

Staphylococcus aureus resistente a meticilina asociado a la comunidad: aspectos epidemiológicos y moleculares

Community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: molecular and epidemiological aspects

Daniel Angel Luján Roca¹

¹ Programa de Post-Grado en Infectología y Medicina Tropical. Facultad de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais, Minas Gerais, Brasil.

Resumen

El *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina asociado a la comunidad (SARM-AC) está ampliamente diseminado en el mundo. Es epidémico en algunos países y posee dos marcadores moleculares característicos: el SCCmec IV y la leucocidina de Pantón-Valentine, ambos escasamente encontrados en el SARM asociado a la asistencia médica.

Palabras clave: *Staphylococcus aureus*, SARM, SCCmec.

Abstract

Community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (CA-MRSA) is broadly disseminated in the world, is epidemic in some countries and possesses two characteristic molecular markers: SCCmec IV and Pantón-Valentine leukocidin, both scarcely found in healthcare-associated MRSA.

Key words: *Staphylococcus aureus*, MRSA, SCCmec.

An Fac med. 2013;74(1):57-62

INTRODUCCIÓN

Entre 1880 y 1882, sir Alexander Ogston describió la enfermedad por estafilococos y su rol en la sepsis y formación de abscesos⁽¹⁾. Más de 130 años han pasado y *Staphylococcus aureus* continúa siendo uno de los patógenos más peligrosos que afecta a los humanos⁽²⁾. El *S. aureus* es la principal causa de infecciones bacterianas que involucra el torrente circulatorio, el tracto respiratorio, la piel y los tejidos blandos⁽³⁾. Es una de las causas más comunes de infecciones nosocomiales y comunitarias, manifestando una carga alta de morbilidad y mortalidad⁽⁴⁾.

La penicilina demostró inicialmente una alta efectividad contra las infecciones estafilocócicas; pero, cepas de *S. aureus* productoras de penicilinasa emergieron a mediados de la década de 1940 y su prevalencia se incrementó dramáticamente en unos pocos años⁽⁵⁾. Para afrontar este problema, en 1959, fue liberado el β-lactámico semisintético meticilina. Sin embargo, en 1961,

se detectó la emergencia de *S. aureus* resistente a meticilina (SARM)⁽⁶⁾. El mecanismo de resistencia a meticilina desarrollado por *S. aureus* se basa en la producción de una proteína de unión a la penicilina (PUP) adicional, la PUP2a, la cual es completamente funcional y no tiene afinidad por los antibióticos β-lactámicos⁽⁷⁾. Esta proteína es codificada por el gen *mecA*⁽⁸⁾, que está localizado en un elemento genético móvil denominado casete cromosómico estafilocócico *mec* (SCCmec)⁽⁹⁾.

Desde entonces, la prevalencia de SARM se ha incrementado⁽¹⁰⁻¹⁴⁾. En los Estados Unidos se indica que en las unidades de cuidados intensivos el 59,5% de los *S. aureus* aislados son SARM⁽¹⁵⁾ y que la tasa de mortalidad asociada con las infecciones por SARM invasivas es de aproximadamente 20%⁽⁵⁾. Así, claramente se confirma la importancia de este patógeno, que se ha convertido en un problema mayor para los centros de asistencia médica.

En los últimos años, un cambio sorprendente en la epidemiología de

SARM ha ocurrido con la emergencia en diversas partes del mundo de SARM asociado a la comunidad (SARM-AC)⁽¹⁶⁻²⁰⁾, con el agravante de que estos SARM-AC pueden ocasionar infecciones severas o fatales⁽²¹⁾.

En la presente revisión, brevemente, se aborda aspectos epidemiológicos y moleculares de SARM-AC, con el fin de informar al lector sobre este patógeno emergente.

EPIDEMIOLOGÍA

En el año 2000, los Centros de Control y Prevención de las Enfermedades (CDC) definieron una infección por SARM-AC como el aislamiento de una cepa SARM en un paciente externo o dentro de las 48 horas de hospitalización sin que existieran los factores de riesgo de los SARM nosocomiales: hemodiálisis, cirugía, residencia en centros de cuidados de largo plazo, hospitalización durante el año previo, presencia de un catéter intravenoso permanente, dispo-

sitivos transcutáneos o un aislamiento previo de SARM en el paciente ⁽²²⁾. Todas las otras infecciones por SARM deben ser consideradas como ocasionadas por el SARM asociado a la asistencia médica (SARM-AH) ⁽²³⁾.

El primer caso auténtico de SARM-AC fue relatado en poblaciones indígenas, sin hospitalización previa, que habitaban en comunidades alejadas en Australia, a inicios de la década de 1990 ⁽²⁴⁾. Posteriormente, en este mismo país, otros estudios han comunicado la presencia de SARM-AC ^(25,26), indicándose, además, que la frecuencia de estos aislados se ha incrementado de 4,7% en el 2000 a 7,3% en el 2004 ⁽²⁷⁾.

En los Estados Unidos, el año de 1999 se notificó 4 casos de SARM-AC en niños residentes en Minnesota y North Dakota, los cuales fallecieron, acontecimiento que reveló la potencial severidad de las infecciones por SARM-AC ⁽⁶⁾. Seguidamente, ha sido referida la amplia presencia de SARM-AC en el territorio de la unión americana. En Nueva York, SARM-AC representó el 21,3% de todos los aislados SARM recuperados durante 3 meses en 15 hospitales participantes, resaltándose que en la región de más alta prevalencia hubo 4,6 casos por 100 000 habitantes, afectando principalmente a la población de las etnias negra e hispana, al sexo femenino y a los menores de 18 años ⁽²⁹⁾. En Carolina del Norte, un estudio retrospectivo de 7 meses y medio en un centro de cuidados terciarios en pacientes menores de 18 años identificó como SARM-AC al 76% de los SARM aislados y resaltó que la frecuencia de SARM-AC entre la etnia negra fue mayor que la etnia blanca (OR=1,09) ⁽³⁰⁾. En Hawái, un estudio retrospectivo entre 2001 y 2003 en 4 instituciones de asistencia médica concluyó que SARM-AC representó el 28% de todos los aislados SARM, indicándose, además, que los residentes nativos hawaianos y con ancestros polinesios, micronesios y melanesios fueron los más afectados ⁽³¹⁾. En Rhode Island, un análisis retrospectivo entre 1997 y 2001 en un hospital de tercer nivel verificó que 40% de los ais-

