

Maestría en Prevención y Control de las Zoonosis

Tesis: “Convivir con perros y gatos: ¿Es un factor de riesgo para las infecciones de piel y partes blandas humanas por *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina de la comunidad?”

Autor: Md. Esp. en Enfermedades Infecciosas (U.B.A.). Patricio Favier

Director de Tesis: Dr. Esp. en Enfermedades Infecciosas (U.B.A.). Omar G. Sued

Junio de 2021

A aquellas personas que de una manera u otra, acompañaron la realización de este sueño...

AGRADECIMIENTOS

A mi familia de sangre, motor y sostén en este arduo pero gratificante camino que he decidido transitar en la medicina, día tras día.

A mis amigos, familia elegida, que siempre estuvieron para apoyarme.

A la Dra. María José Rolón, jefa de la división infectología del “Hospital General de Agudos Dr. Juan A. Fernández” de la Ciudad Autónoma de Buenos Aires, que supo darme el lugar necesario para desplegar mis inquietudes e iniciativas referentes al campo de las zoonosis; apostando siempre a sumar sub-especialidades nuevas para nuestro quehacer diario con un fin claro: brindar cada día, una mejor atención a nuestros pacientes.

Al Dr. Omar Sued, quien a pesar de su destacado papel como presidente de la Sociedad Argentina de Infectología, me brindó su valioso tiempo y acompañamiento en este proceso, como director de tesis.

A la Dra. Laura Riera y todo el equipo de la maestría que hicieron posible un curso sin dudas inolvidable, que quedará guardado con cariño en mi memoria.

A la Dra. Laura Errecalde y la Dra. Mariana Ervin, por tenderme siempre los brazos abiertos del laboratorio de bacteriología del “Hospital General de Agudos Dr. Juan A. Fernández” de la Ciudad Autónoma de Buenos Aires; fuente interminable de aprendizaje.

Al Ing. en química Santiago Moncalero quien colaboró de manera desinteresada en el soporte estadístico necesario para el análisis de los datos de esta tesis; aportando una mirada crítica y sumamente necesaria para expresar nuestros resultados de la mejor manera posible.

A mi compañera de residencia y amiga, la Md. Ana Julia Crivelli y su familia (el Dr. Gustavo Crivelli y la Dra. Carmen Saavedra). Sin ellos, codo a codo, esta maestría no hubiera sido posible.

A todos los compañeros de nuestra cohorte de maestrandos por la compañía e intercambio académico continuo.

Al “Instituto Dr. Julio I. Maiztegui”, la Universidad Nacional del Noroeste de la Provincia de Buenos Aires y el “Hospital Dr. Francisco J. Muñiz”, que plantearon un escenario formativo inmejorable.

Índice

| | |
|--|----|
| 1. Abreviaturas | 1 |
| 2. Introducción | 3 |
| <u>a)</u> Características del género y aproximación a su papel como patógeno: | 3 |
| <u>b)</u> Colonización, portación, infección y transmisibilidad inter-especies: | 5 |
| <u>c)</u> Factores de virulencia y estructura génica de <i>Staphylococcus aureus</i> :..... | 8 |
| <u>d)</u> <i>Staphylococcus aureus</i> en la medicina humana, contexto actual y carga de enfermedad: | 12 |
| <u>e)</u> Diagnóstico microbiológico: | 16 |
| <u>f)</u> Mecanismos de resistencia antibiótica y resistencia a la meticilina en los análisis de laboratorio: | 19 |
| <u>i.</u> Resistencia a β -lactámicos: | 24 |
| Resistencia a β -lactámicos por medio de β -lactamasas:..... | 24 |
| Resistencia a β -lactámicos por modificación de las PBP:..... | 24 |
| <u>ii.</u> Resistencia a macrólidos y lincosamidas:..... | 25 |
| <u>iii.</u> Resistencia a aminoglucósidos:..... | 26 |
| <u>iv.</u> Resistencia y sensibilidad disminuida a los glucopéptidos: | 27 |
| <u>v.</u> Resistencia a lipopéptidos:..... | 29 |
| <u>vi.</u> Resistencia a fluoroquinolonas: | 29 |
| <u>vii.</u> Resistencia a trimetoprima/sulfametoxazol: | 30 |
| <u>viii.</u> Resistencia a tetraciclinas: | 30 |
| <u>ix.</u> Resistencia a oxazolidonas: | 30 |
| <u>x.</u> Resistencia a rifampicina:..... | 31 |
| <u>xi.</u> Resistencia a mupirocina: | 31 |
| <u>g)</u> Factores de riesgo, clínica y tratamiento de las infecciones de piel y partes blandas por <i>Staphylococcus aureus</i> resistente a meticilina de la comunidad:..... | 32 |
| <u>h)</u> Prevención de la recurrencia de las infecciones de piel y partes blandas por <i>Staphylococcus aureus</i> resistente a meticilina de la comunidad:..... | 35 |
| <u>i)</u> <i>Staphylococcus aureus</i> en el mundo veterinario (contexto general):..... | 38 |
| <u>j)</u> Rol de los animales de los animales de compañía y su papel como reservorios de <i>Staphylococcus aureus</i> resistente a meticilina de la comunidad: | 41 |
| 3. Justificación | 45 |
| 4. Alcances..... | 47 |
| 5. Objetivos | 48 |
| <u>a)</u> Objetivo primario: | 48 |
| <u>b)</u> Objetivos secundarios: | 48 |
| 6. Metodología de estudio | 49 |

| | | |
|-----|---|----|
| a) | Población y procedimientos de muestreo: | 49 |
| b) | Cuestionario y datos recopilados: | 51 |
| c) | Procesamiento de las muestras e identificación bacteriana: | 53 |
| d) | Resistencia antibiótica: | 54 |
| e) | Análisis estadístico: | 55 |
| 7. | Resultados | 57 |
| a) | Población estudiada y estadística descriptiva de los factores considerados:..... | 57 |
| b) | Análisis univariable: | 61 |
| c) | Análisis multivariable: | 63 |
| d) | Árbol de decisión en regresión: | 66 |
| 8. | Discusión | 68 |
| a) | Prevalencia de SAMRc en las IPPB evaluadas y su asociación de la convivencia con CF:..... | 68 |
| b) | Asociación de los factores de riesgo “clásicos” y factores habitacionales con las IPPB por SAMRc:..... | 70 |
| c) | Plausibilidad biológica de la convivencia entre humanos con CF como factor de asociación con las IPPB por SAMRc:..... | 72 |
| d) | Características sanitarias de los CF convivientes de los pacientes con IPPB: | 74 |
| e) | Metodología estadística aplicada al modelo de IPPB por SAMRc: | 76 |
| f) | Limitaciones: | 79 |
| 9. | Conclusiones..... | 82 |
| 10. | Bibliografía | 83 |

1. Abreviaturas

[]: límites del intervalo de confianza del 95%

°C: grados Celcius

ADN: ácido desoxirribonucleico

BD®: Becton Dickinson

BHI: caldo de cerebro-corazón

BSAU: bacteriemia por *Staphylococcus aureus*

CABA: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

CF: caninos y/o felinos

CIM: concentración inhibitoria mínima

CLSI: Instituto Estandarizado de Clínica y Laboratorio

col.: colaboradores

E.E.U.U.: Estados Unidos

ECN: *Staphylococcus* coagulasa negativo

EDTA: ácido etilen-diamin-tetra-acético

EFSA: autoridad europea de seguridad alimentaria

ermA / ermC: genes de resistencia a macrólidos, lincosamidas y estreptograminas

ETA: enfermedad transmitida por alimentos

EUCAST: Comité europeo de testeo de susceptibilidad antimicrobiana

FOX: cefoxitina

G: Gauge (unidad de medida de agujas huecas)

GISA: *Staphylococcus aureus* con sensibilidad intermedia a glucopeptidos

gyrA / gyrB: genes de la girasa de ADN bacteriana

hVISA: *Staphylococcus aureus* con hetero-resistencia a vancomicina

IC_{95%}: intervalo de confianza del 95%

IDSA: Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas

IPPB: infección de piel y partes blandas

kBp: kilo pares de bases

kDA: kilo Dalton

LPV: leucocidina de Paton-Valentine

LR χ^2 : razón de verosimilitud χ^2

MALDI TOF: *matrix-assisted laser desorption-ionisation time of flight mass*

mg: miligramo

MHA: agar de Müller Hinton

ml: mililitro

MLSb: fenotipo de resistencia a macrólidos, lincosamidas y estreptograminas

MLSbc: fenotipo de resistencia a macrólidos, lincosamidas y estreptograminas cromosómico

MLSbi: fenotipo de resistencia a macrólidos, lincosamidas y estreptograminas inducible

MLST: secuencia tipo *multilocus*

mm: milímetro

n: número muestral

n°: número

OMS: Organización Mundial de la Salud

OR: *odds ratio*

OR_{ajustado}: *odds ratio* ajustado

OR_{crudo}: *odds ratio* crudo

parC: gen de la topoisomerasa IV de ADN bacteriana

PBA: Provincia de Buenos Aires

PBP: proteína ligadora de penicilina

PCR: reacción en cadena de la polimerasa

PFGE: electroforesis de campo pulsado

QRDR: regiones génicas determinantes de resistencia a quinolonas

RR: riesgo relativo

SAMR: *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina

SAMRag: *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina asociado al Ganado

SAMRc: *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina de la comunidad

SAMRih: *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina intra-hospitalario

SAMS: *Staphylococcus aureus* sensible a meticilina

SAU: *Staphylococcus aureus*

SCCmec: *cassette* cromosómico *mec* estafilocócico

SPI: *Staphylococcus pseudintermedius*

spp.: especies

ST: secuencia-tipo

vanA: gene de resistencia a vancomicina

VISA: *Staphylococcus aureus* con sensibilidad intermedia a vancomicina

µg: microgramo

µl: microlitro

µm: micrómetro

2. Introducción

a) Características del género y aproximación a su papel como patógeno:

El género *Staphylococcus* spp. corresponde a bacterias Gram-positivas de 0.8 a 1 μm de diámetro, no móviles, no esporulados que crecen de a pares o en racimos (imagen n°1). Son microorganismos mesófilos que poseen una temperatura óptima de crecimiento entre los 35 y los 37 °C. A su vez, son aeróbicos o anaeróbicos facultativos que presentan un tanto respiratorio como fermentativo. Este género pertenece a la familia *Staphylococcaceae*, y a la fecha incluye 69 especies y 30 sub-especies.^{1,2}

Este género se encuentra dividido en dos grupos, dependiendo de la habilidad de coagular el plasma (para lo cual la enzima coagulasa es indispensable).³ Así, tenemos las especies coagulasa-positivas, entre las que se encuentran *Staphylococcus aureus* (SAU), *Staphylococcus intermedius*, *Staphylococcus pseudointermedius*, *Staphylococcus delphini*, *Staphylococcus schleiferi*, *Staphylococcus hyicus* y *Staphylococcus lutrae*. Por otro lado, el resto de las especies de *Staphylococcus* (coagulasa-negativas, -ECN-) está representado por una vasta variedad de bacterias huésped específicas. Estas últimas, junto con *Staphylococcus aureus*, representan la etiología de múltiples tipos de infecciones en humanos y animales de compañía (en este caso junto al grupo *Staphylococcus intermedius*, que incluye al *Staphylococcus pseudointermedius*) tanto en el medio comunitario como asociadas al cuidado de la salud.⁴

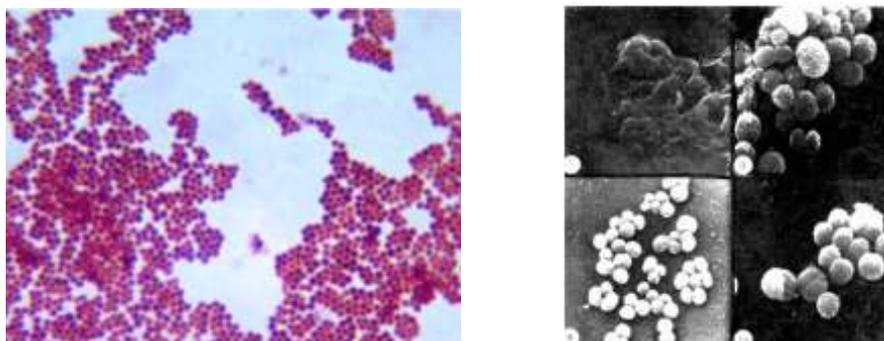


Imagen 1. Izquierda: Tinción de Gram de un aislamiento de SAU (tomado de: https://www.researchgate.net/figure/Gram-staining-of-Staph-aureus-showing-typical-gram-positive-cocci_fig5_267271883). Derecha: Microscopía electrónica de aislamiento de SAU (tomado de: <http://biblioweb.tic.unam.mx/cienciasdelmar/centro/1980-2/articulo101.html>)

Su capacidad para transmitirse y colonizar se manifiesta especialmente a nivel de piel y mucosas (tanto en animales como humanos). Así, se estima que una tasa entre el 30% y el 50% de las personas son portadoras nasales de SAU en la Argentina (que pueden ser incluso mayor en el entorno hospitalario); aunque las diferencias regionales pueden ser sustanciales.⁵ La colonización previa hace, por ejemplo, que aumente el riesgo de infecciones recurrentes de piel y partes blandas en sujetos inmunocompetentes; y este efecto puede ser más evidente en inmunosuprimidos, insuficientes hepáticos, en los sometidos a hemodiálisis, diálisis peritoneal y cirugía.

