

(Artículo Original)

Incremento de las infecciones por *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina en un hospital pediátrico de Cuba

Hospital Pediátrico "Juan Manuel Márquez" (HPJMM), La Habana, Cuba.

MSc. Alexis Monzote López¹, DrC. Gilda Toraño Peraza², MSc. Liliam Díaz Novo³, DrC. Ma. Margarita Valdés-Dapena Vivanco⁴.

¹Especialista 1er Grado en Microbiología y Medicina General Integral, Profesor Auxiliar, Máster en Enfermedades Infecciosas, Servicio de Microbiología del Hospital Pediátrico "Juan Manuel Márquez" (HPJMM), La Habana, Cuba. ²Lic. en Microbiología, Doctor en Ciencias de la Salud, Profesor Titular, Investigador Titular, Instituto de Medicina Tropical "Pedro Kouri" (IPK), La Habana, Cuba. ³Lic. en Microbiología, Máster en Microbiología Clínica, Profesor Asistente, Servicio de Microbiología del Hospital Pediátrico "Juan Manuel Márquez" (HPJMM), La Habana, Cuba. ⁴Especialista 1ro y 2do Grado Microbiología, Doctor en Ciencias Médicas (PhD) Profesor Titular y Consultante, Investigador Titular, Servicio de Microbiología del Hospital Pediátrico "Juan Manuel Márquez" (HPJMM), La Habana, Cuba.

RESUMEN

Objetivo: Definir la tasa de resistencia a la meticilina entre los aislamientos de *Staphylococcus aureus* investigados y describir la susceptibilidad a los antimicrobianos no betalactámicos.

Método: Se realizó un estudio observacional prospectivo durante el período 2010-2012 en el Hospital Pediátrico "Juan Manuel Márquez" de La Habana, que incluyó 333 aislamientos de *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina (SARM), recuperados a partir de diferentes muestras clínicas de pacientes hospitalizados. Para la confirmación de SARM se emplearon los métodos de difusión con discos de cefoxitina y el de microdilución en caldo para la oxacilina. La susceptibilidad a 14 antimicrobianos no betalactámicos se realizó por el método de microdilución en caldo y el de difusión en disco (Bauer-Kirby).

Resultados: Se demostró una alta tasa de resistencia a la meticilina (52,4% - 59,3%). Se puso de manifiesto la emergencia de infecciones de la piel y tejidos blandos (62,5%) por SARM. Se corroboró una alta resistencia a la eritromicina (82%) y la ciprofloxacina (73,5%). La sensibilidad frente al cotrimoxazol, la clindamicina y la vancomicina los ratificaron como antimicrobianos de primera línea para el tratamiento.

Conclusiones: Se evidencia una tendencia al incremento de las infecciones por SARM y se señala como un problema clínico epidemiológico emergente para los diferentes servicios del hospital, que demanda la implementación de un sistema para su activa vigilancia y control.

Palabras clave: *staphylococcus aureus* resistente a la meticilina; infecciones pediátricas; susceptibilidad antimicrobiana.

INTRODUCCIÓN

La aparición de la resistencia a la meticilina en *Staphylococcus aureus* significa un importante punto de inflexión en el tratamiento de las infecciones debidas a esta bacteria. En un inicio, las infecciones por *S. aureus* resistente a la meticilina (SARM) se confinan al nosocomio. Luego, a nivel internacional se notifican nuevas cepas entre pacientes sin los factores de riesgo clásicos conocidos, denominadas como SARM adquirido en la comunidad (SARM-AC), que afectan principalmente a individuos jóvenes. Estos informes alertan sobre la emergencia, rápida diseminación y gravedad de este microorganismo. En la actualidad, en Estados Unidos de América (EUA) constituyen la causa más frecuente de las infecciones cutáneas supuradas.(1-3)

En Cuba, investigaciones conducidas por algunos grupos de trabajo proporcionan datos que revelan la circula-

ción de SARM tanto en el ambiente hospitalario como en la comunidad.(4,5) Un estudio conjunto entre Holanda (Hospital Canisius-Wilhelmina, Nijmegen) y Cuba (Instituto "Pedro Kouri" y Hospital "Hermanos Ameijeiras"), revela que el clon predominante es el spa-type t149, seguido por el USA300 de SARM-AC, productor de leucocidina de Pantón Valentine (LPV).(6,7)

Esta problemática está poco explorada en este país y la prevalencia nacional del patógeno se desconoce. Entre la población pediátrica el desconocimiento respecto a la incidencia de infecciones por SARM es mayor, aun cuando desde diferentes áreas geográficas se demuestra su aumento en los niños.