lados SARM en pacientes pediátricos fueron SARM-AC y que su frecuencia gradualmente se incrementó durante el período de investigación ⁽³²⁾. Asimismo, en estados como Kansas ⁽³³⁾, Alaska ⁽³⁴⁾, Alabama ⁽³⁵⁾, Ohio ⁽³⁶⁾ y California ⁽³⁷⁾ también ha sido registrada la presencia de SARM-AC.

En el continente europeo se ha constatado la diseminación de SARM-AC. En España, un estudio prospectivo de un año en niños menores de 15 años atendidos en el departamento de emergencia de un hospital universitario determinó que el 13% de los participantes en la investigación presentaron SARM-AC ⁽³⁸⁾. En Portugal, un amplio seguimiento de niños menores de 6 años en los que se aisló SARM durante los tres primeros meses de 2006, 2007 y 2009 encontró que <1% eran SARM-AC, sugiriéndose que este grupo etario puede ser excluido como reservorio de tales aislados en la región estudiada ⁽³⁹⁾. En Alemania se indicó la presencia de 5 casos de SARM-AC en un centro de solicitantes de asilo, recomendándose el uso de protocolos de descolonización para limitar su diseminación ⁽⁴⁰⁾. En Suecia, una amplia vigilancia prospectiva en 2 hospitales, 35 clínicas de atención primaria y 2 locales para pacientes externos señaló que, entre 2004 y 2006, se aisló 58 casos por SARM-AC y que de estos 22 fueron infectados domiciliarmente y 36 fueron adquiridos en el exterior ⁽⁴¹⁾. En Finlandia, un estudio retrospectivo informó que entre 1997 y 1999 el 21% de los aislados SARM fueron SARM-AC y que la cuarta parte de estos provenían de niños menores de 15 años ⁽⁴²⁾. En Francia, entre 1999 y 2003, un estudio prospectivo manifestó el incremento de SARM-AC de 0% a 6,8% en pacientes con edades de 3 meses a 100 años ⁽⁴³⁾.

Entre los países asiáticos también existen datos de la presencia de SARM-AC. En la China, en un hospital universitario se encontró que, en el período de un año, 1,5% de todos los aislados de *S. aureus* correspondió a SARM-AC ⁽⁴⁴⁾. En Filipinas, en un centro médico renal terciario SARM-AC representó el

43% de los SARM aislados durante el año de estudio ⁽⁴⁵⁾. En la India, un estudio prospectivo de 7 meses determinó que 28% de los SARM aislados fueron SARM-AC ⁽⁴⁶⁾. En Camboya, en un hospital pediátrico se aisló 17 casos por SARM-AC en pacientes con edades de 8 meses a 14 años, entre 2006 y 2007 ⁽⁴⁷⁾.

Algunos países africanos también han indicado la presencia de SARM-AC. En Egipto, un estudio en adictos a drogas aisló SARM-AC en 51% de los participantes, informándose además, que a mayor tiempo de adicción mayor colonización por SARM-AC ⁽⁴⁸⁾. En Costa de Marfil, un estudio prospectivo de corte transversal en escolares de 5 a 15 años en un período de 9 meses mostró que 14,8% de los aislados de *S. aureus* correspondía a SARM-AC ⁽⁴⁹⁾; en Tunisia, un estudio retrospectivo en una unidad de cuidados intensivos pediátrica que abarcó de 2000 a 2009 encontró que SARM-AC representó el 14% de todos los *S. aureus* aislados ⁽⁵⁰⁾.

Otros países de América han encontrado la emergencia de SARM-AC. En Canadá, un estudio prospectivo de 1999 al 2001 concluyó que SARM-AC representó el 60% de los SARM aislados ⁽⁵¹⁾. En Brasil, un análisis en individuos no hospitalizados encontró la presencia de SARM-AC en 7,5% de todos los aislados de *S. aureus* ⁽⁵²⁾. En Argentina se informó que 42% de las infecciones por SARM en pacientes pediátricos entre 2004 y 2005 fueron por SARM-AC y que los infectados presentaban un alto índice de aglomeración en sus domicilios ⁽⁵³⁾. En Chile se diagnosticó cinco casos que tuvieron como causante a SARM-AC, cuatro de los cuales probablemente fueron adquiridos en el extranjero ⁽⁵⁴⁾. En Colombia se ha informado 12 casos de SARM-AC en pacientes adultos y pediátricos, con una edad promedio de 32 años ⁽⁵⁵⁾. En Uruguay, una investigación entre 2002 y 2004 en una institución de asistencia médica informó que los aislados SARM-AC se incrementaron de 4 a 23% durante el período de análisis ⁽⁵⁶⁾. En el Perú, un estudio descriptivo mul-

ticéntrico entre 2005 y 2006 halló que 5,6% del total de aislados SARM fueron SARM-AC⁽⁵⁷⁾ y, en 2011, se ha publicado 3 casos más de pacientes infectados con SARM-AC⁽⁵⁸⁾.

Con respecto a los factores de riesgo para la adquisición de SARM-AC, estos han sido poco explorados. Algunos de los referidos en la literatura son: edad joven, ciertos grupos étnicos, aglomeración domiciliar, internos de centros penitenciarios, usuarios de drogas intravenosas, hombres que tienen sexo con hombres, atletas que practican deportes de contacto, personal militar, personas expuestas a uso frecuente de antibióticos y personas expuestas a un contacto directo con SARM^(22,59,60,61).

