R
Tetraciclina	S	S	R
Teicoplanina	S	S	R
Ciprofloxacina	S	S	R
Levofloxacina	S	S	R
Rifampicina	S	S	I
Trimet/sulfa	S	S	R
Linezolid	S	S	R
Synercid	S	S	R

Referencias: **R:** Resistente, **S:** Sensible, **I:** Intermedio.

Tabla 2: Identificación y perfil de sensibilidad de *Staphylococcus coagulasa* negativo hallados del total del muestreo.

Antimicrobiano	<i>S. hom. h</i>	<i>S. xi</i>	<i>S. coh.</i>	<i>S. ep</i>	<i>S. ep</i>	<i>S. sap</i>	<i>S. sim</i>	<i>S. sim</i>
Penicilina	R	R	R	R	R	R	R	R
Ampicilina	R	R	R	R	R	R	R	R
Amox/clavulanico	R	R	R	R	R	R	R	R
Ampi/sulbactam	R	R	R	R	R	R	R	R
Vancomicina	S	S	S	R	R	R	R	S
Oxacilina	R	R	R	R	R	R	R	R
Gentamicina	S	S	S	S	R	S	I	I
Eritromicina	R	R	S	R	R	R	R	S
Clindamicina	S	S	S	R	R	R	R	S
Tetraciclina	S	S	S	S	S	S	S	S
Teicoplanina	S	S	S	R	R	R	R	S
Ciprofloxacina	S	S	S	S	S	S	S	S
Levofloxacina	S	S	S	S	S	S	S	S
Rifampicina	S	S	S	I	S	S	I	S
Trimeto/sulfa	S	S	S	S	S	S	S	S
Daptomicina	S	S	S					S
Linezolid	S	S	S	R	R	R	R	S
Synercyd	S	S	S	R	R	R	R	S

Referencias: **R:** Resistente, **S:** Sensible, **I:** Intermedio. **S.hom. h.:** *Staphylococcus hominis* subsp. *hominis*; **S.xi:** *Staphylococcus xylosum*; **S. coh:** *Staphylococcus cohnii* subsp. *urealyticus*; **S.ep:** *Staphylococcus epidermidis*; **S. sap:** *Staphylococcus saprophyticus*; **S. sim:** *Staphylococcus simulans*

La resistencia a meticilina es reportada como más frecuente en ECN que en ECP. En un reciente estudio realizado en Europa (22), observaron en este que ECN representó el 41% de todos los aislamientos de hemocultivos en pacientes de la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI); de éstos, el 64% eran resistentes a la meticilina y demostraron altas tasas de resistencia a muchos otros antibióticos.

Los resultados obtenidos en este estudio muestran una frecuencia de portación nasal de 7.4% para SAMR en contraste con un estudio realizado en Estados Unidos (23), que reporta 35% colonización nasal de *Staphylococcus aureus* meticilino resistente, 29.6% para ECN resistente a meticilina y 3.7% *S. intermedius* resistente a meticilina (14).

En este estudio todas las cepas de *Staphylococcus* Resistentes a Meticilina mostraron valores de CIM mayores o iguales a 2 mcg/ml. Además, todas mostraron resistencias cruzadas con otras familias de antibióticos.

Todas las cepas resistentes a meticilina fueron resistentes a penicilina, ampicilina, amoxicilina/ ácido clavulánico y ampicilina/ sulbactam y el 100% resultaron productoras de betalactamasas.

Los porcentajes de resistencia encontrados frente a otros antibióticos se presentan en Tabla N° 3.

Tabla 3: Porcentaje de resistencia a los antibióticos de *Staphylococcus* Meticilino Resistentes aislados en los portadores nasales.