Definir la tasa de resistencia a la meticilina entre los aislamientos de *S. aureus* responsables de infecciones en los diferentes servicios del Hospital Pediátrico "Juan Manuel Márquez" (HPJMM), así como describir la susceptibilidad a los antimicrobianos no betalactámicos de los

aislamientos de SARM son los objetivos de esta investigación.

MÉTODOS

Se realizó un estudio observacional prospectivo en el HPJMM durante el período 2010–2012, que incluyó 333 aislamientos de SARM recuperados a partir de diferentes muestras clínicas obtenidas a partir de pacientes ingresados.

Los aislamientos se conservaron en caldo triptona soya con glicerol al 15% a - 70 0C. Las cepas de referencia *S. aureus* ATCC 29213 y ATCC 25923 se utilizaron como controles.

La identificación microbiológica de *S. aureus* se realizó mediante métodos que tuvieron en cuenta las características fenotípicas de las colonias, la coloración de Gram, la producción de catalasa, la prueba de la coagulasa en tubo y el test rápido de aglutinación con partículas de látex, a través del reactivo Slidex Staph Plus (bioMérieux, Francia).(8)

Se utilizaron dos métodos para la detección de la resistencia a la meticilina: el de difusión por discos para la cefoxitina y el de microdilución en caldo para determinar la concentración mínima inhibitoria (CMI) de la oxacilina. Se interpretó e informó como SARM a los aislamientos donde se obtuvieron un halo de inhibición del crecimiento ≤ 21 mm para la cefoxitina y una $CMI > 4$ $\mu\text{g/mL}$ para la oxacilina.(9) Tomando en cuenta el valor de la CMI para la oxacilina se clasificaron los aislamientos en heterorresistentes ($CMI \leq 16$ $\mu\text{g/mL}$) y con resistencia homogénea ($CMI \geq 32$ $\mu\text{g/mL}$).

La susceptibilidad frente a 14 antimicrobianos no betalactámicos (vancomicina, teicoplanina, rifampicina, trimetoprim/sulfametoxazol, gentamicina, tobramicina, eritromicina, clindamicina, tetraciclina, doxiciclina, minociclina, ciprofloxacina, cloranfenicol y linezolid) se determinó por el método de microdilución en caldo y el de difusión con discos de Bauer-Kirby, según las recomendaciones del Comité Internacional de Estandarización de Laboratorio Clínico (CLSI, por sus siglas en inglés: Clinical Laboratory Standards Institute).(9)

Las diferentes expresiones fenotípicas de la resistencia a los macrólidos, las lincosamidas y las estreptograminas del grupo B (MLSB) se identificaron por el método de difusión con discos de eritromicina y clindamicina, mediante el test de difusión de doble disco (D-test).(9,10) Los resultados se interpretaron de la siguiente forma:

- Resistencia a la eritromicina y a la clindamicina sin achatamiento del halo de inhibición de la clindamicina: resistencia constitutiva a la eritromicina, a la clindamicina y a las estreptograminas B (cMLSB).

- Resistencia a la eritromicina y sensibilidad a la clindamicina pero con un achatamiento del halo del disco de la clindamicina en la proximidad del de la eritromicina: resistencia inducible a la eritromicina, a la clindamicina y

a las estreptograminas B (iMLSB).

- Resistencia a la eritromicina y sensibilidad a la clindamicina sin achatamiento del halo del disco de esta última: resistencia a la eritromicina, a las estreptograminas B y sensibilidad a la clindamicina (MSB).

- Resistencia a la clindamicina con sensibilidad a la eritromicina.

Para el análisis estadístico de los datos se emplearon números absolutos y porcentajes. La tasa de resistencia a la meticilina para cada año de estudio se determinó en función del número de pacientes con cultivo positivo para SARM entre el total de pacientes con cultivos positivos para *S. aureus*.