CARACTERÍSTICAS MOLECULARES

Los SARM contienen el elemento SCCmec⁽¹⁰⁾. SCCmec es un elemento genético móvil (21-67 kb) que se integra en el cromosoma de SARM en un sitio único (*attBsc*) localizado cerca al origen de replicación de *S. aureus*⁽⁶²⁾. El *attBsc* se encuentra ubicado al final del extremo 3' de un marco de lectura abierta (ORF) de función desconocida, designado *orfX*⁽⁶³⁾. SCCmec transporta a los genes *mecA*, *mecI* (represor) y *mecR1* (transductor de señal); estos dos últimos regulan la expresión de *mecA*^(64,65). Además, SCCmec transporta al complejo del gen *ccr* (*ccrAB* y *ccrC*), responsable por la movilidad de SCCmec en el cromosoma de *S. aureus* mediante eventos de integración y escisión^(8,66).

La organización genética de los componentes adyacentes al *mecA* define al complejo del gen *mec*⁽¹⁰⁾. Se ha definido tres principales clases de complejos *mec*: la clase A contiene al complejo *mec* completo (*mecI-mecR1-mecA*), las clases B y C tienen a los genes reguladores de *mecA* interrumpidos debido a la presencia de secuencias de inserción, Ψ IS1272- Δ *mecR1-mecA* e IS431- Δ *mecR1-mecA*, respectivamente⁽⁶⁷⁾.

Los tipos de SCCmec son definidos por la combinación del complejo del gen *mec* con el complejo del gen *ccr*⁽⁶⁶⁾. A la fecha, ocho tipos de SCCmec, designados del I al VIII, han sido descritos^(63,68-75). Los genes *ccrAB* están presentes en SCCmec I-IV, VI y VIII, y el gen *ccrC* en SCCmec V y VII⁽⁷⁶⁾. Los SCCmec I, IV, V, VI y VII codifican exclusivamente resistencia a los β -lactámicos, en tanto que los SCCmec II, III y VIII contienen genes adicionales que les confieren resistencia a múltiples clases de antibióticos diferentes de los β -lactámicos, así como a metales pesados; esta resistencia es mediada por plásmidos (pUB110, pT181, pI258) y transposones (Tn554, Ψ Tn554) que se encuentran en las regiones J (*joining*), las cuales no son parte de los complejos *mec* y *ccr*^(68,73,75).

Los SCCmec I, II y III son predominantemente encontrados en SARM-AH^(68,77,78), mientras que los SCCmec IV y V son principalmente observados en los SARM-AC⁽⁷⁹⁻⁸¹⁾ circulantes en el mundo entero. Los SCCmec IV y V son elementos más pequeños y mucho

más móviles que los SCCmec I-III, lo que parece ser esencial para la emergencia y diseminación del SARM-AC (figura 1)^(60,82).

Frecuentemente, los SARM-AC presentan genes que codifican para la producción de la leucocidina de Pantón-Valentine (LPV)⁽⁸³⁻⁸⁶⁾, la cual puede ser en parte responsable de la incrementada virulencia de SARM-AC⁽⁸⁷⁻⁸⁹⁾. La LPV es codificada por *lukF-PV* y *lukS-PV*, dos genes contiguos y cotranscritos, los cuales producen proteínas de 32 y 38 kDa, respectivamente⁽⁹⁰⁾. Estos genes están localizados en cuatro fagos diferentes: ϕ 108PVL, ϕ PVL, ϕ SLT y ϕ Sa2mw⁽⁹⁰⁾.

Actualmente, cinco clonas de SARM-AC se encuentran circulando mundialmente: ST1-IV (USA400), ST8-IV (USA300), ST30-IV (Pacífico/Oceanía), ST59-IV y V (USA1000, Taiwán) y ST80 (Europea)^(17,91). La clona ST8-IV es encontrada ampliamente en Estados Unidos⁽⁹²⁻⁹⁶⁾ y una variante de esta se ha establecido en la región septentrional de Sudamérica⁽⁹⁷⁾. La clona ST80 es la más común en Europa⁽⁹⁸⁻¹⁰²⁾ y esta puede haber surgido en el mediterráneo, oriente medio o el norte de África, ya que, muchos de los primeros infectados tuvieron historias de viajes a dichas regiones⁽¹⁰³⁾.

En cuanto al origen de las cepas SARM-AC, se debate dos posibilidades. La primera es que estas sean descendientes silvestres de cepas SARM-AH⁽¹⁰⁴⁾; los estudios comparativos entre estos dos tipos de cepas son divergentes, ya que, han encontrado tanto similitud^(105,106) como diferencias^(107,108) entre las mismas. La segunda, es que, las cepas SARM-AC surgieron como una consecuencia de la transferencia horizontal del determinante de la resistencia a meticilina a un antecesor inicialmente susceptible⁽¹⁰⁴⁾; un estudio registró una alta prevalencia de SCCmec IV en cepas SARM-AC con diversos antecedentes genéticos, lo que sugeriría que este elemento se puede diseminar de una manera 'promiscua' entre el *S. aureus*⁽¹⁰⁹⁾. Otro halló similitud

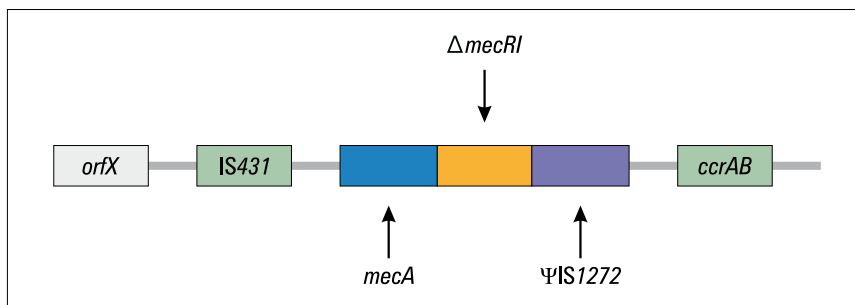


Figura 1. Diseño esquemático mostrando el SCCmec IV (21 -24 kb), elemento principal encontrado en las cepas SARM-AC.