Antibioticos	S. aureus resistente a meticilina	ECN resistentes a meticilina	S. intermedius resistente a meticilina
Penicilina	100%	100%	100%
Ampicilina	100%	100%	100%
Amoxicilina/ac. Clavulanico	100%	100%	100%
Ampicilina/sulbactam	100%	100%	100%
Oxacilina	100%	100%	100%
Gentamicina	0%	12,5%	100%
Vancomicina	0%	50%	100%
Eritromicina	0%	75%	100%
Clindamicina	0%	50%	100%
Tetraciclina	0%	0%	100%
Teicoplanina	0%	50%	100%
Ciprofloxacina	0%	0%	100%
Levofloxacina	0%	0%	100%
Rifampicina	0%	0%	0%
Trimetoprima sulfa	0%	0%	100%
Daptomicina	0%	50%	100%
Linezolid	0%	50%	100%
Synercid	0%	50%	100%

Los ensayos de sensibilidad antibiótica realizados en este estudio, mostraron que ninguno de los SAMR aislados presentaban resistencia antibiótica a Vancomicina, mientras que los ECNMR presentaron resistencia a dicho antimicrobiano en un 50% de los casos, con una CIM superior a 16 mcg/dl como así también importantes multirresistencias, todas las cepas analizadas mostraron resistencias a más de 5 antibióticos de los 18 ensayados; 3 cepas mostraron resistencia a 11 antibióticos y 1 cepa a 12 antibióticos. Si bien ninguna cepa resultó resistente a tetraciclina, ciprofloxacina, levofloxacina y rifampicina, 2 de ellas mostraron una sensibilidad intermedia a este último. Se pudo observar una marcada resistencia acompañante, especialmente a eritromicina (75%) y un 50 % de las cepas resultaron resistentes a otros antibióticos como clindamicina, teicoplanina, daptomicina, linezolid y synercid, un 12,5% fue resistente a gentamicina. Los aislamientos que presentaron resistencias a eritromicina y clindamicina no evidenciaron mecanismos de resistencia inducible. En cuanto al análisis de la cepa *S. intermedius*, esta presentó resistencia a 17 antibióticos mostrando solo sensibilidad intermedia a rifampicina.

La mayoría de las investigaciones de SAMR en las cárceles se han realizado durante brotes (22), por lo que la información sobre la colonización de SAMR en ausencia de síntomas clínicos no se recoge de forma rutinaria para todos los presos, aunque informes recientes indican que los reclusos del centro penitenciario de Texas y otros sistemas carcelarios pueden estar en riesgo de contraer infecciones por este microorganismo debido al hacinamiento, falta de higiene, y altas tasas de enfermedades inmunosupresoras, aun se limita la investigación solo a las infecciones causadas por SAMR y no al estudio de colonización de éste (24).

Estudios realizados en cárceles de máxima seguridad en dos Estados de Nueva York demostraron que la prevalencia de colonización de SAMR en reclusos superó a la de la comunidad, también en esta investigación encontraron que los presos encarcelados durante más de 2 meses fueron significativamente más propensos a ser colonizados que aquellos que pasaron menos de 2 meses (22). Estudios de brotes en Mississippi, Georgia, California y Texas también han hallado una asociación positiva entre la duración de la exposición a la cárcel y la probabilidad de colonización por SAMR(25), de las cepas aisladas en el presente trabajo, solo un caso correspondía a un presidiario con estadía en el penal de menos de 11 meses, los demás superaban los 24 meses de detención en la unidad carcelaria. En cuanto a las edades, en otros estudios realizados demostraron mayor prevalencia de colonización de SAMR en personas jóvenes (14), en nuestro

estudio no se vio asociación entre las edades de los voluntarios y su prevalencia de portación. Y solo 2 portadores presentaban enfermedades crónicas como artrosis y asma.

También observamos que 9 presidiarios realizaban actividades dentro de la unidad penitenciaria, 4 de ellos cocineros, 4 artesanos y uno realizaba tareas de limpieza, por lo que sería muy importante realizar inspecciones de higiene ya que los mismos presentan actividades de contacto directo con los demás presidiarios y el personal de servicio penitenciario, y así evitar posibles transmisiones.

Todos los internos que presentaron colonización por SMR tienen acceso a visitas cada 15 días por lo que también esto representaría una posibilidad de transmisión de SMR a la comunidad actuando, como lo afirma la bibliografía, como un reservorio importante de estos microorganismos (22).