Desde un abordaje infectológico, SAU puede producir cuadros en los que es posible detectar al propio microorganismo y otras enfermedades inducidas por toxinas. En cuanto a los primeros, destacan las foliculitis, la forunculosis, la erisipela estafilocócica, la osteomielitis, los abscesos profundos, las neumonías cavitadas y la endocarditis. En cuanto a las enfermedades mediadas por toxinas, clásicamente se dividen en aquellas en las que las toxinas son directamente secretadas por la bacteria en el parénquima colonizado/infectado (como en el síndrome de la piel escaldada estafilocócica o el síndrome del shock tóxico estafilocócico) o indirectamente transmitidas a través de vehículos como las enterotoxinas en la intoxicación alimentaria.⁶ Esta capacidad patógena junto con la tolerancia (o resistencia) a múltiples antimicrobianos hace que SAU sea considerado como uno de los patógenos más versátiles y problemáticos en la práctica sanitaria global (incluyendo el nivel animal y alimentario), que, al día de hoy, debe ser analizado con una perspectiva de “Una Visión” (OMS), y en cuyo enfoque se ha diseñado esta investigación.

b) Colonización, portación, infección y transmisibilidad inter-especies:

Como se mencionó anteriormente, tanto animales como humanos puede estar colonizados por SAU, ser portadores asintomáticos y desarrollar distintos cuadros infecciosos. Puede ocurrir también contaminación de los alimentos y de elementos inanimados del entorno (fómites) donde la bacteria está presente a causa del mero contacto de estas superficies con otras también contaminadas. Así, puede hallarse SAU en el plumaje y el pelaje de distintos animales no siendo esto una condición necesaria para el desarrollo de síntomas clínicos.⁷

En este sentido, los términos “portación” y “colonización” son usados indistintamente en humanos y animales que presentan SAU en múltiples sitios (narinas, garganta, uñas, etc.) pero sin signos de enfermedad. Como contrapunto a estos términos, definimos “infección” a la condición en la cual SAU invade algún sitio del organismo, se multiplica en él, y causa manifestaciones clínicas de enfermedad.⁸

Con respecto a la colonización, lo que sí está definido claramente son los estadios o situaciones posibles de un espécimen con respecto a este concepto: colonización persistente, colonización intermitente y no colonización. Esta clasificación cobró valor a lo largo de varios estudios longitudinales en los cuales se demostró que la colonización persistente se asocia a altas cargas bacterianas en la superficie, y por ende, mayor riesgo de desarrollar infecciones por SAU.⁹ Sin embargo, esta definición ha variado de estudio en estudio, entendiéndose que no existe un acuerdo estricto sobre cuantos cultivos deben ser tomados (o de qué forma) para definir a un animal o sujeto como colonizado persistentemente.

A nivel de la medicina humana, numerosos estudios longitudinales demuestran tasas de colonización nasal intermitente del 20% y persistente del 30%. También es sabido que los portadores persistentes suelen mantener una uniformidad en el sub-tipo de SAU a lo largo del tiempo; a diferencia de aquellos que se encuentran colonizados de manera esporádica (que pueden mostrar diferencias de linajes entre distintos cultivos).^{10, 11}.

Como contrapartida, no hay una vasta bibliografía concerniente a esta situación en animales de compañía como perros y gatos. Por tal motivo, mucha de la información que se asume conocer al respecto en estas especies animales, provienen de estudios

transversales de prevalencia sobre *Staphylococcus pseudintermedius* (-SPI-, especie patógena más común en estos animales).¹² Así podemos establecer que las tasas de portación de SPI en animales de compañía sanos son cercanas al 40%; pudiendo variar estos resultados de acuerdo con la cantidad de sitios corporales que se pesquisen.¹³ A la fecha contamos con evidencia limitada que sugiere que la portación de SAU en la población canina y felina doméstica es más desfavorable que en la población foránea (“animales callejeros”).^{14,15} Estos hallazgos, significaron el puntapié para entender a este patógeno como una condición zoonótica “inversa” (figura n°1); en la cual la especie humana es quien genera un “gradiente de transmisibilidad” hacia la raza que naturalmente está menos colonizada por esta bacteria (en nuestro modelo de estudio, perros y gatos). Esto último emplaza a estas especies como potenciales reservorios de perpetuación en los cuales la bacteria podría discurrir nuevamente al humano, haciendo el papel de una antropozoonosis (tal como ocurre con SPI). Otro término que puede englobar a esta situación poco habitual, pero que pone a las claras la estrecha relación entre la flora bacteriana animal y la humana como un “continuo”, es el de “antropozoonosis indirecta”.

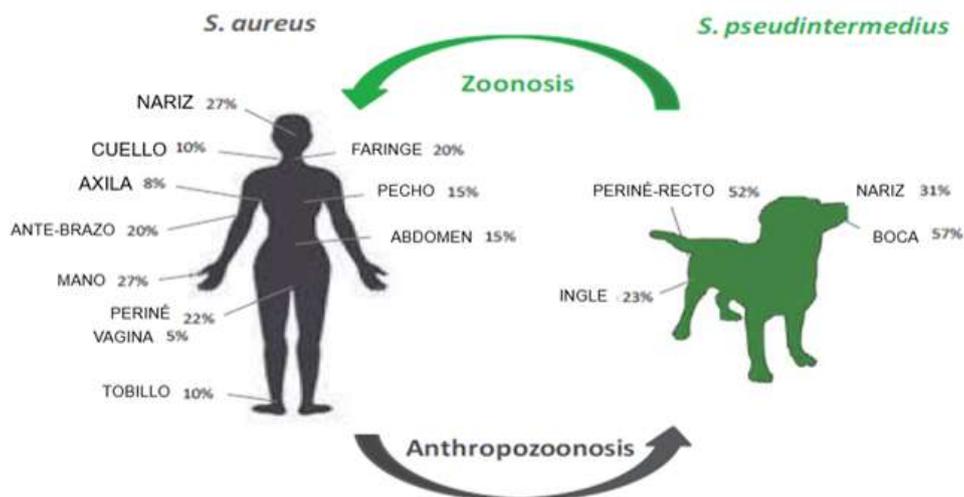


Figura 1. Tasas de portación de SAU y SPI según el área corporal de estudio. El ser humano como modelo de colonización por *Staphylococcus* spp, presenta tasas globales de colonización por SAU del 27% en narinas, 10% a nivel cervical, 8% axilar, 20% en antebrazos, 27% en manos, 22% en periné, 5% vaginal, 10% en tobillos, 15% en piel de la pared abdominal y pectoral, entre 10% y 20% a nivel oro-faríngeo. A su vez, los caninos domésticos muestran tasas de colonización por *Staphylococcus pseudintermedius* (bacteria Gram positiva colonizante animal más frecuente) del 52% a nivel perineo-anal, 23% inguinal, 31% nasal y 57% oral. Ambos microorganismos pueden transmitirse de manera bi-direccional entre ambas especies, significando esto un modelo propuesto de zoonosis directa (SPI hacia el humano)-zoonosis reversa (SAU a los caninos) en la cual el microorganismo sigue un “gradiente de colonización” de la especie más colonizada a la de menor tasa de colonización (adaptado de Bannoehr y col., 2012 y Wertheim y col., 2005).

Ambos modelos de portación y transmisión (SAU y SPI) denotan la similitud en sentido amplio de estas dos especies que radican fundamentalmente en la capacidad de sobrevivir en las superficies por largos períodos (esto será abordado en profundidad en el *capítulo 2 sección j*).

c) Factores de virulencia y estructura génica de *Staphylococcus aureus*:

El potencial patógeno del SAU reside en el notable número de adhesinas de superficie, enzimas y toxinas, además de elementos génicos móviles y mecanismos de regulación. En cuanto a los determinantes de superficie destacan la cápsula, las adhesinas de superficie, los ácidos teicoicos/lipoteicoicos y el peptidoglucano a lo que se agrega el *biofilm* (como “ser viviente” en sí mismo, entendiendo que su abordaje excede los alcances de esta tesis). Aunque tradicionalmente la producción de *biofilm* se ha asociado a los ECN, también se ha descrito en SAU en el contexto de colonización de catéteres y otros dispositivos (como prótesis articulares, mallas abdominales, marcapasos, etc.). Inicialmente el microorganismo se une al dispositivo de forma inespecífica para sintetizar proteínas y polisacáridos; siendo considerado este por muchos autores como un mecanismo ancestral de colonización. Así, el *biofilm* constituye un mecanismo patogénico cuyo estudio puede llegar a modificar en el futuro las estrategias terapéuticas propuestas por las guías de práctica clínica vigentes.¹⁶ A modo de ejemplo, y como ilustración de la importancia clínica que tiene este mecanismo; la combinación de antibióticos “anti-biofilm” como el linezolid, la rifampicina o la daptomicina son parte del estándar de cuidado para infecciones invasivas por SAU como la endocarditis de válvula protésica.¹⁷

SAU presenta diversos tipos de cápsulas, pero alrededor del 70% de las infecciones están producidas por cepas con las cápsulas de tipo 5 y 8, consideradas como “anti-fagocitarias”.¹⁸ Las adhesinas de superficie están generalmente ancladas en la pared celular a través del peptidoglucano. De estas múltiples adhesinas se destacan la proteína de unión al colágeno (clave en el desarrollo de osteomielitis), el factor de agrupamiento A, las proteínas A y B de unión a la fibronectina (intervinientes en la génesis de la endocarditis) o el factor de agrupamiento B (colonización del epitelio nasal).¹⁹ La proteína A además es capaz de unirse a anticuerpos de baja especificidad contra epítopes de SAU que quedan orientados de forma anómala, disminuyendo la efectividad de los procesos de opsonización y fagocitosis y por tanto participando en la evasión inmunitaria. Los ácidos teicoicos y lipoteicoicos están implicados en la adherencia y en la pro-inflamación, respectivamente mientras que el peptidoglucano aporta plasticidad a la pared bacteriana, evitando la lisis celular.²⁰

Otro grupo de elementos patogénicos lo constituyen las enzimas y toxinas, entre las que resaltan las citotoxinas/hemolisinas, toxinas exfoliativas y la toxina del síndrome del shock tóxico-1 y las enterotoxinas (muchas de las cuales se conocen como super-antígenos, los cuales no son patrimonio de esta especie bacteriana, incluso están presentes en otro tipo de microorganismos).²¹ Estos super-antígenos son exo-toxinas pirógenas que son capaces de activar a los linfocitos T CD4⁺ y CD8⁺ de forma global (a través de un mensaje molecular mediado por el complejo mayor de histocompatibilidad de tipo II), sincrónica e inespecífica (evitando el contacto habitual con las células presentadoras de antígenos) y en gran número, produciendo una masiva liberación de citoquinas y la subsiguiente reacción inflamatoria (que lleva al colapso circulatorio en el shock séptico).^{22,23} Aun así, se desconocen muchos aspectos de estos determinantes, incluida su regulación.