entre cepas SARM-AC y cepas *S. aureus* sensible a meticilina asociado a la comunidad (SASM-AC), con la única diferencia de que en los SARM-AC se encontraba el SCCmec IV, infiriéndose que el SARM-AC surgió probablemente de la inserción de este elemento en un SASM-AC⁽¹¹⁰⁾. Por otra parte, recientemente se confirmó que la clona de *S. aureus* resistente a la penicilina PT80/81, la cual estuvo ampliamente diseminada durante los años de 1950, es positiva para la LPV y que, entre las clonas actuales de SARM-AC, la conocida como ST30-IV pertenece al linaje de esta PT80/81. Así, los descendientes de la PT80/81 habrían adquirido resistencia a meticilina⁽¹¹¹⁾ y estarían re-emergiendo en el mundo entero como sus ancestros lo hicieron en la década de 1950⁽¹¹²⁾.

En conclusión, indudablemente que *S. aureus* demuestra una versatilidad genómica excepcional. A través de varias décadas se ha adaptado a la diferente terapéutica enviada por la industria farmacéutica. Una prueba más de la plasticidad de su genoma es su actual diseminación al ambiente comunitario. La presencia de SARM-AC se encuentra ampliamente diseminada en el orbe, llegando a constituirse en un preocupante problema de salud pública. Se hace necesario entender la epidemiología de SARM-AC para poder implementar medidas de control adecuadas. Aumentar tecnologías para el estudio molecular del SARM-AC nos permitirá conocer su evolución. Según Chambers y de Leo⁽⁷⁵⁾, esta sería la cuarta 'ola' de resistencia a los antibióticos de *S. aureus*, tal vez, la de mayor desafío para médicos y microbiólogos involucrados en una labor clínica diaria.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Lowy FD. *Staphylococcus aureus* infections. N Eng J Med. 1998;339:520-32.
- Ardura MI. *Staphylococcus aureus*: old bug with new tricks [editorial]. Rev Chil Infect. 2009;26:401-5.
- Echevarría J, Iglesias D. Estafilococo meticilino resistente, un problema actual en la emergencia de resistencia entre los Gram positivos. Rev Med Hered. 2003;14:195-203.
- Gelatti LC, Bonamigo RR, Becker AP, d'Azevedo PA. *Staphylococcus aureus* resistentes à meticilina: disseminação emergente na comunidade. An Bras Dermatol. 2009;84:501-6.
- de Leo FR, Chambers HF. Reemergence of antibiotic-resistant *Staphylococcus aureus* in the genomics era. J Clin Invest. 2009;119:2464-74.
- Jevons MP. 'Celbenin'-resistant staphylococci. Br Med J. 1961;1:124-5.
- Hartman BJ, Tomasz A. Low-affinity penicillin binding protein associated with beta-lactam resistance in *Staphylococcus aureus*. J Bacteriol. 1984;158:513-6.
- Song MD, Wachi M, Doi M, Ishino F, Matsuhashi M. Evolution of an inducible penicillin-target protein in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* by gene fusion. FEBS Lett. 1987;221:167-71.
- Katayama Y, Ito T, Hiramatsu K. A new class of genetic element, staphylococcus cassette chromosome mec, encodes methicillin resistance in *Staphylococcus aureus*. Antimicrob Agents Chemother. 2000;44:1549-55.
- Simões RR, Aires de Sousa M, Conceição T, Antunes F, da Costa PM, de Lencastre H. High prevalence of EMRSA-15 in portuguese public buses: a worrisome finding. PLoS One. 2011;6(3):e17630.
- Velázquez-Meza ME, Aires de Sousa M, Echaniz AG, Solórzano SF, Miranda NG, Silva SJ, de Lencastre H. Surveillance of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in a pediatric hospital in Mexico city a 7 year period (1997 to 2003): clonal evolution and impact of infection control. J Clin Microbiol. 2004;42:3877-80.
- Luján DA. Evaluación de *Staphylococcus aureus* multiresistente en pacientes hospitalizados en el Instituto de Enfermedades Neoplásicas. Rev Per Enferm Infec Trop. 2003;2:10-3.
- Mamani E, Luján DA, Pajuelo GR. Perfil de sensibilidad y resistencia de *Staphylococcus aureus*. Experiencia en el Hospital Nacional Hipólito Unzué. An Fac med. 2006;67:120-4.
- Seas C, Hernandez K, Ramos R, Bazan E, Rodríguez I, Torres A, Zamudio C, Gotuzzo E. Oxacillin-resistant and multidrug-resistant *Staphylococcus aureus* in Lima, Peru. Infect Control Hosp Epidemiol. 2006;27:198-200.
- Shinefield HR, Ruff NL. Staphylococcal infections: a historical perspective. Infect Dis Clin N Am. 2009;23:1-15.
- Groom AV, Wolsey DH, Naimi TS, Smith K, Johnson S, Boxrud D, Moore KA, Cheek JE. Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in a rural American Indian community. J Am Med Assoc. 2001;286:1201-5.
- Tattevin P. Les infections à *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline (SARM) d'acquisition communautaire. Med Mal Infect. 2011;41:167-75.
- Broseta A, Chaves F, Rojo P, Otero JR. Emergencia de un clon de *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina de origen comunitario en la población pediátrica del sur de Madrid. Enferm Infec Microbiol Clin. 2006;24:31-5.
- Kulkarni GB, Pal PK, Veena-Kumari HB, Goyal M, Koor JME, Nadig S, Arakere G. Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* pyomyositis with myelitis: A rare occurrence with diverse presentation. Neurol India. 2009;57:653-6.
- Nazareth R, Gonçalves-Pereira J, Tavares A, Miragaia M, de Lencastre H, Silvestre J, Freitas P, Gonçalves E, Martins F, Mendes V, Tapadinhas C, Povoá P. Infecção por *Staphylococcus aureus* meticilina-resistente da comunidade em Portugal. Rev Port Pneumol. 2012;18:34-8.
- García C. *Staphylococcus aureus* meticilino resistente adquirido en la comunidad. Acta Med Per. 2011;28:159-62.
- File TM. Impact of community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in the hospital setting. Cleveland Clin J Med. 2007;74(Suppl. IV):S6-S11.
- David MZ, Daum RS. Community-Associated Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*: Epidemiology and clinical consequences of an emerging epidemic. Clin Microbiol Rev. 2010;23:616-87.
- Udo EE, Pearman JW, Grubb WB. Genetic analysis of community isolates of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in Western Australia. J Hosp Infect. 1993;25:97-108.
- Munckhof WJ, Krishnan A, Kruger P, Looke D. Cavernous sinus thrombosis and meningitis from community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection. Intern Med J. 2008;38:283-7.
- Nimmo GR, Playford EG. Community-acquired MRSA bacteraemia: four additional cases including one associated with severe pneumonia. Med J Aus. 2003;178:245.
- Nimmo GR, Coombs GW. Community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) in Australia. Int J Antimicrob Agents. 2008;31:401-10.
- CDC. Four pediatric deaths from community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* - Minnesota and North Dakota, 1997-1999. MMWR. 1999;48:707-10.
- Bratu S, Landman D, Gupta J, Trehan M, Panwar M, Quale J. A population-based study examining the emergence of community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* USA300 in New York City. Ann Clin Microbiol Antimicrob. 2006;5:29.
- Shapiro A, Raman S, Johnson M, Piehl M. Community-acquired MRSA infections in North Carolina children: prevalence, antibiotic sensitivities, and risk factors. NC Med J. 2009;70:102-7.
- CDC. Community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in Pacific Islanders - Hawaii, 2001-2003. MMWR. 2004;53:767-70.
- Dietrich DW, Auld DB, Mermel LA. Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in southern New England children. Pediatrics. 2004;113:347-52.
- el Fakih RO, Moore TA, Assi MA. Sinusitis and orbital cellulitis due to community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. KS J Med. 2008;1:85-8.
- Baggett HC, Hennessy TW, Rudolph K, Bruden D, Reasonover A, Parkinson A, Sparks R, Donlan RM, Martinez P, Mongkolrattanothai K, Butler JC. Community-onset methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* associated with antibiotic use and the cytotoxin Panton-Valentine leukocidin during a furunculosis outbreak in rural Alaska. J Infect Dis. 2004;189:1565-73.
- Hasty M, Klasner A, Kness S, Denmark TK, Ellis D, Herman MI, Brown L. Cutaneous community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* among all skin and soft-tissue infections in two geographically distant pediatric emergency departments. Acad Emerg Med. 2007;14:35-40.
- Woods SE, Beiter E, Drake B, Engel A. The prevalence of asymptomatic methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in school-age children. East J Med. 2011;16:18-21.