Al igual que en otros países, en Argentina no se realizan estudios de colonización de SMR, ni se han reportado estudios de brotes por dicho microorganismo en las cárceles de nuestro país.

Es importante reconocer las limitaciones de este trabajo, el tamaño de nuestra población de estudio y la ausencia de reportes previos de frecuencias de aislamientos de SMR han imposibilitado la realización de un análisis estadístico de la información obtenida. No obstante los hallazgos podrían ser muy importantes para investigaciones futuras.

CONCLUSIONES

El trabajo realizado es orientativo de la frecuencia de aislamiento de SMR en unidades cerradas. Si bien los datos no se pueden generalizar, dado que el muestreo realizado es no probabilístico y por conveniencia, harían falta más estudios en diferentes unidades carcelarias. En este sentido, y como un primer avance en la temática, consideramos que nuestro estudio es un aporte fundamental para la epidemiología local.

La ausencia de reportes previos de frecuencia de aislamientos de SMR en unidades carcelarias hace difícil evaluar si hubo un incremento de la aparición de resistencia en los últimos años, y en este sentido el trabajo constituye una aportación original, ya que no solo evalúa la portación nasal de SAMR, sino también la frecuencia de aislamientos de ECNMR, y dado que los autores de referencia citan la posibilidad de transmisión horizontal de mecanismos de resistencia entre especies, éste constituiría un dato no menor.

Un hecho importante en este estudio, es el hallazgo de cepas con marcada resistencia a vancomicina, lo que podría resultar una verdadera problemática en la terapia antimicrobiana, por lo que se necesitará elaborar estrategias que permitan controlar la diseminación de estas cepas.

La epidemiología de infecciones de piel y partes blandas de poblaciones expuestas a numerosos factores de riesgo hacen de la pesquisa de portación nasal de SRM una herramienta importante para instaurar medidas preventivas. El conocimiento de la frecuencia con que aparecen cepas resistentes a metilina en la población no es meramente un problema teórico, ya que si la transferencia de genes de resistencia fuera un evento raro, las medidas de control de infecciones por sí solas deberían impedir la difusión de los clones resistentes. Pero siendo un evento común, el control del uso de antibióticos para limitar organismos multirresistentes es de suma importancia.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ventola CL. The antibiotic resistance crisis: part 1: causes and threats. P T [Internet]. MediMedia, USA; 2015 Apr;40(4):277–83. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25859123>
2. Madigan MT, Martinko JM PJ. (2004) Brock, Biología de los microorganismos-. 10ª Edició. Madrid. España: Pearson Prentice Hall; 2004.
3. Tz FGÖ, Bannerman T, Schleifer K. The Genera *Staphylococcus* and *Micrococcus*. 2006. 5-75 p.
4. Koneman E, Allen S. Koneman. Diagnostico Microbiologico: Texto Y Atlas. Panamerica. 2008.
5. Deurenberg RH, Stobberingh EE. The evolution of *Staphylococcus aureus*. Infect Genet Evol [Internet]. 2008 Dec;8(6):747–63. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18718557>
6. Fox LK, Hancock DD, Besser TE. Evaluation of Methods for Differentiation of Coagulase-Positive *Staphylococci*. 1992;30(12):3217–9.
7. Fariña N, Carpinelli L, Samudio M, Guillén R, Laspina F, Sanabria R, et al. *Staphylococcus* coagulasa-negativa clínicamente significativos: Especies más frecuentes y factores de virulencia. Rev Chil infectología [Internet]. Sociedad Chilena de Infectología; 2013 Oct;30(5):480–8. Available from: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0716-10182013000500003&lng=en&nrm=iso&tlng=en
8. Otto M. *Staphylococcus epidermidis* — the “accidental” pathogen. Nat Rev Microbiol [Internet]. 2009 Aug;7(8):555–67. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19609257>
9. Castellano González MJ, Perozo-Mena AJ. Mecanismos de resistencia a antibióticos β -lactámicos en *Staphylococcus aureus*. Ksmera [Internet]. Universidad del Zulia;38(1):18–35. Available from: http://www.scielo.org.ve/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0075-52222010000100003&lng=es&nrm=iso&tlng=es
10. González C, Maribel J, Armindo J, General DB, Bioanálisis E De. Mechanisms of Resistance To β -Lactam Antibiotics in *Staphylococcus aureus*. 2010;38(1):18–35.
11. Kejela T, Bacha K. Prevalence and antibiotic susceptibility pattern of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) among primary school children and prisoners in Jimma Town, Southwest Ethiopia. Ann Clin Microbiol Antimicrob [Internet]. BioMed Central; 2013 Jun 4;12:11. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23731679>
12. Rodríguez-baño J, Bischofberger C, Álvarez-Ierma F, Asensio Á, Delgado T, García-arcal D. Vigilancia y control de *Staphylococcus aureus* resistente a metilina en hospitales españoles . Documento de consenso GEIH-SEIMC y SEMPSPH. 2007;285–98.
13. Verhoeven PO, Gagnaire J, Botelho-Nevers E, Grattard F, Carricajo A, Lucht F, et al. Detection and clinical relevance of *Staphylococcus aureus* nasal carriage: an update. Expert Rev Anti Infect Ther [Internet]. 2014 Jan;12(1):75–89. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24308709>
14. Maree CL, Eells SJ, Tan J, Bancroft EA, Malek M, Harawa NT, et al. Risk factors for infection and colonization with community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in the Los Angeles County jail: a case-control study. Clin Infect Dis [Internet]. Oxford University Press;