RESULTADOS

Entre 2010 y 2012, en el laboratorio de Microbiología del HPJMM se informaron 573 infecciones por *S. aureus*. Entre ellas se notificaron 302 infecciones por SARM, a partir de las cuales se recuperaron 333 aislamientos, a través del empleo del disco de cefoxitina y la CMI obtenida frente a la oxacilina. Todos los aislamientos investigados fueron resistentes a la cefoxitina y la oxacilina.

En el presente estudio, los resultados de la CMI para la oxacilina proporcionaron una información adicional: 16 aislamientos con $CMI \leq 16$ $\mu\text{g/mL}$, 226 con CMI entre 32-64 $\mu\text{g/mL}$, 81 con CMI de 128 $\mu\text{g/mL}$ y 10 con $CMI \geq 256$ $\mu\text{g/mL}$. Los valores de CMI demostrados permitieron clasificar como heterorresistentes a 16 aislamientos recuperados de 15 pacientes y con resistencia homogénea a la meticilina a 317 aislamientos recuperados de 288 pacientes.

En función de los resultados de la confirmación de los aislamientos como SARM se definió la tasa de resistencia a la meticilina entre las infecciones causadas por *S. aureus*. tal y como se muestra en la tabla 1 se evidenció una tendencia al incremento en el HPJMM de la recuperación de aislamientos de SARM (52,4% a 59,3%). Esta problemática fue más evidente en los servicios de Ortopedia (78,6-84,6%), Neonatología (65,8-68,9%) y Miscelánea (43,5-71,4%) (figura 1); un alto porcentaje (83,0%) de estas infecciones se iniciaron en la comunidad.

Las muestras clínicas con un mayor número de aislamientos de SARM fueron las secreciones de lesiones de piel y tejidos blandos (62,5%), seguidas de las secreciones de quemaduras (7,2%), secreciones osteoarticulares (5,4%) y la sangre (5,4%). Tabla 2

En la tabla 3 se muestran los porcentajes de resistencia antimicrobiana de 305 aislamientos de SARM frente a los antimicrobianos no betalactámicos, pues durante la conservación de las 333 cepas, 28 perdieron la viabilidad. Se observaron altos niveles de resistencia para la eritromicina (82,0%) y la ciprofloxacina (73,4%); se detectaron bajos niveles de resistencia para la tetraciclina, la doxiciclina, la rifampicina, el cotrimoxazol y el

Tabla 1. Tasa de resistencia a la meticilina entre aislamientos de *S. aureus* responsables de infecciones en el Hospital Pediátrico "Juan Manuel Márquez", 2010 - 2012.

Años	Infecciones por <i>S. aureus</i>	Infecciones por SARM	
		N	%
2010	164	86	52,4
2011	193	88	45,6
2012	216	128	59,3

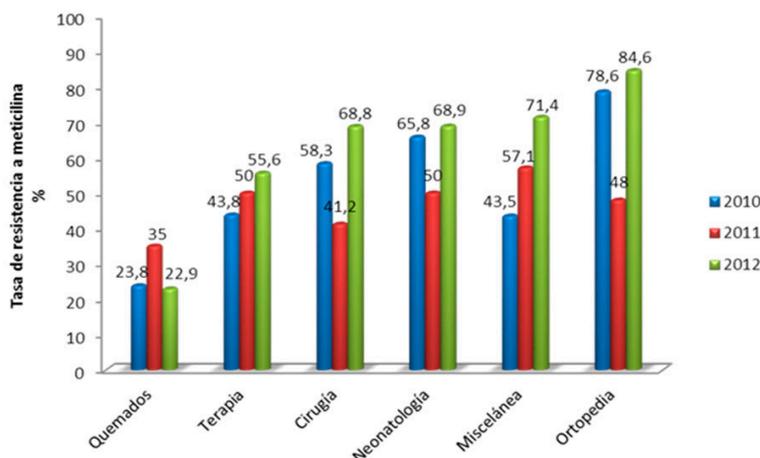


Figura 1. Tasa de resistencia a la meticilina en infecciones por *S. aureus* en los diferentes servicios de hospitalización del Hospital Pediátrico Juan Manuel Márquez, 2010 - 2012.

Tabla 2. Frecuencia de aislamientos de *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina según muestra clínica en el Hospital Pediátrico "Juan Manuel Márquez", 2010 - 2012.