Entre las enzimas más importantes se encuentran las lipasas (figura n°2) (que facilitan la diseminación por el tejido cutáneo y subcutáneo), catalasa, fibrinolisisina, hialuronidasa, endonucleasas (que hidrolizan ADN), la coagulasa (cuya detección es importante en el diagnóstico bacteriológico) y las β -lactamasas (que serán abordadas posteriormente). En cuanto a las hemolisinas se han identificado las de tipo α , β , γ y δ -hemolisinas que pueden inducir la lisis de eritrocitos y otras células. Así, la α -toxina es una enzima formadora de poros en la membrana de macrófagos y linfocitos, generando la lisis celular. También altera la morfología plaquetaria; mecanismo que puede contribuir a los fenómenos trombóticos de los cuadros sistémicos. Un análogo de la γ -hemolisina, pero sin capacidad hemolítica, es la toxina denominada leucocidina Pantón-Valentine (LPV, de la cual se propuso durante décadas como el único factor de virulencia de SAU), especialmente relacionada con el *Staphylococcus aureus* meticilino resistente de la comunidad (SAMRc).²⁴

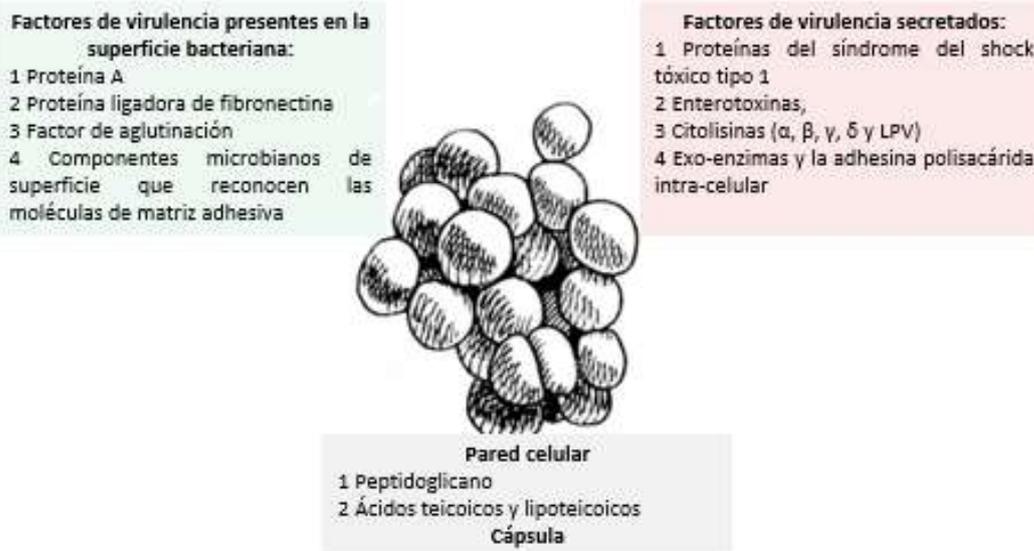


Figura 2. Producción de factores de virulencia por *Staphylococcus aureus*: produce factores de virulencia de la superficie celular (componentes de la superficie microbiana de reconocimiento de moléculas de matriz adhesiva) y a su vez produce exo-proteínas y exo-polisacáridos al medio circundante. A la izquierda se enumeran los factores de virulencia presentes en la superficie bacteriana: proteína A, proteína ligadora de fibronectina, factor de aglutinación y otros componentes microbianos de superficie que reconocen las moléculas de matriz adhesiva. A la derecha se mencionan los factores de virulencia secretados: las proteínas del síndrome del shock tóxico tipo 1, las enterotoxinas, las citolisinas (α , β , γ , δ y LPV), exo-enzimas y la adhesina polisacárida intra-celular. Finalmente se mencionan los factores de virulencia inherentes a la estructura bacteriana como el peptidoglicano, los ácidos teicoicos y lipoteicoicos y la cápsula. (tomado de: *Secreted Virulence Factor Comparison Between Methicillin Resistant and Methicillin-Sensitive Staphylococcus aureus, and its Relevance to Atopic Dermatitis* Patrick M y col. *J Allergy Clin Immunol.* 2010 January ; 125(1): 39. doi:10.1016/j.jaci.2009.10.039)

La LPV está codificada en dos genes, el *lukF-PV* y el *lukS-PV*, presentes en casi la totalidad de cepas de SAMRc y en una pequeña proporción de SAU sensible a la meticilina (SAMS). Forma poros en las membranas de los neutrófilos, induciendo su lisis.²⁵ Los estudios que intentan correlacionar la LPV a la gravedad de las infecciones por SAMRc, ofrecen resultados contradictorios. Mientras que la evidencia clínica sugiere que la LPV se asocia a mayor gravedad en las infecciones dérmicas necrotizantes²⁶ y neumonía, y a una mayor respuesta inflamatoria y mayor agresividad local en la osteomielitis²⁷, algunos estudios han puesto en duda que dichos efectos sean adjudicables exclusivamente a su presencia. Algunos β -lactámicos aumentan la producción de LPV, especialmente la oxacilina y el imipenem, aunque esto no siempre significa mayor virulencia. En el otro extremo, como se mencionó anteriormente; la clindamicina y el linezolid han demostrado disminuir su producción, por lo que constituyen una buena alternativa terapéutica para el SAMRc (como tratamiento aditivo, ya que ambas son drogas

bacteriostáticas). En cuanto a las toxinas exfoliativas; las mismas atacan a las glicoproteínas que mantienen la adhesión entre queratinocitos de la epidermis (aunque suelen respetar las mucosas), siendo las responsables del síndrome de la piel escalada.
28,29

Desde el punto de vista genético, el SAU presenta un genoma central (80%) conservado entre las distintas especies del género y un genoma accesorio (20%) portador de ADN móvil y que contiene la mayor parte de los factores patogénicos y de resistencia antibiótica. En la compleja estructura destacan las “islas de patogenicidad” que portan exotoxinas y otros genes de virulencia. También se han descrito “islas de resistencias” como es el caso del *cassette* cromosómico estafilocócico *mec*, que contiene el gen *mecA* que confiere la resistencia a β -lactámicos (excepto a cefalosporinas de 5^{ta} generación).
³⁰ Entre los elementos genéticos móviles destaca el elemento móvil catabólico de arginina que le confiere al SAMRc una gran capacidad de colonización de la piel y mucosas. Por último, estos *cassettes* permiten hacer diagnóstico de los complejos clones y regionalización espacial de distintas variantes de SAU que a la fecha nos han permitido comprender los cambios ambientales que esta bacteria presentó entre el entorno comunitario y hospitalario.

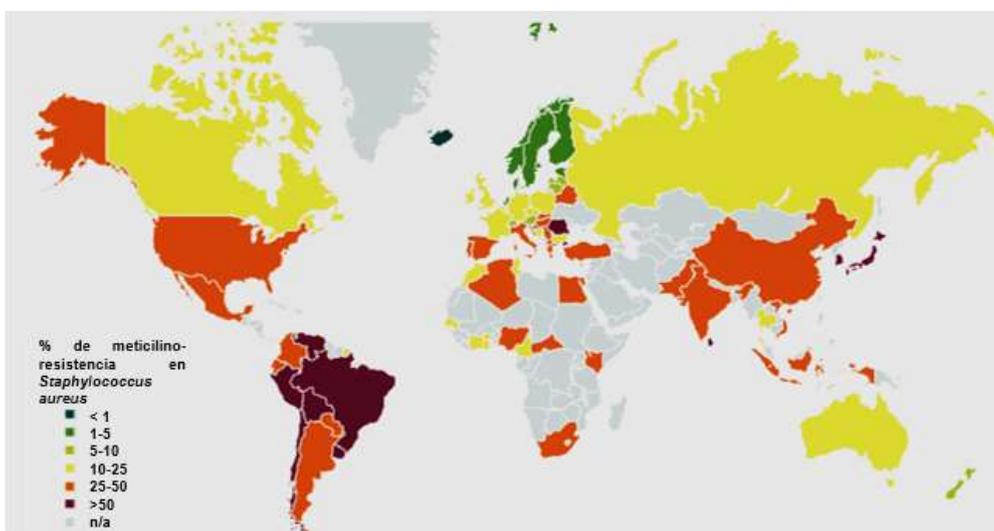


Figura 3. Prevalencia mundial de SAMRc. Porcentaje de aislamientos de *Staphylococcus aureus* que son resistentes a oxacilina (es decir, cepas de SAMR). Los datos incluyen tasas de resistencia agregadas (incluye muestras de adultos y pediátricas, motivo por el cual en nuestro país figura una tasa entre el 25% y 50%, que resulta menor a la reportada por la red WHO NET). Los datos representados están adaptados del Center for Disease Dynamics, Economics & Policy Resistance (tomado de: Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* Andie S. y col. PRIMIER. doi: 10.1038/nrdp.2018.33. 31 May 2018).

d) *Staphylococcus aureus* en la medicina humana, contexto actual y carga de enfermedad:

SAU es el agente causante de infecciones gastrointestinales (intoxicaciones alimentarias), respiratorias (neumonías cavitarias, neumonías asociadas a la ventilación mecánica, neumonía post-influenza entre otras; imagen n°2), asociadas a catéteres, a dispositivos extraños (endovasculares, marcapasos, osteoarticulares, etc.), endocarditis, infecciones osteoarticulares primarias, bacteriemias primarias y fundamentalmente de la piel y las partes blandas (imagen n°3, como se abordará en una sección subsiguiente). No solo representa un patógeno en el medio nosocomial sino también a nivel ambulatorio (siendo el principal patógeno aislado en la Argentina de las infecciones de piel y partes blandas –IPPB- supurativas).^{31,32}



Imagen 2. Radiografía de tórax de un paciente con diagnóstico de BSAU con impactos pulmonares (gentileza: Servicio de diagnóstico por imágenes del Hospital Dr. Juan A. Fernández, Ciudad Autónoma de Buenos Aires).

Teniendo presente el marco planteado, el surgimiento y diseminación mundial de SAMRc representa uno de los eventos más importantes en la epidemiología de las enfermedades infecciosas (figura n°3). Muchos países han experimentado una carga cada vez mayor de enfermedad desde la década de 1960 (pareciendo esta una tendencia creciente y continua).^{33,34} La carga de SAMRc tiene una variación geográfica notable, que va desde baja prevalencia en los países nórdicos a la prevalencia más alta en partes de América Latina y Asia.