37. CDC. Public health dispatch: outbreaks of community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* skin infections-Los Angeles County, California, 2002-2003. *MMWR*. 2003;52:88.
38. Daskalaki M, Rojo P, Marin-Ferrer M, Barrios M, Otero JR, Chaves F. Panton-Valentine leukocidin-positive *Staphylococcus aureus* skin and soft tissue infections among children in an emergency department in Madrid, Spain. *Clin Microbiol Infect*. 2010;16:74-7.
39. Tavares DA, Sá-Leão R, Miragaia M, de Lencastre H. Large screening of CA-MRSA among *Staphylococcus aureus* colonizing healthy young children living in two areas (urban and rural) of Portugal. *BMC Infect Dis*. 2010;10:110.
40. Dudareva S, Barth A, Paeth K, Krenz-Weinreich A, Layer F, Deleré Y, Eckmanns T. Cases of community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in an asylum seekers center in Germany, November 2010. *Euro Surveill*. 2011;16(4):pii=19777.
41. Christenson B, Arding B, Sylvan S. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in Uppsala county, Sweden. *Open Infect Dis J*. 2011;5:107-14.
42. Salmenlinna S, Lyytikäinen O, Vuopio-Varkila J. Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, Finland. *Emerg Infect Dis*. 2002;8:602-7.
43. del Giudice, Blanc V, Durupt F, Bes M, Martinez JP, Counillon E, Lina G, Vandenesch F, Etienne J. Emergence of two population of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* with distinct epidemiological clinical and biological features, isolated from patients with community-acquired skin infections. *Br J Dermatol*. 2006;154:118-24.
44. Ma XL, Chen FU, Zhou X, Chang WJ, Dai YY. Molecular characteristics of *Staphylococcus aureus* isolates in a Chinese teaching hospital. *Afr J Microbiol Res*. 2011;5:2969-74.
45. Arakama MH, Mendoza M, Fernandez P, Belmonte L, Galapia Y, Pile M. Emergence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* among patients in a tertiary renal medical center. *Phil J Microbiol Infect Dis*. 2010;39:28-33.
46. Krishna BVS, Patil AB, Chandrasekhar MR. Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in a South Indian city. *Southeast Asian J Trop Med Public Health*. 2004;35:371-4.
47. Chheng K, Tarquinio S, Wuthiekanun V, Sin L, Thaipadungpanit J, Amornchai P, Chanpheaktra N, Tumapa S, Putschat H, Day NPJ, Peacock SJ. Emergence of community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* associated with pediatric infection in Cambodia. *PLoS One*. 2009;4(8):e6630.
48. el Sharif A, Ashour HM. Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (CA-MRSA) colonization and infection in intravenous and inhalational opiate drug abusers. *Exp Biol Med*. 2008;233:874-80.
49. Kacou-N'douba A, Kazali A, Koffi KS, Ekaza E, Kouablan A, Kangah T, Okpo S, Elogne-Kouamé C, Dosso M. Community-acquired skin infections in children in Abidjan: methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and exfoliative toxin production. *J Microbiol Antimicrob*. 2011;3:201-5.
50. Menif K, Bouziri A, Khaldi A, Hamdi A, Belhadj S, Borgi A, Fitouri Z, Ben Jaballah N. Community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in a pediatric intensive care unit. *J Infect Dev Ctries*. 2011;5:587-91.
51. Campbell AL, Bryant KA, Stover B, Marshall GS. Epidemiology of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* at a children's hospital. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2003;24:427-30.
52. Menegotto FR, Picoli SU. *Staphylococcus aureus* oxacilina resistente (MRSA): incidència de cepas adquiridas na comunidade (CA-MRSA) importância da pesquisa e descolonização em hospital. *Rev Bras Anal Clin*. 2007;39:147-50.
53. Paganini H, Verdaguier V, Rodríguez AC, Latta PD, Hernández C, Berberian G, Pinheiro JL, Rosanova MT. Infecciones causadas por *Staphylococcus aureus* resistentes a la meticilina en niños provenientes de la comunidad en niños de la Argentina. *Arch Argent Pediatr*. 2006;104:293-8.
54. Noriega LM, González P, Hormazábal JC, Pinto C, Canals M, Munita JM, Thompson L, Marcotti A, Pérez J, Ibáñez D, Araya C, Canals C, Vial P. *Staphylococcus aureus* comunitario resistente a cloxacilina: comunicación de los primeros cinco casos descritos en Chile. *Rev Med Chile*. 2008;136:885-91.
55. Pérez N, Baquero HG, Rojas SP, Torres HM, Forero LC, Gutiérrez FM, García MR, Bustos JA, Abello RF Gómez, Castell SF, Moreno AM, Arango GK, Sánchez L, Pava NC, Briceño JM, Rodríguez El. *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina asociado a la comunidad en la Orinoquia colombiana; reporte de casos. *Acta Col Cuidado Intensivo*. 2010;10:181-91.
56. Benoit SR, Estivariz C, Mogdasy C, Pedreira W, Galiana A, Bagnulo H, Gorwitz R, Fosheim GE, McDougal LK, Jernigan D. Community strains of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* as potential cause of healthcare-associated infections, Uruguay 2002-2004. *Emerg Infect Dis*. 2008;14:1216-23.