Muestras clínicas	No	%
Secreciones de infecciones de piel y tejidos blandos	208	62,5
Secreciones de quemaduras	24	7,2
Secreciones osteo-articulares	18	5,4
Sangre	18	5,4
Exudado Ótico	16	4,8
Secreciones de ISQ	8	2,4
Líquido Pleural	7	2,1
Tubo Endotraqueal	6	1,8
Otras Muestras Respiratorias	7	2,1
Otras Muestras	21	6,3
Total	333	100

cloranfenicol. No se encontró resistencia a la minociclina, el linezolid, la vancomicina y la teicoplanina. En relación con la vancomicina vale señalar que 81,0% de los aislamientos de SARM tuvieron una CMI ≥ 1 $\mu\text{g}/\text{mL}$, aunque 3,6% mostraron una CMI = 2 $\mu\text{g}/\text{mL}$.

Mediante el análisis de la resistencia a la eritromicina y la clindamicina se infirió el mecanismo implicado, según se muestra en la tabla 4, así se identificó el fenotipo de

resistencia. El fenotipo MSB (resistencia a los macrólidos de 14 y 15 átomos de carbono y a las estreptograminas B, pero no a la clindamicina ni a los macrólidos de 16 átomos) se encontró en 214 aislamientos de SARM (70,2%).

El fenotipo MLSB (resistencia a los macrólidos de 14, 15 y 16 átomos de carbono, las lincosamidas y las estreptograminas del grupo B) se demostró en 36 aislamientos

Tabla 3. Resistencia a los antibacterianos no betalactámicos en 305 aislamientos de SARM recuperados en el Hospital Pediátrico "Juan Manuel Márquez", 2010-2012.

Antibióticos	Aislamientos resistentes	%
Eritromicina	250	82,0
Clindamicina	36	11,8
Ciprofloxacina	224	73,4
Tobramicina	74	24,3
Gentamicina	74	24,3
Tetraciclina	14	4,6
Doxiciclina	1	0,3
Minociclina	0	0,0
Cloranfenicol	4	1,3
Rifampicina *	1	0,3
Cotrimoxazol *	1	0,3
Vancomicina *	0	0,0
Teicoplanina	0	0,0
Linezolid	0	0,0

* En el estudio de la susceptibilidad antimicrobiana se utilizó el método de microdilución en caldo. Para el resto de los antibacterianos se empleó el método de difusión con discos de Bauer y Kirby.

Tabla 4. Fenotipos de resistencia a macrólidos, lincosamidas y estreptograminas del grupo B (MLS_B) detectados en aislamientos de *Staphylococcus aureus* resistente a la metilicina, Hospital Pediátrico "Juan Manuel Márquez" 2010-2012.

Fenotipos de resistencia	N	%
MS _B	214	70,2
cMLS _B	2	0,7
iMLS _B	34	11,1
Aislamientos sensibles a macrólidos, lincosamidas y estreptograminas B	55	18,0
Total	305	100,0

tos (11,8%); para 34 de ellos se manifestó el fenotipo inducible. No se observaron aislamientos con el patrón de resistencia a la clindamicina y sensibilidad a la eritromicina.

DISCUSIÓN

Las infecciones por SARM se asocian con altas tasas de mortalidad y morbilidad, por lo que identificar su presencia entre los aislamientos de *S. aureus*. constituye una preocupación constante para los laboratorios de microbiología. Los resultados de este estudio permitieron inferir desde el punto de vista fenotípico, que el mecanismo responsable de la resistencia es la presencia del gen *mecA* que codifica una proteína fijadora de penicilina (PBP) con baja afinidad por todos los betalactámicos, denominada PBP2a.(9,10) Por otro lado, se ratificó la utilidad del disco de cefoxitina para la detección de SARM en la práctica hospitalaria habitual, al considerar que aislamientos de *S. aureus* portadores del gen *mecA* son sensibles a la oxacilina por el método de difusión con discos, lo que vuelve incierto su uso para el diagnóstico.(11)

El aumento de la tasa de resistencia a la metilicina guarda relación con el incremento a escala mundial de las infecciones por SARM-AC en niños y adultos jóvenes previamente sanos.(12,13) La discusión sobre la tasa de SARM en el HPJMM durante el período investigado fue difícil porque en Cuba no existen datos nacionales sobre la tasa de infecciones por SARM, ni estudios de este tipo centrados en la población pediátrica.