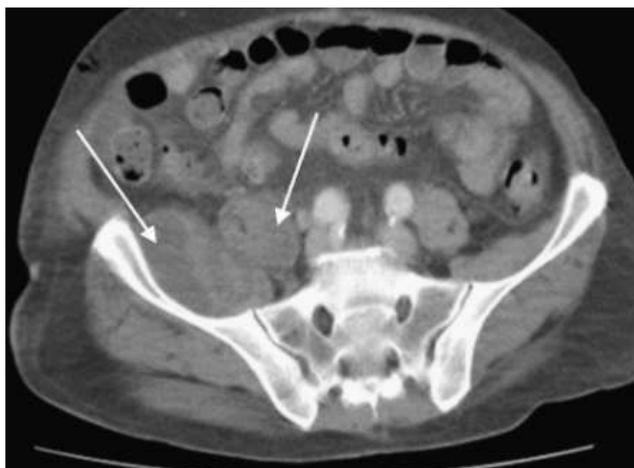


Imagen 3. Tomografía computada de abdomen de un paciente con diagnóstico de endocarditis de válvula nativa mitral por SAMRc con impacto en músculo íleo-psoas derecho (gentileza: Servicio de diagnóstico por imágenes del Hospital Dr. Juan A. Fernández, Ciudad Autónoma de Buenos Aires).

En suma, las infecciones por SAMRc provocan una carga de mortalidad cercana a 22000 muertes al año en los Estados Unidos (equivalente las muertes anuales adjudicadas a la tuberculosis, SIDA y hepatitis en ese país)³⁵, 12500 en Francia³⁶ y 25000 en el conjunto de estados de la Unión Europea. Argentina dista de contar con datos precisos concernientes a la carga de enfermedad y mortalidad de las infecciones causadas por SAMRc (tanto en la medicina humana como veterinaria).

Entre las diversas infecciones por SAU, se pueden clasificar en términos generales en (1) IPPB; (2) infecciones sistémicas y potencialmente mortales (endocarditis, osteomielitis, neumonía, meningitis y bacteriemia); y (3) enfermedades mediadas por toxinas (intoxicación alimentaria, síndrome de piel escaldada y síndrome del shock tóxico). La gravedad de la infección en general depende conjuntamente de la virulencia de la cepa particular, el tamaño del inóculo y el estado inmunológico del individuo. Las infecciones estafilocócicas se caracterizan típicamente por abscesos purulentos rodeados de tejido necrótico.³⁷ Las infecciones son causadas por autoinfección, infección con la propia cepa portadora (colonizante), por infección cruzada (por ejemplo con instrumental quirúrgico) o infección debida a una cepa transmitida de otro individuo.³⁸ Así, en cierto sentido, se puede categorizar a SAU como un patógeno oportunista (aunque desconozcamos muchos de los factores de riesgo que aumentan la probabilidad de una infección). Idealmente, los patógenos oportunistas atacan cuando la capacidad del sistema inmune se encuentra deteriorada.³⁹ La rotura de la piel o la inmunosupresión junto con la colonización nasal son los principales factores de

riesgo de infecciones por SAMR o SAMS. En una población general, la tasa de portadores promedio es del 37% (en Argentina cercana a 60% según las series)⁴⁰ con algunas subpoblaciones que muestran un porcentaje más alto como los pacientes con diabetes mellitus, las personas que viven con el VIH⁴¹, pacientes en diálisis⁴² y pacientes con dermatitis atópica.⁴³ Además de ser la primera causa de IPPB, SAU es la segunda causa de infecciones del torrente sanguíneo de la comunidad, y la segunda de endocarditis infecciosa de válvula nativa.⁴⁴ La bacteriemia por SAU (BSAU) puede complicarse, debido a su gran capacidad embolígena, con endocarditis secundaria, lesiones y abscesos metastásicos en diferentes órganos de la economía y shock séptico como resultado final. Sus factores de virulencia, que lo plantean como un organismo “afín al endotelio vascular”, promueven su supervivencia dentro de las células endoteliales (como mecanismo de escape inmunológico) siendo estas la fuente de recrudescencia o persistencia de episodios de BSAU que inicialmente respondieron al tratamiento (y motivo por el cual estos cuadros requieren tratamientos antibióticos endovenosos prolongados). En su conjunto, la BSAU presenta una mortalidad cercana al 20% a los 30 días.⁴⁵ De manera más específica, en el medio hospitalario, las BSAU (es decir, aquellas que tienen inicio luego de las 48 horas de la admisión hospitalaria) se encuentran en un aumento alarmante alrededor del mundo (siendo el principal agente en nuestro país el SAMRc sobre el SAMS y el SAMRih). Esto junto con el consumo de drogas endovenosas, y el sobreuso de medicación inyectable, y las IPPB reiteradas, son las puertas de entrada más frecuentes para los episodios invasivos.⁴⁶

Así mismo, SAU es uno de los patógenos más frecuentemente asociados a brotes de diarrea aguda (comportándose como una enfermedad transmitida por alimentos, -ETA). Esto se debe a la ingestión de alimentos que contienen la enterotoxina termoestable del SAU, debido a la transmisión desde las manos del humano que contamina los alimentos a ingerir, acompañado a una deficiente higiene del entorno gastronómico y una mala conservación de los mismos. Los alimentos clásicamente emparentados con este cuadro son los derivados cárnicos, lácteos (pastelería y heladería que contengan cremas que rompieron cadena de frío) y aviares (incluyendo huevos).⁴⁷ Estas toxinas son resistentes a temperaturas mayores que las toleradas por el propio SAU y a su vez, no son alteradas por las enzimas del tubo digestivo humano (pepsina, tripsina, papaína y renina entre otras). Hay 23 genes que codifican distintos tipos de enterotoxinas

termo-resistentes de SAU y estas son proteínas monoméricas de aproximadamente 29 kDA. Provocan cuadros de rápido inicio desde la ingestión del alimento en cuestión (entre 2 horas y 8 horas). Los síntomas clásicos incluyen náuseas, cefalea, dolor abdominal acompañados de vómitos alimenticios y diarrea acuosa (no disintérica). La severidad depende del estado previo del paciente, la edad y la cantidad de alimento contaminado ingerida. Típicamente los síntomas se autolimitan con la hidratación y el manejo sintomático en 24 horas a 48 horas. En infantes y ancianos, no obstante, este cuadro puede llevar a deshidratación severa, requiriendo la internación del paciente. La enterotoxina A es la más frecuentemente encontrada en heces de pacientes intoxicados (por métodos cromatográficos rápidos).⁴⁸

e) Diagnóstico microbiológico:

El método patrón para la detección e identificación de *Staphylococcus* spp. incluye el cultivo en una placa de agar sangre no selectiva, así como en caldo de enriquecimiento, seguido por procedimientos bioquímicos y otros relacionados, incluyendo el uso de sistemas comerciales de nefelometría y/o espectrometría de masas para fines de identificación. Desde un punto de vista diagnóstico y clínico, es un requisito esencial hacer una distinción clara y válida entre especies de ECN y SAU.^{49,50}

Así, los diferentes métodos de identificación se basan en las enzimas y las toxinas que producen, su “catálogo proteico” y en su material genético.

Respecto a los medios de cultivo, el agar Columbia con 5% de sangre de cordero representa un medio muy nutritivo de uso general para el aislamiento y el cultivo de microorganismos exigentes y no exigentes a partir de muestras clínicas. En este medio, las colonias de SAU suelen ser más grandes y el crecimiento más profuso que en otros que contienen diferentes bases de agar sangre. En muchos países europeos, el agar sangre Columbia se ha convertido en el medio de aislamiento primario más frecuentemente utilizado para las muestras clínicas. Sin embargo, y por una cuestión relacionada con el costo, el agar salado manitol es el más empleado en nuestro entorno, para aislamiento selectivo. Contiene una concentración de NaCl de 7.5%, el cual es el agente activo del medio e inhibe parcial o completamente a los organismos bacterianos diferentes de los estafilococos. SAU (así como otros *Staphylococcus* coagulasa positivo) producen colonias de color amarillo y un medio circundante de color amarillo, mientras que los ECN producen colonias de color rojo, por tanto, no provocan cambios en el color del indicador rojo fenol.⁵¹ Otros medios de cultivos selectivos existentes, pero menos empleados en laboratorio de microbiología clínica son el agar *Staphylococcus* n° 110, el agar ADNasa y el agar Baird-Parker. Asimismo, contamos con medios comerciales cromogénicos, diseñados exclusivamente para el diagnóstico rápido de SAMR, que no brindan información fenotípica adicional como el perfil de resistencia antimicrobiana para diferenciar cepas de SAMRc y SARMih.⁵²

Indudablemente, la prueba de la catalasa es clave para la detección de aislamientos de *Staphylococcus* spp. Se utiliza para probar la capacidad del microorganismo para producir la enzima catalasa, la cual facilita la conversión de peróxido de hidrógeno en

agua y oxígeno, siendo de utilidad para evitar la formación de radicales tóxicos por las células fagocíticas. La prueba es positiva cuando la bacteria reacciona produciendo la liberación de burbujas, que es la característica dada por la descomposición del peróxido de hidrógeno en agua y oxígeno. Es la prueba diferencia los estafilococos de los estreptococos (catalasa negativos). En esta línea, la prueba de la coagulasa responde al segundo paso bioquímico en el diagnóstico. Es el método tradicionalmente utilizado en el laboratorio clínico para la diferenciación de SAU y los ECN (imagen n°4).⁵³ La coagulasa es un factor de agregación y constituye una prueba muy sensible y específica. La coagulasa puede unirse al fibrinógeno y convertirlo en fibrina insoluble, la cual tiende a formar depósitos donde las bacterias pueden agregarse. La prueba puede realizarse en el portaobjeto, en la cual la solución se ha tratado previamente con EDTA; y en tubo, para lo cual se inoculan 0.5 ml de una dilución de plasma de conejo con la colonia sospechosa (que de corresponder a una especie productora de esta enzima, se visualizará la presencia de un coágulo).⁵⁴

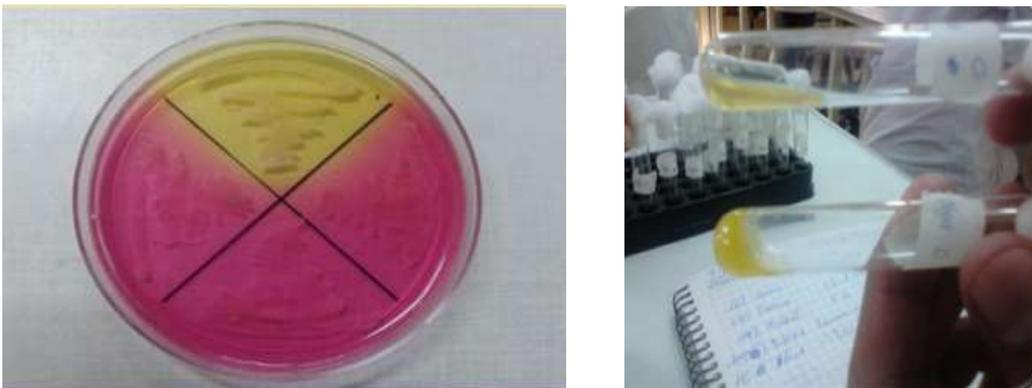


Imagen 4. Izquierda: cultivo de SAU en agar salado manitol (color amarillo). Derecha: prueba de la coagulasa en tubo (el tubo inferior evidencia la presencia de un coágulo formado) (tomado de: PREVALENCE OF STAPHYLOCOCCUS AUREUS NASAL CARRIERS IN NURSING STAFF - HOSPITAL VIEDMA Alfredo Sejas Claros y col. Rev Cient Cienc Med 2016;19(1): 29-33).

Actualmente, los sistemas comerciales se han convertido en la piedra angular de muchos laboratorios y comprenden los sistemas de identificación nefelométricos como Vitek-2 (bioMérieux®)⁵⁵, Phoenix automated microbiology system (BD Diagnostic Systems®) y Microscan (Omron®)⁵⁶, entre otros. Estos sistemas son bastante exitosos en la diferenciación de SAU y los ECN comunes como *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus haemolyticus* y *Staphylococcus saprophyticus*, mientras que la identificación exacta de especies menos comunes es más variable. A su vez, estos

métodos permiten aproximar de manera muy precisa el perfil de resistencia a múltiples agentes en el lapso de horas, como se abordará en próximas secciones.