57. Tamariz J, Agapito J, Horna G, Tapia E, Vicente W, Silva M, Zerpa R, Guerra H. *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina adquirido en la comunidad aislado en tres hospitales de Lima-Perú. *Rev Med Hered*. 2010;21:4-10.
58. García C, Deplano A, Denis O, León M, Siu H, Chinchá O, Samalvides F, Jacobs J. Spread of community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* to Peru. *J Infect*. 2011;63:482-3.
59. Drews TD, Temte JL, Fox BC. Community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: review of an emerging public health concern. *Wis Med J*. 2006;105:52-7.
60. Echevarría J. Estado actual de la resistencia bacteriana. *Diagnóstico*. 2008;47:164-74.
61. Scheurich D, Woeltje K. Skin and soft tissue infections due to CA-MRSA. *Mo Med*. 2009;106:274-6.
62. Kuroda M, Ohta T, Uchiyama I, Baba T, Yuzawa H, Kobayashi I, Cui L, Oguchi A, Aoki K, Nagai Y. Whole genome sequencing of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Lancet*. 2001;357:1225-40.
63. Ito T, Katayama Y, Hiramatsu K. Cloning and nucleotide sequence determination of the entire *mec* DNA of pre-methicillin resistant *Staphylococcus aureus* N315. *Antimicrob Agents Chemother*. 1999;43:1449-58.
64. Hiramatsu K, Asada K, Suzuki E, Okonogi K, Yokota T. Molecular cloning and nucleotide sequence determination of the regulator region of *meaA* gene in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA). *FEBS Lett*. 1992;298:133-6.
65. Matsuhashi M, Song MD, Ishimoto F, Wachi M, Doi M, Inoue M, Ubukata K, Yamashita N, Konno M. Molecular cloning of the gene of a penicillin-binding protein supposed to cause high resistance to β -lactam antibiotics in *Staphylococcus aureus*. *J Bacteriol*. 1986;167:975-80.
66. Castellano MJ, Perozo-Mena A. Mecanismos de resistencia a antibióticos β -lactámicos en *Staphylococcus aureus*. *Kasmera*. 2010;38:18-35.
67. de Lencastre, Oliveira D, Tomasz A. Antibiotic resistant *Staphylococcus aureus*: a paradigm of adaptive power. *Curr Op Microbiol*. 2007;10:428-35.
68. Ito T, Katayama Y, Asada K, Mori N, Tsutsumimoto K, Tiensasitorn C, Hiramatsu K. Structural comparison of three types of staphylococcal cassette chromosome *mec* integrated in the chromosome in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2001;45:1323-36.
69. Ma XX, Ito T, Tiensasitorn T, Jamklang M, Chongtrakool P, Boyle-Vavra S, Daum RS, Hiramatsu K. Novel type of staphylococcal cassette chromosome *meC* identified in community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* strains. *Antimicrob Agents Chemother*. 2002;46:1147-52.
70. Ito T, Ma XX, Takeuchi F, Okuma K, Yuzawa H, Hiramatsu K. Novel type V staphylococcal cassette chromosome *meC* driven by a novel cassette chromosome recombinase *ccrC*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2004;48:2637-51.
71. Oliveira DC, Milheirico C, de Lencastre H. Redefining a structural variant of staphylococcal cassette chromosome *meC*, SCC*meC* type VI. *Antimicrob Agents Chemother*. 2006;50:3457-9.
72. Berglund C, Ito T, Ikeda M, Ma XX, Söderquist B, Hiramatsu K. Novel type of staphylococcal cassette chromosome *meC* in a methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* strain isolated in Sweden. *Antimicrob Agents Chemother*. 2008;52:3512-6.
73. Zhang K, McClure JA, Elsayed S, Conly JM. Novel staphylococcal cassette chromosome *meC* type, tentatively designated type VIII, harboring class A *meC* and type 4 *ccr* gene complexes in a Canadian epidemic strain of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2009;53:531-40.
74. Chongtrakool P, Ito T, Ma XX, Kondo Y, Trakulsomboon S, Tiensasitorn C, Jamklang M, Chavalit T, Song JH, Hiramatsu K. Staphylococcal cassette chromosome *meC* (SCC*meC*) typing of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* strains isolated in 11 Asian countries: a proposal for a new nomenclature for SCC*meC* elements. *Antimicrob Agent Chemother*. 2006;50:1001-12.
75. International Working Group on the Classification of Staphylococcal Cassette Chromosome Elements (IWG-SCC). Classification of Staphylococcal Cassette Chromosome *meC* (SCC*meC*): Guidelines for Reporting Novel SCC*meC* Elements. *Antimicrob Agents Chemother*. 2009;53:4961-7.
76. Chambers HF, de Leo FR. Waves of resistance: *Staphylococcus aureus* in the antibiotic era. *Nat Rev Microbiol*. 2009;7:629-41.
77. Holden MTG, Feil EJ, Lindsay JA, Peacock SJ, Day NPJ, Enright MC, Foster TJ, Moore CE, Hurst L, Atkin R, Barron A, Bason N, Bentley SD, Chillingworth C, Chillingworth T, Churcher C, Clark L, Corton C, Cronin A, Doggett J, Dowd L, Feltwell T, Hance Z, Harris B, Hauser H, Holroyd S, Jagels K, James KD, Lennard N, Line A, Mayes R, Moule S, Mungall K, Ormond D, Quail MA, Rabinowitz E, Rutherford K, Sanders M, Sharp S, Simmonds M, Stevens K, Whitehead S, Barrell BG, Spratt BG, Parkhill J. Complete genomes of two clinical *Staphylococcus aureus* strains: evidence for the rapid evolution of virulence and drug resistance. *PNAS*. 2004;101:9786-91.