En el ámbito internacional, *S. aureus* y en particular SARM, representa un patógeno asociado con infecciones asociadas a la asistencia sanitaria (IAAS) y adquiridas en la comunidad. *S. aureus* representa el 52% de esas infecciones y SARM es responsable del 24% de las infecciones estafilocócicas. En China, Japón y Korea, más del 60% de las IAAS por cocos grampositivos son causadas por SARM. En Europa la prevalencia total es de 40 - 45% y en los EUA entre 30-35%.(14)

Kejela et al., señalan en niños de escuelas primarias de Etiopía, una prevalencia de 18,8%, porcentaje inferior al detectado en este trabajo.(15) Otro estudio en Canadá, demuestra que la proporción anual de SARM decrece desde 26,1% en 2007 hasta 19,3% en 2011. De

los 1 266 aislamientos estudiados, 366 fueron SARM-AC (28,9%) y 868 SARM asociados con la atención sanitaria (SARM-AH) (68,6%); sin embargo, la proporción de SARM-AC aumenta desde 19,7% hasta 36,4% (16).

En España la prevalencia de SARM está en alrededor de 30%, mientras que, entre las diferentes especies de estafilococos coagulasa negativa oscila entre 60-70%. (10)

En China, al abordar los cambios epidemiológicos de las infecciones por SARM, revelan que de 517 aislamientos de *S. aureus* colectados entre enero de 2009 y marzo de 2012, 309 corresponden a SARM, para una prevalencia de 59,8%. (17) Esos datos son similares a la tasa de resistencia correspondiente al HPJMM.

En Argentina, un estudio prospectivo en niños con infecciones por *S. aureus* adquiridas en la comunidad encuentra que 62% son causadas por SARM, las infecciones de piel y tejidos blandos representan 62% de los aislamientos y 38% provienen de infecciones invasivas. (18) Una investigación en 11 países de Latinoamérica demuestra que la tasa de resistencia a la meticilina es de 48% y oscila entre 29% (Brasil y Colombia) y 79% (Perú). (19)

En los últimos años, algunos clones específicos de SARM-AC emergen como causa de infecciones neonatales en la comunidad y el medio hospitalario. En infecciones neonatales iniciadas en la comunidad, el Servicio de Urgencias del Hospital 12 de Octubre de Madrid, España, detecta 3,3% de SARM y 6,7% de cepas productoras de LPV. (20) Estas cifras son inferiores al 68% descrito en neonatos norteamericanos, un porcentaje similar al detectado en el HPJMM. (21)

La diversidad de infecciones por SARM y la variabilidad de muestras a partir de las cuales se puede recuperar este microorganismo evidencian su diseminación hospitalaria y comunitaria. El predominio de aislamientos a partir de las infecciones de piel y los tejidos blandos dan la medida, aún sin tener todos los elementos clínicos y epidemiológicos de cada paciente, que la mayoría de las infecciones podrían ser producidas por SARM-AC.

El impacto clínico de la resistencia antimicrobiana requiere el estudio de los mecanismos implicados con el fin de contribuir a una adecuación rápida y dirigida del tratamiento, así como para el seguimiento y el control epidemiológico. En pacientes con bacteriemia por SARM exponen que la inapropiada terapia antimicrobiana inicial es el único factor predictor característico de mortalidad temprana. (22)

Los aislamientos hospitalarios de SARM se caracterizaron por presentar resistencia asociada con varios grupos de antimicrobianos y cuando más tarde se describen las primeras infecciones por este agente adquiridas en la comunidad, esta fue una de las principales características para distinguir entre unos y otros, pues los aislamientos de SARM-AC fueron sensibles a todos los antimicrobianos, excepto a los betalactámicos. Actualmente, para ambos tipos de aislamientos se incrementa la resis-

tencia a la eritromicina y las fluoroquinolonas. (23) Esto lo reafirman investigadores del CDC, quienes detectan en SARM resistencia a la tetraciclina (9,2%) y la clindamicina (9%). (24)