La electroforesis en gel de campo pulsado (PFGE, de sus siglas en inglés) se considera el estándar de referencia para tipificar aislamientos de SAMR y ha demostrado ser uno de los métodos más completos para estudiar epidemias y brotes intra-nosocomiales. La tipificación se fundamenta en la digestión de ADN purificado con una enzima de restricción (*Sma*I), para una posterior migración y visualización en geles de agarosa. Posteriormente, los patrones de migración se analizan y se buscan compatibilidades con aislamientos testigos. Continuando con los métodos moleculares la tipificación de secuencias multilocus (MLST) representa una excelente herramienta para investigar la evolución clonal de SAMR.⁵⁷ La técnica se basa en el análisis de siete secuencias de fragmentos de 0.5 kbp de genes (conocidas como *housekeeping*). Esto resulta en un perfil alélico o tipo de secuencia (del Inglés Sequence type, ST). Actualmente, la nomenclatura de las cepas SAMR se basan en el ST y en el tipo de *cassetes* (*SCCmec*) que albergan. Por ejemplo, ST5-IV *SCCmec* resulta en uno de los clones más característicos de la Argentina. Por otra parte, la principal desventaja que posee el MLST es que su ejecución es laboriosa y requiere mucho tiempo comparado con otras técnicas (como la reacción en cadena de la polimerasa, PCR).^{58,59,60}

Por último, pero no menos importante, la espectrometría de masas (MALDI-TOF por su acrónimo en inglés) ha demostrado en los últimos años las ventajas para la identificación bacteriana en la mayoría de los géneros. La mayoría de los estudios han reportado especificidades > 97% para la identificación de estafilococos, incluyendo ECN a nivel de especie. Esta tecnología se basa en la lectura del registro espectral de las proteínas del microorganismo en estudio y su comparación con una base de datos maestra (que se encuentra en continua actualización). El procedimiento de identificación requiere del crecimiento bacteriano, y el ciclo total incluye el procesamiento de alrededor 90 cepas en 120 minutos. Para alcanzar esta alta especificidad, la calidad de la base de datos y la estandarización de parámetros variables, como las condiciones de cultivo, son cruciales. Una de las limitaciones iniciales del MALDI-TOF ha sido su difícil aplicación a la determinación de la sensibilidad a antimicrobianos.⁶¹ Así, la rapidez ganada en la identificación no se traducía al 100% en eficiencia clínica, al no disponer de un sistema de estudio de sensibilidad a antimicrobianos que ofreciera una agilidad similar.

f) Mecanismos de resistencia antibiótica y resistencia a la meticilina en los análisis de laboratorio:

Al poco tiempo de la aparición de los primeros antimicrobianos con actividad anti- estafiloccócica, SAU comenzó a desarrollar resistencia frente a la mayoría de ellos. Años después del descubrimiento de la penicilina ya se comunicaron las primeras cepas resistentes. Apenas dos años después de la introducción de la meticilina, que surgió como alternativa frente a las cepas resistentes a penicilina, en 1960, se describe la primera cepa de SAU resistente a meticilina (SAMR).⁶² Este comportamiento se ha repetido a lo largo de la era antibiótica, de tal forma que en el momento existen cepas con capacidad de resistencia antibiótica a la mayor parte de los grupos antibióticos, exceptuando a las cefalosporinas de 5° generación (ceftarolina y ceftobiprole).⁶³ De hecho, los resultados arrojados por múltiples estudios sobre las infecciones invasivas por SAU, tanto del entorno hospitalario como comunitario, apuntan hacia un detrimento en la utilidad de los antiguos glucopéptidos (como vancomicina y teicoplanina), y refuerzan la necesidad de desarrollar nuevos fármacos.⁶⁴ Desde el punto de vista epidemiológico, la prevalencia de la metilino resistencia en SAU es variable a lo largo del mapa, donde países como el nuestro o los Estados Unidos, presentan tasas de metilino resistencia cercanas al 50% de los aislamientos provenientes de infecciones clínicas comunitarias.^{33,65} A su vez, y especialmente en nuestro país, entre el 10%-15% de estos aislamientos presentan resistencia cruzada entre macrólidos y clindamicina y una resistencia a sulfamidas <1.5%.⁶⁶ La resistencia a las otras familias de drogas es despreciable a nivel epidemiológico en lo que refiere a SAMRc y son más frecuentes en las cepas de SAMRih.^{67,68} Esta diferencia es crítica y divide conceptualmente al SAMRc y al SAMRih como se detalla a continuación (tabla n°1).

| | SAMRih | SAMRc |
|------------------------------------|---|---|
| Linaje clonal | CC5, CC8, CC22, CC30, CC45 | CC1, CC8, CC30, CC59, CC80, CC93 |
| Cassette <i>mec</i> | I, II, III | IV, V, VII |
| Factores de virulencia | Ausencia de LPV | Presencia de LPV |
| Sensibilidad antimicrobiana | Resistente a β -lactámicos (excepto cefalosporinas de 5 ^{ta} generación) y a varias familias de drogas | Resistente a β -lactámicos (excepto cefalosporinas de 5 ^{ta} generación) y una (y no mas) droga de otra familia de drogas (incluye MLSb) |
| Nicho clínico | Ancianos, personas crónicamente enfermas | Jóvenes, atletas, militares, reclusos, institucionalizados |
| Factores de riesgo | Inmunocompromiso, post-operatorios, portación de catéteres, hospitalización | Practica de deporte de contacto, prisioneros, infantes, usuarios de drogas endovenosas, soldados, tatuados y portadores de <i>piercings</i> |
| Presentación clínica | BSAU sin foco obvio de inicio, infección de sitio quirúrgico, infección asociada a catéter, neumonía intra-hospitalaria | IPPB, neumonía necrotizante, osteomielitis, endocarditis, shock séptico |

Tabla 1. Diferencias genotípicas y fenotípicas entre SAMRih y SAMRc. HA-MRSA: SAMRih. CA-MRSA: SAMRc (adaptado de: *The changing face of community-acquired methicillin-resistant Staphylococcus aureus*. P Kale y col. *Indian J Med Microbiol.* Jul-Sep 2016;34(3):275-85. doi: 10.4103/0255-0857.188313.)

A manera de clasificación, los principales antimicrobianos utilizados para el tratamiento de las infecciones por SAU en nuestro medio, afectan distintos pasos críticos para el metabolismo bacteriano como la síntesis de pared bacteriana (β -lactámicos y glucopéptidos), la síntesis proteica (lincosamidas, macrólidos, estreptograminas, oxazolidonas y tetraciclinas), la síntesis de folatos (sulfonamidas) y la síntesis de ARN-ADN (fluoroquinolonas y rifampicina) y la funcionalidad de la membrana celular (lipopéptidos) (figura n°4).

Desde una visión teórica, los mecanismos de resistencia a los distintos fármacos se clasifican en 4 categorías⁶⁹:

1. Degradación enzimática del agente antimicrobiano: por medio de hidrolasas, fosforilasas o acetilasas que convierten al antibiótico en una molécula carente de actividad microbicida.
2. Modificación del blanco de acción del agente antimicrobiano: por medio de producción de proteínas blanco anómalas (no afines al antibiótico) o por medio de la modificación de las cargas eléctricas de la membrana bacteriana (lo cual repele a aquellas drogas con igual carga eléctrica).

3. Protección del blanco de acción del agente antimicrobiano: por medio de metilación del ARNr al cual se unen determinados agentes (generando sitios sin afinidad).
4. Extrusión activa de la droga: por medio de bombas de membrana dependientes de adenosina tri-fosfato.

A estos 4 grupos podemos adicionar un mecanismo particular no categorizado; que comprende la compensación metabólica de pasos enzimáticos que son bloqueados por un antibiótico. Es decir; se sobre-produce el sustrato natural de una enzima bacteriana; para que así, este sustrato sobre-producido “desplaza” al agente antimicrobiano del sitio de acción en la enzima en cuestión (recomponiendo el normal funcionamiento de esta)(tabla n°2).⁷⁰

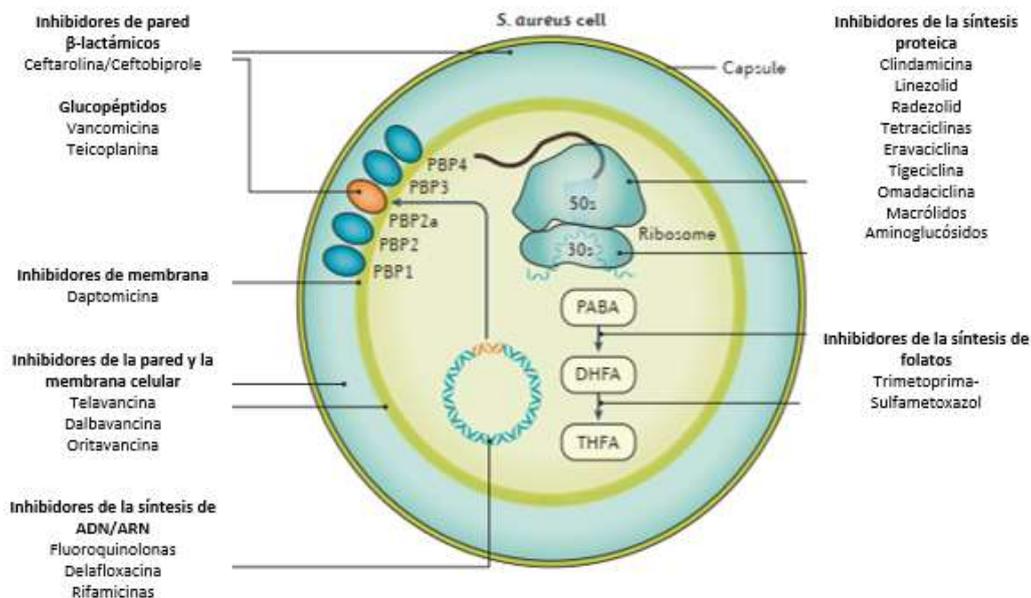


Figura 4. Drogas actuales y venideras anti-SAMR. Los fármacos se clasifican: Inhibidores de la formación de la pared (ceftarolina, ceftobiprole, vancomicina, teicoplanina), Inhibidores de la membrana celular (daptomicina), Inhibidores mixtos de la pared y la membrana celular (telavancina, dalbavancina y oritavancina), Inhibidores de la síntesis de ADN/ARN (fluoroquinolonas, delafloxacina, rifampicina), Inhibidores de la síntesis de proteínas (clindamicina, linezolid, tedizolid, radezolid, lefamulina, tetraciclinas, eravaciclina, omadaciclina, tigeciclina), Inhibidores de la síntesis de folatos (trimetoprima-sulfametoxazol). PBP: proteína ligadora de penicilina. PABA: ácido para-amino benzoico. DHFA: di-hidro folato. THFA: tetra-hidro folato (tomado de: Methicillin-resistant Staphylococcus aureus Andie S. y col. PRIMIER. doi: 10.1038/nrdp.2018.33. 31 May 2018).