78. Reiter KC, Machado ABMP, de Freitas ALP, Barth AF. High prevalence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* with SCCmec type III in cystic fibrosis patients in southern, Brazil. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2010;43:377-81.
79. Palombarani S, Gardella N, Tuduri A, Figueroa S, Sly G, Corazza R, Gutkind G, Almuzara M, Molle-rach M. Infecciones adquiridas en la comunidad por *Staphylococcus aureus* resistente a metilicina en un hospital de agudos. *Rev Arg Microbiol*. 2007;39:151-5.
80. O'Brien FG, Coombs GW, Pearson JC, Christiansen KJ, Grubb WB. Type V staphylococcal cassette chromosome mec in community staphylococci from Australia. *Antimicrob Agents Chemother*. 2005;49:5129-32.
81. Wong VVY, Cheung YS, Wong J, Lee KF, Lai PBS. A community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* liver abscess. *Hong Kong Med J*. 2010;16:227-9.
82. Hiramatsu K, Katayama Y, Yuzawa H, Ito T. Molecular genetics of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Int J Med Microbiol*. 2002;292:67-74.
83. Pantón PN, Valentine FCO. Staphylococcal toxin. *Lancet*. 1932;219:506-8.
84. Vandenesch F, Naimi T, Enright MC, Lina G, Nimmo GR, Heffernan H, Liassine N, Bes M, Greenland T, Reverdy ME, Etienne J. Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* carrying Pantón-Valentín leukocidin genes: worldwide emergence. *Emerg Infect Dis*. 2003;9:978-84.
85. Main CL, Jayaratne P, Haley A, Rutherford C, Smaill F, Fisman DN. Outbreaks of infection caused by community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in a Canadian correctional facility. *Can J Infect Dis Med Microbiol*. 2005;16:343-8.
86. Harbarth S, François P, Schrenzel J, Frankhouser-Rodríguez C, Hugonnet S, Koessler T, Huyghe A, Pittet D. Community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, Switzerland. *Emerg Infect Dis*. 2005;11:962-5.
87. Gillet Y, Issartel B, Vanhems P, Fournet JC, Lina G, Bes M, Vandenesch F, Piémont Y, Brousse N, Floret D, Etienne J. Association between *Staphylococcus aureus* strains carrying gene for Pantón-Valentín leukocidin and highly lethal necrotising pneumonia in young immunocompetent patients. *Lancet*. 2002;359:753-9.
88. Labandeira-Rey M, Couzon F, Boisset S, Brown EI, Bes L, Benito Y, Barbu EM, Vazquez V, Höök M, Etienne J, Vandenesch F, Bowden MG. *Staphylococcus aureus* Pantón-Valentín leukocidin causes necrotizing pneumonia. *Science*. 2007;315:1130-3.
89. Genestier AL, Michallet MC, Prévost G, Bellot G, Chalabreysse L, Peyrol S, Thivolet F, Etienne J, Lina G, Vallette FM, Vandenesch F, Genestier L. *Staphylococcus aureus* Pantón-Valentín leukocidin directly targets mitochondria and induces Bax-independent apoptosis of human neutrophils. *J Clin Invest*. 2005;115:3117-27.
90. Deurenberg RH, Stobberingh EE. The evolution of *Staphylococcus aureus*. *Infect Genet Evol*. 2008;8:747-63.
91. Skov RL, Jensen KS. Community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* as a cause of hospital-acquired infections. *J Hosp Infect*. 2009;73:364-70.
92. Shurland SM, Stine OC, Venezia RA, Johnson JK, Zhan M, Furuno JP, Miller RR, Johnson T, Roghmann MC. Colonization sites of USA300 methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in residents of extended care facilities. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2009;30:313-8.
93. Kourbatova EV, Halvosa JS, King MD, Ray SM, White N, Blumberg HM. Emergence of community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* USA300 clone as a cause of health care associated infections among patients with prosthetic joint infections. *Am J Infect Control*. 2005;33:385-91.
94. King MD, Humphrey BJ, Wang YF, Kourbatova EV, Ray SM, Blumberg HM. Emergence of community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* USA 300 clone as the predominant cause of skin and soft-tissue infections. *Ann Intern Med*. 2006;144:309-17.
95. Diep BA, Chambers HF, Graber CJ, Szumowski JD, Miller LG, Han LL, Chen JH, Lin F, Lin J, Phan TH, Carleton HA, McDougal LK, Tenover FC, Cohen DE, Mayer KH, Sensabaugh GF, Perdreau-Remington F. Emergence of multidrug-resistant, community-associated, methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* clone USA300 in men who have sex with men. *Ann Intern Med*. 2008;148:249-57.