El aumento de las infecciones por SARM de origen comunitario revive el interés por la utilización de la clindamicina como una alternativa terapéutica, por lo cual la detección de resistencia antimicrobiana al grupo MLSB es objetivo de investigación. En el presente estudio se identificaron altos niveles de resistencia para los macrólidos, lo que implica su no utilidad en el tratamiento de las infecciones por este agente. En relación con las lincosamidas, aunque no fue alto el porcentaje de resistencia detectado, preocupa el resultado obtenido porque la clindamicina no es de uso cotidiano en el hospital y constituye una de las primeras líneas de tratamiento en las infecciones por SARM. El valor de resistencia total al complejo MLSB (a predominio del fenotipo inducible) estuvo por encima del 10% sugerido para considerar a la clindamicina como tratamiento empírico de elección ante infecciones por SARM, aunque algunos plantean hasta un 15%. (25,26) La no detección oportuna de este mecanismo conduce a fracasos terapéuticos debido a la inducción in vivo durante el tratamiento con clindamicina. (10)

En el HPJMM, el segundo fármaco con los más altos niveles de resistencia fue la ciprofloxacina resultado en correspondencia con la literatura internacional. Las quinolonas, junto con los betalactámicos, son uno de los antibacterianos más usados. La extensión de su uso se reconoce como culpable de la resistencia a las fluoroquinolonas en SARM. (27) El uso de la ciprofloxacina en Cuba por más de 20 años, pudiera ser el principal promotor de esa resistencia.

El incremento de las infecciones por SARM ocasiona un aumento en los costos terapéuticos porque una proporción significativa de éstas requieren tratamiento con glicopéptidos. Aislamientos con altas CMI de vancomicina (>1 µg/mL), pero en el rango de sensibles, se asocian con falla terapéutica y mortalidad, comportamiento que pudiera explicarse por sus inadecuados niveles séricos durante el tratamiento. Las recomendaciones internacionales respaldan el uso de la vancomicina con independencia del valor de la CMI. Su información debe usarse como un parámetro adicional para la decisión terapéutica, respaldada por la respuesta clínica del paciente. (28-30)

El cotrimoxazol es una opción importante para el tratamiento de infecciones de la piel y los tejidos blandos en pacientes no internados. Entre 95 - 100% de los SARM - AC son sensibles in vitro. (26) En este trabajo el porcentaje de resistencia al cotrimoxazol, fue inferior al descrito en décadas pasadas. Pudieran justificar este hecho: a) los altos niveles de resistencia encontrados, con anterioridad que conllevaron a un reposo en su uso hospitalario, b) franco predominio de aislamientos de SARM - AC.

El análisis de los resultados obtenidos permitió apreciar que un alto porcentaje de los aislamientos de SARM presentaron resistencia asociada con diferentes grupos de antibacterianos; cerca de la mitad mostraron un patrón de resistencia para los betalactámicos, los macrólidos y las quinolonas (cefoxitina, eritromicina y ciprofloxacino). La cuarta parte fueron resistentes al menos a tres fármacos diferentes a los betalactámicos.

Staphylococcus aureus se caracteriza por incorporar material genético de otras cepas de especies estafilocócicas diferentes e incluso de bacterias de otros géneros. Esta plasticidad lo dota de nuevas características infectivas relacionadas con su virulencia y resistencia. Las nuevas características adaptativas de este patógeno determinan cambios epidemiológicos importantes en las infecciones estafilocócicas, sobre los cuales se prestará

atención sistemática.(12)