La detección de la resistencia antimicrobiana de las cepas de SAU puede realizarse tanto por métodos fenotípicos (generalmente al alcance de la mayoría de los laboratorios de microbiología hospitalaria) como genotípicos (que suelen utilizarse fundamentalmente

con fines epidemiológicos).⁷¹ El estudio fenotípico hace referencia a los conocidos antibiogramas de difusión en placa (método de Kirby-Bauer) y los métodos de dilución en tubo o en placa. La expresión de los distintos niveles de sensibilidad a una droga pueden, fenotípicamente, ser total o parcialmente evidentes (resistencia total, hetero-resistencia, sensibilidad intermedia y sensibilidad total a un agente).⁷²

El método de difusión en agar que se utiliza para determinar la sensibilidad o resistencia de una cepa bacteriana frente a un agente. Sobre una placa de agar Müller-Hinton se inocula una cantidad estandarizada de bacterias (medidas en unidades de turbidez o de McFarland). Luego se colocan discos de papel impregnados con concentraciones conocidas de los diferentes antibióticos. Las drogas que serán probadas dependerán del microorganismo a estudiar y del tipo de infección del cual se recuperó la cepa bacteriana en estudio. La droga difundirá desde el papel filtro al agar de forma radial. Luego de incubar la placa durante 24 horas a 37°C; se miden los halos de inhibición de desarrollo, interpretándose de acuerdo a los puntos de corte validados por el *Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI)*⁷³ o el *European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST)*⁷⁴. Al explicar los mecanismos de resistencia de SAU a cada familia de agentes ahondaremos en métodos diferentes al antibiograma por difusión en los casos donde sea necesario.

| Familia de antimicrobianos | Mecanismo de resistencia | Tipo de mecanismo de resistencia | Comentarios adicionales |
|------------------------------------|---|--|---|
| β-lactámicos (excepto C5°G) | β-lactamasas | Enzimático (<i>bla_Z</i>) | Clínicamente relevante en cepas de SAMS. No define meticilino resistencia. |
| | Producción de PBP _{2A} menos afines a los β-lactámicos | Modificación de la diana (<i>mec_A</i>) | Resistencia de clase (afecta a todas las drogas de la familia excepto las C5°G). Define meticilino resistencia. |
| Macrólidos | Bomba de expulsión activa de tetraciclina al espacio extra-celular. | Extrusión del sustrato (<i>msr_A</i>) | Resistencia de clase (afecta a todas las drogas de la familia). |
| | Metilación del ribosoma que altera la afinidad del sustrato (inducible o constitutiva). | Protección de la diana (<i>erm_A</i> , <i>erm_C</i>) | Resistencia de clase (afecta a todas las drogas de la familia). Mecanismo compartido con lincosamidas y estreptograminas, lo que puede dar un perfil MLS _{Bi} o MLS _{Bc}). |
| Lincosamidas | Acetilación, fosforilación e hidrólisis de las drogas. | Enzimático (<i>aac</i> , <i>aph</i>) | Resistencia puntual, no afecta por igual a todas las drogas de esta familia. |
| Aminoglucósidos | Engrosamiento del peptidoglicano de pared. | Modificación de la diana (Trampas de afinidad que impiden la | Da un aumento paulatino de la CIM a glucopéptidos. Generalmente en personas previamente expuestas a los mismos. Define hetero- |

| | | | |
|------------------------------------|--|--|--|
| | | Llegada de las drogas al sitio de acción | resistencia o resistencia intermedia (cepas hetero-VISA o VISA). |
| | Alteración de los extremos de los nucleótidos de <i>Park</i> mediada por el gen <i>VAN_A</i> . | Modificación de la diana (D-Ala-D-Lac de los nucleótidos de <i>Park</i>) | Da un aumento brusco y total de la CIM a glucopéptidos. Pocos casos descritos a la fecha. Define resistencia (cepas VRSA). |
| Lipopéptidos | Alteración de las cargas eléctricas de membrana. | Modificación de la diana | Da un aumento brusco y total de la CIM a lipopéptidos. Sucede durante el tratamiento con estas drogas y generalmente en infecciones de alto inóculo. |
| Fluoroquinolonas | Modificación de la estructura de las enzimas intervinientes en la síntesis de ADN bacteriano. | Modificación de la diana (enzimas topoisomerasa IV y girasa, genes <i>gyr_A</i> , <i>gyr_B</i> y <i>parC</i>) | Se generan alteraciones de la afinidad del sitio enzimático de afinidad a las quinolonas que generalmente se dan de manera brusca en SAU que otorgan una resistencia total a estas drogas. |
| Trimetropima/Sulfametoxazol | Restitución de la función fisiológica de la dihidropteroato sintasa por aumento del sustrato natural. | Compensación del paso metabólico bacteriano por sobre-producción de sustrato (PABA) | Afecta al sulfametoxazol. |
| | Modificación de la estructura de las enzimas intervinientes en la síntesis de folato. | Modificación de la diana (enzima DHFR) | Afecta a la trimetropima. |
| Tetraciclinas | Metilación del ribosoma que altera la afinidad del sustrato. | Protección de la diana (<i>tet_M</i>) | Resistencia puntual, no afecta por igual a todas las drogas de esta familia. |
| | Bomba de expulsión activa de tetraciclina al espacio extra-celular. | Extrusión del sustrato (<i>tet_K</i>) | |
| Oxazolidonas | Metilación del ribosoma que altera la afinidad del sustrato. | Protección de la diana (<i>cfp</i>) | Resistencia de clase (afecta a todas las drogas de la familia). Pocos casos descritos en la literatura. |
| Rifampicina | Modificación de la estructura de las enzimas intervinientes en la síntesis de ARN bacteriano. | Modificación de la diana (ARN polimerasa bacteriana) | Da un aumento brusco y total de la CIM. Sucede durante el tratamiento de infecciones de alto inóculo. |
| Mupirocina | Modificación de la estructura de las enzimas intervinientes en la síntesis de proteínas bacterianas. | Modificación de la diana (gen <i>ileS</i> enzima isoleucil t-ARN sintetasa) | Puede dar un perfil de aumento brusco y total de la CIM o de aumento parcial y paulatino. |
| C5^oG | No descrito en la práctica médica | | |

Tabla 2. Resumen de los mecanismos de resistencia farmacológica más frecuentes en *Staphylococcus aureus*. VISA: SAU con sensibilidad intermedia a vancomicina. VRSA: SAU resistente a vancomicina. PABA: ácido para-amino-benzoico. MLSb: fenotipo de resistencia combinada a macrólidos, lincosamidas y estreptogramina B. DHFR: dihidrofolato reductasa.

i. Resistencia a β -lactámicos:

Resistencia a β -lactámicos por medio de β -lactamasas:

Son enzimas que hidrolizan el enlace amida del anillo lactámico de los β -lactámicos, dando lugar a compuestos sin actividad. SAU produce una β -lactamasa que es una penicilinasasa que hidroliza exclusivamente las penicilinas como: penicilina, ampicilina, amoxicilina, carbenicilina, ticarcilina, azlocilina, mezlocilina y piperacilina (y que puede bloquearse por los inhibidores de la β -lactamasa como el ácido clavulánico, sulbactám o el tazobactám).⁷⁵ Este fenotipo de resistencia no afecta a las penicilinas semisintéticas (oxacilina, meticilina y cloxacilina), las cefalosporinas y los carbapenemes. Actualmente este mecanismo de resistencia es muy frecuente tanto en SAMS como en SAMRc, ya que no define resistencia a la familia completa de los β -lactámicos.⁷⁶ Se han descrito 4 variantes de penicilinasas en SAU (tipos A, B, C y D y son codificadas por el gen *bla_z*). Para su detección se pueden utilizar discos impregnados con una cefalosporina cromogénica (nitrocefín) que al hidrolizarse cambia de color (naranja-rojo). Una prueba de nitrocefín positiva indica resistencia a todas las penicilinas. Además de esta prueba, la resistencia enzimática a la penicilina se puede detectar por el método de Kirby-Bauer cuando el halo de inhibición con el disco de penicilina sea de ≥ 29 mm (sensible) o por dilución en caldo o en agar, la CMI de penicilina sea de $\leq 0,12$ mg/L (sensible).⁷⁷

Resistencia a β -lactámicos por modificación de las PBP:

El fenotipo de resistencia a la meticilina (y a la oxacilina) en SAU se debe a la adquisición del gen *mec_A* que codifica una PBP (la PBP_{2A}) anómala que posee una baja afinidad por los todos los β -lactámicos (excepto las cefalosporinas de 5^o generación: ceftarolina y ceftobiprole). Esto incluye inclusive a las cefalosporinas, los inhibidores de la β -lactamasa y los carbapenems. La expresión fenotípica de este tipo de resistencia puede no ser completa (es decir, se produce un quantum de PBP normales y otro de PBP_{2A}); lo cual puede dar fenotipos de resistencia completa (SAMR) y de resistencia *border-line* (BORSA).⁷⁸

La cefoxitina es el marcador fenotípico de la resistencia mediada por la presencia del gen *mec_A* más específico y utilizado actualmente en las pruebas de laboratorio de rutina (imagen n°5).⁷⁸ La utilización del disco de cefoxitina incrementa la capacidad del método de dilución en agar de detección de cepas de SAU hetero-resistentes a

meticilina (en contraste con a los discos de oxacilina o meticilina). Este perfil fenotípico se puede detectar en el laboratorio cuando el halo de inhibición de la cefoxitina es ≤ 21 mm resistentes (lo que coincide con una CIM en caldo $\geq 8\mu\text{g/ml}$).

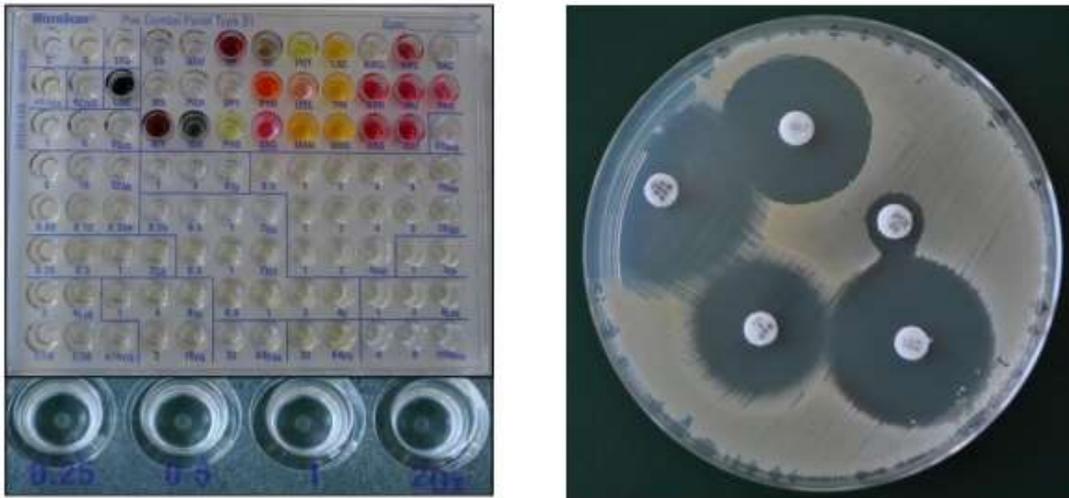


Imagen 5. Izquierda: microdilución en placa. Crecimiento en los pozos de oxacilina (concentración de 0.25-0.5-1-2 microgramos) Derecha: antibiograma por difusión en agar Müller Hinton donde se evidencia la ausencia de halo de inhibición de FOX en una cepa de SAMRc (SXT: cotrimoxazol FD: ácido fusídico MUP: mupirocina FOX: cefoxitina) (gentileza: Laboratorio de Bacteriología del Hospital Dr. Juan A. Fernández, Ciudad Autónoma de Buenos Aires).