96. Roberts JC, Krueger RL, Peak KK, Veguilla W, Cannons AC, Amuso PT, Cattani J. Community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* epidemic clone USA300 in isolates from Florida and Washington. *J Clin Microbiol*. 2006;44:225-6.
97. Reyes J, Rincón S, Díaz L, Panesso D, Contreras GA, Zurita J, Carrillo C, Rizzi A, Guzmán M, Adachi J, Chowdhury S, Murray BE, Arias CA. Dissemination of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* USA300 sequence type 8 lineage in Latin America. *Clin Infect Dis*. 2009;49:1861-7.
98. Robert J, Etienne J, Bertrand X. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* producing Pantón-Valentín leukocidin in a retrospective case series from 12 French hospital laboratories, 2000-2003. *Clin Microbiol Infect*. 2005;11:585-7.
99. Köck R, Mellmann A, Schaumburg F, Friedrich AW, Kipp F, Becker K. The epidemiology of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) in Germany. *Dtsch Arztebl Int*. 2011;108:761-7.
100. Vourli S, Vagiakou H, Ganteris G, Orfanidou M, Polemis M, Vatopoulos A, Malamou-Ladas H. High rates of community-acquired, Pantón-Valentín leukocidin (PVL)-positive methicillin-resistant *S aureus* (MRSA) infections in adult outpatients in Greece. *Euro Surveill*. 2009;14(2):pii=19089.
101. Stam-Bolink E, Mithoe D, Baas W, Arends J, Moller A. Spread of a methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* ST80 strain in the community of the northern Netherlands. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2007;26:723-7.
102. Fang H, Hedin G, Li G, Nord CE. Genetic diversity of community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in southern Stockholm, 2000-2005. *Clin Microbiol Infect*. 2008;14:370-6.
103. Otter JA, French GL. Molecular epidemiology of community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in Europe. *Lancet Infect Dis*. 2010;10:227-39.
104. Chambers HF. The changing epidemiology of *Staphylococcus aureus*. *Emerg Infect Dis*. 2001;7:178-82.
105. Charlebois ED, Perdreau-Remington F, Kreiswirth B, Bangsberg DR, Ciccarone D, Diep BA, Ng VL, Chansky K, Edlin B, Chambers HF. Origins of community strains of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Clin Infect Dis*. 2004;39:47-54.
106. Jung SI, Shin DH, Park KH, Shin JH. Antimicrobial susceptibility and clonal relatedness between community- and hospital-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* from blood cultures. *J Microbiol*. 2006;44:336-43.
107. Fey PD, Saïd-Salim B, Rupp ME, Hinrichs SH, Boxrud DJ, Davis CC, Kreiswirth BN, Schlievert PM. Comparative molecular analysis of community- or hospital-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2003;47:196-203.
108. Okuma K, Iwakawa K, Turnidge JD, Grubb WB, Bell JM, O'Brien FG, Coombs GW, Pearman JW, Tenover FC, Kapi M, Tiensasitorn C, Ito T, Hiramatsu K. Dissemination of new methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* clones in the community. *J Clin Microbiol*. 2002;40:4289-94.
109. Daum RS, Ito t, Hiramatsu K, Hussain F, Mongkolrattanothai K, Jamklang M, Boyle-Vavra S. A novel methicillin-resistance cassette in community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolates of diverse genetic backgrounds. *J Infect Dis*. 2002;186:1344-7.
110. Mongkolrattanothai K, Boyle S, Kahana MD, Daum RS. Severe *Staphylococcus aureus* infections caused by clonally related community-acquired methicillin-susceptible and methicillin-resistant isolates. *Clin Infect Dis*. 2003;37:1050-8.
111. Robinson DA, Holmes A, Morrison D, Grundmann H, Edwards G, O'Brien FG, Tenover FC, McDougal LK, Monk AB, Enright MC. Re-emergence of early pandemic *Staphylococcus aureus* as a community-acquired methicillin-resistant clone. *Lancet*. 2005;365:1256-8.
112. Ho PL. Community-associated methicillin-resistant staphylococcus aureus (CA-MRSA) is emerging or just re-emerging? [editorial]. *Hong Kong Med Diary*. 2007;12:2-3.

Artículo recibido el 14 de mayo de 2012 y aceptado para publicación el 16 de octubre de 2012.

Conflictos de interés: ninguno.

Fuentes de financiamiento: autofinanciado.

Correspondencia:

Daniel Angel Luján Roca

Rua Pedra Bonita, 1.131/ 33 - Alto Barroca, CEP 30.431-065, Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil

Teléfono: (55) (31) 97943495

Correo electrónico: d_lujan@stamedia.com