CONCLUSIONES

La tasa de resistencia a la metilicina detectada convierte a SARM en un problema clínico epidemiológico emergente para los diferentes servicios del hospital. La sensibilidad demostrada para el cotrimoxazol, la clindamicina y la vancomicina ratifican la recomendación de su empleo como antimicrobianos de primera línea en el tratamiento. Aunque no todas las infecciones por SARM deben ser tratadas con glicopéptidos, e incluso no todas merecen tratamiento con antibióticos, cuyo uso indiscriminado conduce inexorablemente a la selección de cepas resistentes.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Chaves F. Emergencia de infecciones pediátricas por *Staphylococcus aureus* resistente a metilicina asociadas a la comunidad: ¿debemos dar la alerta? . *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2010;28(10):672-4.
2. David MZ, Daum RS. Community-Associated Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*: Epidemiology and Clinical Consequences of an Emerging Epidemic. *Clin Microbiol Rev*. 2010;23(3):616-87.
3. Figueiredo AMS, Ferreira FA. The multifaceted resources and microevolution of the successful human and animal pathogen methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2014;109(3):265-78.
4. Espinosa F, López AL, Hart M, Toraño G. Susceptibilidad antibacteriana de cepas de *Staphylococcus aureus* aisladas en el hospital Clínico-Quirúrgico Hermanos Ameijeiras de La Habana, Cuba. *La Gaceta Inf Mic Clin Lat*. 2012;2(2):47-54.
5. Solar LA, Marchena JJ. Infección por *Staphylococcus aureus* resistente a la metilicina adquirido en la comunidad (SAMR-AC). *Rev Cubana Pediatr [Internet]*. 2012 [cited 2013 Sep 19]; 84(3). Available from: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75312012000300013&lng=es&nrm=iso&tlng=es.
6. Hopman J, Toraño G, Espinosa F, Klaassen CH, Menéndez D, Meis JF, et al. USA300 Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in Cuba. *Antimicrob Resist Infect Control*. 2012;1:2.
7. Toraño G, Monzote A. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in Cuba. *The APUA Newsletter*. 2013;31(3):20-1.
8. Murray PR, Rosenthal KS, Pfaller MA. *Medical Microbiology*. 7th ed. Philadelphia, PA: Elsevier Inc; 2013.
9. Clinical and Laboratory Standards Institute. *Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; Twenty-Fourth Informational Supplement*. CLSI document M100-S24. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2014.
10. Morosini MI, Cercenado E, Ardanuy C, Torres C. Detección fenotípica de mecanismos de resistencia en microorganismos grampositivos. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2012;30(6):325-32.
11. Nakib MA, Réglie-Poupet H, Longo M, Adam J, Raymond J, Zambardi G, et al. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* expressing low-level methicillin resistance may not be detected by the VITEK2® system. *Diagn Microbiol Infect Dis [Internet]*. 2012 [cited 2013 Jun 28]; 72(2):[193-5 pp.]. Available from: http://www.dmidjournal.com/issues?issue_key=S0732-8893%2811%29X0013-5.
12. Frick MA, Moraga-Llop FA, Bartolomé R, Larrosa N, Campins M, Roman Y. Infecciones por *Staphylococcus aureus* resistente a metilicina adquirido en la comunidad en niños. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2010;28(10):675-9.
13. Iwamoto M, Mu Y, Lynfield R, Bulens SN, Nadle J, Aragon D, et al. Trends in Invasive Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Infections. *Pediatrics*. 2013;132(4):e817-e24.
14. Fu J, Ye X, Chen C, Chen S. The Efficacy and Safety of Linezolid and Glycopeptides in the Treatment of *Staphylococcus aureus* Infections. *PLoS One*. 2013;8(3):e58240.
15. 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*. 2013;12:11.
16. Nichol KA, Adam HJ, Roscoe DL, Golding GR, Lagacé-Wiens PRS, Hoban DJ. Changing epidemiology of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in Canada. *J Antimicrob Chemother [Internet]*. 2013 [cited 2013 Jun 28]; 68(1). Available from: http://jac.oxfordjournals.org/content/68/suppl_1/i47.abstract?sid=8f5f7cb0-7443-4ba4-acc8-4e9b8446e399.
17. Cheng H, Yuan W, Zeng F, Hu Q, Shang W, Tang D. Molecular and phenotypic evidence for the spread of three major methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* clones associated with two characteristic antimicrobial resistance profiles in China. *J Antimicrob Chemother [Internet]*. 2013 [cited 2013 Jun 28]. Available from: <http://jac.oxfordjournals.org/content/early/2013/06/12/jac.dkt213.abstract?sid=1da0378a-72e4-46b3-871d-e8fb420fd762>.