2010 Dec 1;51(11):1248–57. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21034197>

15. Elias AF, Chaussee MS, McDowell EJ, Huntington MK. Community-based intervention to manage an outbreak of MRSA skin infections in a county jail. *J Correct Health Care* [Internet]. NIH Public Access; 2010 Jul;16(3):205–15. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20466702>

16. Predari SC. Estafilococos coagulasa negativos: el enemigo silente. *Rev Argent Microbiol* [Internet]. 2007;39. Available from: http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0325-75412007000100001

17. Becker K, Heilmann C, Peters G. Coagulase-negative staphylococci. *Clin Microbiol Rev* [Internet]. American Society for Microbiology (ASM); 2014 Oct;27(4):870–926. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25278577>

18. Li F, Miller FD, Effler P V. Epidemiology of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* among incarcerated population in Hawai'i, 2000-2005. *Hawaii Med J* [Internet]. University Clinical, Education & Research Associates; 2010 Apr;69(4):99–102. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20481235>

19. Huang YH, Tseng SP, Hu JM, Tsai JC, Hsueh PR, Teng LJ. Clonal spread of SCCmec type IV methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* between community and hospital. *Clin Microbiol Infect* [Internet]. 2007 Jul;13(7):717–24. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20735176>

20. Zuma AVP, Lima DF, Assef APDC, Marques EA, Leão RS, Zuma AVP, et al. Molecular characterization of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolated from blood in Rio de Janeiro displaying susceptibility profiles to non- β -lactam antibiotics. *Brazilian J Microbiol* [Internet]. SBM; 2017 Apr; 48(2):237–41. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S151783821630209X>

21. Clinical and Laboratory Standards Institute. M100 Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing, 27th. 2017.

22. Stefani S, Varaldo PE. Epidemiology of methicillin-resistant staphylococci in Europe. *Clin Microbiol Infect* [Internet]. 2003 Dec; 9(12):1179–86. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14686982>

23. Mukherjee D V, Herzig CTA, Jeon CY, Lee CJ, Apa ZL, Genovese M, et al. Prevalence and risk factors for *Staphylococcus aureus* colonization in individuals entering maximum-security prisons. *Epidemiol Infect* [Internet]. NIH Public Access; 2014 Mar; 142(3):484–93. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23806331>

24. Baillargeon J, Kelley MF, Leach CT, Baillargeon G, Pollock BH. Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Infection in the Texas Prison System. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2004 May 1;38(9):e92–5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15127360>

25. Malcolm B. The Rise of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* in U.S. Correctional Populations. *J Correct Heal Care* [Internet]. 2011 Jul 13;17(3):254–65. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21571749>