18. Rojo P, Barrios M, Palacios A, Gomez C, Chaves F. Community-associated *Staphylococcus aureus* infections in children. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2010;8(5):541-54.
19. Jones RN, Guzman-Blanco M, Gales AC, Gallegos B, Castro AL, Martino MD, et al. Susceptibility rates in Latin American nations: report from a regional resistance surveillance program (2011). *Braz J Infect Dis*. 2013;17(6):672-81.
20. Barrios-López M, Rojo-Conejo P, Gómez-González C, Chaves-Sánchez F. Infecciones neonatales por *Staphylococcus aureus* de inicio en la comunidad. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2013;31(5):316-8.
21. Fortunov RM, Hulten KG, Hammerman WA, Mason EO Jr, Kaplan SL. Community-acquired *Staphylococcus aureus* infections in term and near term previously healthy neonates. *Pediatrics*. 2006;118(3):874-81.
22. Gasch O, Camoez M, Domínguez MA, Padilla B, Pintado V, Almirante B, et al. Predictive factors for early mortality among patients with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteraemia. *J Antimicrob Chemother* [Internet]. 2013 [cited 2013 Jun 28]; 68(6):[1423-30 pp.]. Available from: <http://jac.oxfordjournals.org/content/68/6/1423.abstract>.
23. Moellering RC. MRSA: the first half century. *J Antimicrob Chemother*. 2012;67(4):4-11.
24. McDougal LK, Fosheim GE, Nicholson A, Bulens SN, Limbago BM, Shearer JE, et al. Emergence of resistance among USA300 methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolates causing invasive disease in the United States. *Antimicrob Agents Chemother*. 2010;54(9):3804-11.
25. Tamariz JH, Cruz J, Atencia A, Figueroa J, Horna G, Guerra H. Resistencia a clindamicina inducida por eritromicina en *Staphylococcus aureus* aislados en tres hospitales de Lima, Perú. *Acta Med Per* [Internet]. 2009 [cited 2013 Jan 21]; 26(1):[13-25 pp.]. Available from: http://sisbib.unmsm.edu.pe/BvRevistas/acta_medica/2009_n1/pdf/a06v26n1.pdf.
26. Liu C, Bayer A, Cosgrove SE, Daum RS, Fridkin SK, Gorwitz RJ, et al. Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America for the Treatment of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Infections in Adults and Children. *Clin Infect Dis*. 2011;52(3):e18-e55.
27. Holden MTG, Hsu L, Kurt K, Weinert LA, Mather AE, Harris SR, et al. A genomic portrait of the emergence, evolution, and global spread of a methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* pandemic. *Genome Res*. 2013;23:653-64.
28. van Hal SJ, Jensen SO, Vaska VL, Espedido BA, Paterson DL, Gosbell IB. Predictors of Mortality in *Staphylococcus aureus* Bacteremia. *Clin Microbiol Rev*. 2012;25(2):362-86.
29. Goldstein EJC, Van Hal SJ, Fowler VG. Is It Time to Replace Vancomycin in the Treatment of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Infections? . *Clin Infect Dis* [Internet]. 2013 [cited 2013 Jun 28]; 56(12):[1779-88 pp.]. Available from: <http://cid.oxfordjournals.org/content/56/12/1779.abstract>.
30. Jacob JT, Diaz-Granados CA. High vancomycin minimum inhibitory concentration and clinical outcomes in adults with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections: a meta-analysis. *Int J Infect Dis*. 2013;17:e93-e100.

Infections increase for Methicillin resistant *Staphylococcus aureus* in a children hospital in Cuba

SUMMARY

Objectives: To define the Methicillin resistant *Staphylococcus aureus* isolates investigated and to describe oversensitivity to non beta-Lactams anti infective agents.

Methods: A prospective study was conducted during the period 2010-2012 in "Juan Manuel Márquez" Children Hospital in Havana, which included 333 isolates of Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA), taken from different clinical samples of admitted patients. To confirm MRSA methods Cefoxitin disk diffusion and broth micro dilution Oxacillin were used. Oversensitivity to 14 non beta-Lactams anti infective agents was performed by micro dilution method and disk diffusion (Kirby-Bauer).

Results: A high Methicillin resistance (- 59.3% 52.4%) was demonstrated. It revealed the emergence of skin infectious and soft tissues (62.5%) MRSA. High Erythromycin resistance (82%) and Ciprofloxacin (73.5%) was confirmed. Sensitivity to Cotrimoxazole, Clindamycin and Vancomycin, confirmed them as first-line anti infective agents to the treatment.

Conclusions: It is evidence a tendency to increase in MRSA infections and noted as an emerging clinical and epidemiological problem for the different services of the hospital, which demand the implementation of a system for active surveillance and control.

Key words: methicillin-resistant staphylococcus aureus; children infections; anti infective oversensitivity.

Dirección para la correspondencia: Alexis Monzote López. Dirección Postal: Avenida 51 No. 9019 e/ 90 y 92, Marianao, La Habana, Cuba. CP: 11500.

Correo electrónico: alexismonsote@infomed.sld.cu