Vale aclarar que tanto el gen *bla_z* como el gen *mec_A* pueden ser detectados por métodos de biología molecular (como la PCR en tiempo real) que pueden encontrarse en formatos comerciales al alcance de un laboratorio microbiológico clínico.⁷⁹ Así mismo, estos perfiles de resistencia pueden ser detectados por medio de métodos nefelométricos comerciales. Estos sistemas miden la dispersión de un haz de luz en un pocillo transparente que confronta la cepa a estudiar con una droga (que en el caso de ser sensible, la misma no será degradada, habrá más partículas en suspensión dentro del pocillo y el haz de luz se dispersará menos, o lo que es lo mismo, la suspensión será más turbia).⁸⁰

ii. Resistencia a macrólidos y lincosamidas:

Los macrólidos (eritromicina, claritromicina y azitromicina), junto con las lincosamidas (clindamicina) y las estreptograminas B (acrónimo conjunto: MLS_B) son tres grupos de antimicrobianos con mecanismos de acción similares. El método de difusión en agar detecta distintos fenotipos de resistencia que involucran a estos agentes:

- a) Resistencia a los macrólidos y a la clindamicina. Fenotipo de resistencia MLSb constitutivo. Los organismos que eran resistentes a ambos antibióticos se interpretaron como MLSb constitutivo (MLSbc). De manera separada, la presencia de halos de inhibición $\leq 13\text{mm}$ alrededor de la eritromicina o $\leq 21\text{mm}$ alrededor de la clindamicina marcan resistencia (estos puntos de corte se utilizan para todos los perfiles fenotípicos de resistencia que se explican a continuación).
- b) Resistencia a los macrólidos y sensibilidad a la clindamicina pero que al acercar los discos de eritromicina y clindamicina (generalmente a 20mm) se observa un achatamiento del halo de la clindamicina (halo con forma de letra D o *D test* positivo). Esto advierte de un fenotipo de resistencia MLSb inducible, o lo que también quiere decir, que al utilizar clindamicina, la cepa de SAU presentara resistencia intra-tratamiento. En ambos casos, la resistencia esta mediada por metilasas de ARN que modifican el sitio de acción de estos tres grupos de antibióticos (que es el ARNr bacteriano, en el cual bloquean puntos críticos del mismo para la elongación de las cadenas poli-peptídicas que generan las distintas proteínas bacterianas)⁸¹
- c) Resistencia a los macrólidos y sensibilidad a la clindamicina sin achatamiento del halo (*D test* negativo). En este caso, la resistencia es por un mecanismo distinto al MLSb, y generalmente es debido a la presencia de una bomba de extrusión activa de macrólidos (imagen n°6).



Imagen 6. Izquierda: cepa con resistencia a la macrólidos mediada por bomba de expulsión activa (*D-test* negativo). Derecha: cepa con fenotipo MLSB inducible (*D-test* positivo). (tomado de: <https://www.seimc.org/contenidos/documentoscientificos/procedimientosmicrobiologia/seimc-procedimientomicrobiologia39.pdf>)

iii. Resistencia a aminoglucósidos:

Los dos fenotipos más frecuentes de resistencia son el de resistencia a gentamicina/tobramicina con sensibilidad a amikacina (dependiente de una

fosforilasa-acetilasa, *aac-aph*) y el resistencia a amikacina/tobramicina con sensibilidad a gentamicina (adenilasa *ant*). Estos mecanismos se evidencian en los antibiogramas por difusión (un halo de inhibición de gentamicina y de amikacina ≤ 12 mm marca resistencia a cada una de ellas), teniendo siempre en cuenta que la resistencia a los aminoglucósidos es puntual; por lo tanto no debe inferirse la resistencia a una droga que no se haya probado en base a los resultados de sensibilidad de otro agente de la misma familia.⁸²

iv. Resistencia y sensibilidad disminuida a los glucopéptidos:

SAU presenta una elevada sensibilidad a los glucopéptidos (vancomicina y teicoplanina). En la literatura actual sólo existen pocos reportes de casos que hacen referencia al estado de resistencia total a los mismos por parte de esta especie bacteriana.⁸³ Sin embargo, existen cepas de SAU con sensibilidad disminuida a ambos antimicrobianos (SAU con sensibilidad intermedia a vancomicina o VISA) cuando la CIM de vancomicina por dilución en caldo es de 4-8 mg/L. Asimismo, se considera que una cepa es resistente a vancomicina si la CMI de vancomicina determinada por microdilución en caldo es de ≥ 16 mg/L (cepas resistentes a la vancomicina o VRSA).⁸⁴ Es importante comprender que el método de dilución en agar no es recomendado para probar glucopéptidos porque estas son moléculas de alto peso molecular y no difunden de manera apropiada en el agar). Las cepas VISA pueden presentar también sensibilidad disminuida a la teicoplanina (cepas con sensibilidad intermedia a los glucopéptidos o GISA). No existe un consenso general para definir a una cepa como hetero-resistente (hVISA), pero en general se acepta que una cepa de SAU que presenta un CIM a vancomicina en el rango ≥ 1 mg/L y ≤ 2 mg/L es hVISA (imagen n°7).⁸⁵ Una manera práctica y al alcance de los laboratorios hospitalarios, es la medición de la CIM a vancomicina por medio de la utilización de tiras de papel embebidas de concentraciones crecientes de vancomicina (tiras de *E test*) que se apoyan sobre una placa de agar sembrada de un inóculo controlado de SAU.



Imagen 7. *Staphylococcus aureus* con resistencia intermedia a la vancomicina (VISA). CIM de vancomicina por E test= 8 mg/L. Como se ha indicado anteriormente, el empleo del disco de vancomicina está desaconsejado (aparentemente la cepa podría parecer sensible). (tomado de: <https://www.seimc.org/contenidos/documentoscientificos/procedimientosmicrobiologia/seimc-procedimientomicrobiologia39.pdf>)

El mecanismo que subyace a este fenotipo se debe a alteraciones en la estructura del peptidoglicano que conducen a un engrosamiento de la pared bacteriana, lo que determina un secuestro de las moléculas del glucopéptido impidiendo su unión a los restos D-alanina-D-alanina del extremo de los peptapéptidos (nucleótidos de *Park*) que son los precursores que formaran la pared bacteriana. Este mecanismo se desarrolla paulatinamente (es decir, la pared bacteriana se engrosa lentamente) en cepas que son expuestas a concentraciones sub-óptimas del antibiótico (el clásico ejemplo de esto, es el paciente en hemodiálisis crónica que son expuestos a vancomicina para el tratamiento empírico de infecciones endovasculares).⁸⁵

Por último, la situación de resistencia a vancomicina (VRSA) es una situación rara, que se da por la adquisición de genes VAN_A provenientes de *Enterococcus* spp. que median la resistencia a vancomicina por la generación de nucleótidos de *Park* con extremos distintos a D-alanina-D-alanina (por ende, a los cuales los glucopéptidos no pueden acoplarse). Desde el punto de vista microbiológico, se detecta cuando las cepas presentan CIMs ≥ 2 mg/L (por cualquiera de los métodos mencionados).

v. Resistencia a lipopéptidos:

La resistencia a la daptomicina está poco esclarecida así como su mecanismo de acción (se propone que actúa como un detergente catiónico de membrana la membrana bacteriana, cuya acción es dependiente de la presencia de calcio). La resistencia a daptomicina es todavía infrecuente en el ámbito clínico y de presentarse, siempre sucede en cepas aisladas de pacientes durante el tratamiento con esta droga. Se han propuesto diversos mecanismos de resistencia, en su mayor parte asociados a cambios en la composición, carga y fluidez de la membrana celular (lo cual repelería a esta molécula por medio del agrupamiento de cargas positivas de membrana). Se ha propuesto la asociación de la resistencia a daptomicina con mutaciones en los genes que dan lugar a un aumento en la producción de lisil-fosfatidil-glicerol (que intervendría en este agrupamiento de cationes en el espacio peri-membrana). Esto es evidente, de manera similar a los glicopéptidos, con la medición por medio de dilución en tubo o *E test* de CIMs ≥ 2 mg/L.⁸⁵

vi. Resistencia a fluoroquinolonas:

El principal mecanismo de resistencia a las fluoroquinolonas en SAU es debido a las mutaciones en las regiones determinantes de resistencia a quinolonas (QRDR) tanto de la ADN topoisomerasa IV (gen *parC*) que es la diana primaria, como de la ADN girasa (*gyrA* y *gyrB*) que es la diana secundaria. Estas enzimas catalíticas de la síntesis de ADN bacteriano, son el blanco de acción de estas drogas. La resistencia mediada por modificación de la diana puede darse por la acumulación de varias mutaciones menores (lo cual confiere CIMs paulatinamente crecientes para estas drogas a lo largo de un tratamiento o exposición prolongada) o por la generación de un mutación mayor (lo que otorga un aumento brusco de la CIM y por ende, resistencia a todas las drogas de la familia. Este último modelo es el más frecuente en SAU (dando una CIM a ciprofloxacina ≥ 16 mg/L y de levofloxacina ≥ 8 mg/L).⁸⁶ Ambos perfiles de resistencia pueden observarse por el método de Kirby-Bauer, donde la resistencia a ciprofloxacina (halo de inhibición ≤ 15 mm) y sensibilidad a levofloxacina dan indicios de una resistencia mediada por acumulación de

mutaciones menores; y donde la resistencia de ambas drogas sugiere mutaciones mayores de los QRDRs.

vii. Resistencia a trimetoprima/sulfametoxazol:

El sulfametoxazol funciona como análogo estructural del ácido para-aminobenzoico (PABA). Es un antagonista competitivo del PABA, debido a que se une a la enzima tetra hidropteroato sintetasa, que es necesaria para la síntesis de folato bacteriano. La presencia de mecanismos inmunológicos normales, es necesaria para completar la acción de las sulfas. La acción sinérgica con la trimetoprima la da su capacidad de inhibir selectivamente la dihidro folato reductasa microbiana, la enzima que reduce el dihidrofolato a tetrahidrofolato. Las cepas de SAU resistentes a las sulfonamidas presentan dos mecanismos principales de resistencia: la modificación de la dihidro folato reductasa y la mayor producción del metabolito antagonista a la droga (el PABA).⁸⁷ Ya sea por uno u otro mecanismo, cualquiera de los por separado o en combinación, confieren resistencia a esta combinación de drogas. En la práctica esto es observable por el método de difusión en agar (donde un halo de inhibición $\leq 10\text{mm}$ marca la resistencia a esta combinación de drogas).

viii. Resistencia a tetraciclinas:

Las tetraciclinas (doxiciclina, minociclina, tigeciclina y la tetraciclina) son bacteriostáticos inhibidores del ARNr (inhibidores de la síntesis de proteínas). Los tres mecanismos de resistencia que SAU puede manifestar son: bombas de extrusión activas, protección del ribosoma por metilación del ARN y las enzimas que inactivan tetraciclinas.⁸⁸ Los dos primeros son los más comúnmente hallados en distintas especies de cocos Gram positivos (especialmente en SAU). La resistencia es puntual para cada agente, motivo por el cual no puede asumirse la resistencia de todos los componentes de esta familia por la mera resistencia a un agente por separado. En la práctica clínica, el método empleado es el de Kirby-Bauer (un halo de inhibición de minociclina $\leq 14\text{mm}$ es marcador de resistencia).

ix. Resistencia a oxazolidonas:

La resistencia al linezolid es actualmente poco frecuente y generalmente se produce en pacientes con tratamientos prolongados con este antimicrobiano,

por la emergencia de clones resistentes en unidades hospitalarias que portan el gen *cfrr*.⁸⁹ Este antibiótico al ser un inhibidor de la síntesis proteica por interferencia del ARNr bacteriano y por ende, su resistencia puede acompañarse de manera cruzada con otros inhibidores de la síntesis de proteínas como la clindamicina, la estreptogramina o los macrólidos. CIMs ≤ 4 mg/L confirman la plena sensibilidad al linezolid. Por otro lado, el método más adecuado para detectar la resistencia al linezolid es el de microdilución en caldo (y en este caso el *E test* no es recomendado ya que puede subestimar la CIM del aislamiento en estudio).⁹⁰

x. Resistencia a rifampicina:

La rifampicina es una droga de acción intracelular que inhibe la acción de las ARN polimerasas bacterianas. La resistencia a la misma esta mediada por mutaciones de estas enzimas que no comprometen su funcionalidad. La misma puede ser consecuencia de la sumatoria de mutaciones, pero en la práctica clínica, y especialmente en las infecciones invasivas por SAU, el aumento de las CIMs a esta droga sucede de manera brusca. El modelo clínico en el cual esto sucede, es en las infecciones de alto inóculo bacteriano (como en la endocarditis infecciosa) cuando este agente es utilizado en monoterapia. Tanto el método de dilución en agar (halo de inhibición ≤ 16 mm) y como los métodos automatizados son adecuados para la detección de la resistencia a la rifampicina.⁹¹

xi. Resistencia a mupirocina:

Es un antibiótico de uso tópico que inhibe la síntesis de las proteínas bacterianas al alterar la funcionalidad de la enzima isoleucil t-ARN sintetasa. Si bien no existe un consenso unificado para determinar la resistencia a este antibiótico, el EUCAST plantea puntos de corte ≥ 30 mm (S) y ≤ 18 mm (R) en las pruebas de difusión en agar (sólo aplicables para cepas implicadas en procesos de colonización nasal que requieran descontaminación).⁹²

g) Factores de riesgo, clínica y tratamiento de las infecciones de piel y partes blandas por *Staphylococcus aureus* resistente a metilina de la comunidad:

Indudablemente las IPPB causadas por SAMRc son la presentación clínica más frecuente dentro del espectro de enfermedades causadas por este microorganismo.⁹³ No existe un predominio claro por raza o género para el desarrollo de estas infecciones y el grupo etario es variable según la forma clínica de presentación (siendo las infecciones supurativas más comunes en adolescentes, y las infecciones no supurativas mayores de 60 años). Así mismo, la bibliografía asocia de manera inequívoca a la colonización nasal por SAMRc y el desarrollo posterior de IPPB.^{94,95} Con esta misma perspectiva, el contacto directo con cualquier superficie potencialmente colonizada supone un riesgo mayor de desarrollar IPPB por SAMRc (por ejemplo toallas, jabones, afeitadoras, etc.) así como hábitos de limpieza personal deficientes y la convivencia con otros humanos portadores de SAMRc.^{96,97,98,99} Des mismo modo, toda lesión o alteración de la barrera cutánea local es una potencial puerta de entrada para los patógenos que producen estas infecciones. El concepto de “puerta de entrada” engloba a las heridas traumáticas, las heridas quirúrgicas, la dermatitis atópica, las lesiones derivadas de procesos autoinmunes como la psoriasis, las úlceras vasculares, las patologías de las uñas, etc.^{100,101,102} Estos factores mencionados se asocian también a las IPPB recurrentes; que aunque no existe un consenso claro para generar una definición estricta, se aceptan que están determinadas por la aparición de múltiples episodios de IPPB luego de tratar los mismos o de que estos se autolimitan.^{103,104,105} Desde una mirada clínica las IPPB se caracterizan en supurativas (abscesos cutáneos, forúnculos, hidradenitis y la foliculitis) y no supurativas (erisipela, celulitis infecciosa, impétigo y fascitis necrotizante).¹⁰⁶ Las primeras se caracterizan por lesiones de diversos tamaños que presentan contenido purulento que en algunos casos pueden verter su contenido de manera espontánea hacia el exterior. Así mismo se suelen acompañar de signos de flogosis periférica de distinta magnitud dependiendo del huésped. Las segundas no suelen (al menos en estadios iniciales) presentar secreción purulenta evidente, y se pueden definir clínicamente por la presencia de un borde geográfico (celulitis) (imagen n°8) o por su ausencia (erisipela estafilocócica) o por presentar costras color miel (impétigo estafilocócico). Una mención aparte merecen

aquellas IPPB necrotizantes, en las cuales el cuadro clínico está determinado por la secreción de toxinas citolíticas a nivel local (fascitis necrotizante).¹⁰⁷ Estos son eventos de evolución tórpida, que generalmente suceden en personas con patología cardiometabólica (como diabetes mellitus, obesidad, etc.) o inmunológica previa (cáncer, VIH, inmunodeficiencia congénitas, etc.).¹⁰⁸ Suelen tener como sello clínico característico un dolor que sobrepasa el área de la lesión (lo cual debe alertar al personal médico tratante para su tratamiento inmediato).



Imagen 8. Izquierda: Forunculosis con relevo microbiológico de SAMRc. Derecha: Celulitis infecciosa (gentileza: Servicio de infectología del Hospital De Trauma y Emergencias Dr. Federico Abete, Provincia de Buenos Aires).

El diagnóstico generalmente se realiza en base a la presentación clínica, y solo bajo situaciones epidemiológicas especiales (como el monitoreo de las tasas de resistencia antimicrobiana comunitaria de los patógenos más frecuentes, en especial SAU), requieren el diagnóstico microbiológico mediante la punción y aspiración de la lesión y el cultivo del material en los medios previamente descriptos (rendimiento global del 20% al 50%).¹⁰⁹ En aquellas infecciones que requieren desbridamiento quirúrgico, el cultivo de los tejidos infectados y sus secreciones es menester. Así mismo, y sólo en casos en los que se sospecha una bacteriemia acompañante (en pacientes febriles, descompesados hemodinámicamente o con una evolución localmente tórpida), está recomendado la toma de cultivos de sangre periférica (con un rédito menor al 10%).¹¹⁰ Por último, se desaconseja la toma de muestras por medio de hisopados de tejidos infectados; por tal motivo, se reserva el hisopado como técnica de pesquisa de la colonización por SAMRc en narinas, ingle y axilas.^{111,112,113}

Además de ser cuadros que se presentan como un espectro clínico, los hallazgos del laboratorio que sustentan la sospecha clínica (y por lo tanto, su diagnóstico) son muy

variados: desde un analítica de sangre completamente normal hasta parámetros bioquímicos de sepsis (leucocitosis, falla renal, falla hepática, reactantes de fase aguda aumentados, etc.). Las infecciones necrotizantes (como la fascitis necrotizante o la gangrena de Fournier) pueden progresar hacia la necrosis de tejidos profundos como el músculo, motivo por el cual se acompañan de aumentos de las enzimas musculares (creatinina fosfoquinasa, lactato deshidrogenasa y la aspartato amino transferasa) y el ácido láctico en sangre.¹¹⁴

El tratamiento suele incluir el drenaje quirúrgico de las lesiones purulentas o necróticas y en algunos casos el uso de antibióticos. En infecciones por SAMRc (o que se asumen como tal, en medios epidemiológicos donde hay un claro predominio de esta bacteria, como en nuestro país)¹¹⁵ no bacteriémicas y que no comprometen la vida del paciente suele utilizarse antibióticos por vía oral como la trimetoprima-sulfametoxazol o la clindamicina. En el segundo escenario debe recurrirse a tratamientos (al menos inicialmente) por vía endovenosa que incluyan drogas bactericidas como la vancomicina, la daptomicina o la ceftarolina; que eventualmente podrán asociarse a otras drogas (que no necesariamente deban ser bactericidas) como el linezolid, la tetraciclinas o las sulfamidas.^{116,117,118} La duración del tratamiento, así como el pasaje a la vía oral del antimicrobiano elegido depende de la evolución local y debe ser adecuado en cada caso y de manera individualizada. En líneas generales se acepta que el tratamiento de una IPPB que no requirió drenaje quirúrgico debe durar no menos de 5 días. Aquellos cuadros que comprometen el estado general del paciente o que se acompañan de bacteriemia de inicio deben recibir tratamiento antimicrobiano por al menos 10 a 14 días pero que puede ampliarse ante recurrencia de la infección o presentación de diseminación hematológica o impactos sépticos a distancia.^{119,120,121,}

h) Prevención de la recurrencia de las infecciones de piel y partes blandas por *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina de la comunidad:

Indudablemente, las medidas higiénico dietéticas (es decir, todas aquellas que apuntan a modificar el curso de las condiciones predisponentes a estas infecciones) son el pilar para la prevención de las IPPB por SAMRc recurrentes. Esto implica un manejo minucioso y multidisciplinario por parte del equipo médico. Se incluyen dentro de estas prácticas: el manejo del sobrepeso, el tratamiento de los factores cutáneos y vasculares locales, la erradicación de las onicomycosis, el cuidado de las heridas así como el mejoramiento del estado inmunitario (de ser posible), entre otras medidas. La estrategia que se utilizará en cada caso, para prevenir las IPPB recurrentes, deberá estar diseñada de manera personalizada en cada caso.^{122,123,124,125}

Otro punto de gran relevancia son las medidas educativas. Se debe proporcionar educación a los pacientes y sus familias sobre la transmisibilidad del SAU, particularmente a través del contacto con superficies contaminadas. Alentar a los pacientes a adoptar prácticas de higiene mejoradas, incluido el baño regular y el lavado frecuente de manos con agua y jabón o desinfectantes de manos a base de alcohol sus cruciales en este aspecto. Los pacientes y sus contactos deben evitar compartir artículos de higiene personal (ej.: toallas, desodorantes a bolilla, cosméticos, cepillos, maquinillas de afeitar, cepillos de dientes u otros artículos que entren en contacto con la piel). Mantener las uñas limpias y recortadas, cambiarse la ropa interior, la ropa de dormir, las toallas y los paños íntimos a diario, también son medidas efectivas.^{103,126,127} Los pacientes con IPPB recurrentes pueden considerar la posibilidad de tomar medidas de higiene ambiental, centrándose en las superficies que se tocan con frecuencia y utilizando desinfectantes disponibles comercialmente (generalmente a base hipoclorito de sodio o cloruro de benzalconio). Los procedimientos de lavado de rutina, siguiendo las instrucciones de la etiqueta del detergente y la ropa o ropa de cama que se va a lavar, suelen ser suficientes para desinfectar las prendas; no es necesario el uso de agua caliente o lavandina para toda la ropa del hogar.¹²⁷

Una vez que los factores de riesgo “modificables” antes mencionados se encuentren bajo control, será el momento de detectar y tomar medidas para descolonizar al

paciente índice y su entorno. En este aspecto, cuando el SAMRc se afianza a la epidermis, puede ser muy difícil erradicarlo. A veces, las lesiones antiguas (ej.: como forúnculos cicatrizados) pueden continuar desarrollando cultivos positivos durante meses. El cuero cabelludo, la cara y los hombros son los sitios predilectos para perpetuar la colonización humana (y tal parece la de los animales de compañía), pero cualquier parte del cuerpo puede verse afectada; siendo que en algunos casos todo el cuerpo puede presentar hisopados de cribado para SAMRc positivos.¹²⁸ Además, las IPPB por SAMRc son cuadros reincidentes con frecuencia, lo que provoca una morbilidad sustancial en la población y provoca frustración tanto para los pacientes como para los médicos tratantes. La agrupación epidemiológica de las infecciones por SAU se produce generalmente puertas adentro (es decir, entre convivientes, ya que su transmisión se debe al contacto entre una superficie limpia con una contaminada).^{95,97,98,99,103,104,129,130,131} Además, una alta proporción de miembros del hogar de pacientes con infección por SAMRc están frecuentemente colonizados con cepas idénticas a las recuperadas de los pacientes índice.^{132,133} De este modo, aunque estos contactos colonizados a menudo son asintomáticos, sirven como fuentes importantes de transmisión continua dentro de los hogares, lo que lleva a la readquisición y la infección recurrente.^{134,135,136} En este punto, es clave remarcar que otras “superficies” contaminadas pueden perpetuar este ciclo de infección-colonización domiciliaria –reinfeción (como por ejemplo los CF domésticos).

Tradicionalmente, las terapias de descolonización se han implementado en entornos sanitarios para prevenir brotes nosocomiales por SAMS y SAMR; y luego se han extrapolado a pacientes en entornos comunitarios.^{137,138} En este sentido, la literatura nos alerta sobre la variabilidad en la efectividad de estas medidas, considerando objetivos disímiles según el estudio (re-infección a los 12 meses, ausencia de casos de IPPB en el hogar, hisopados de control negativos, etc.). Así la modalidad preventiva óptima para las IPPB por SAMRc recurrentes sigue siendo difícil de establecer y existe una amplia variedad de tratamientos y prácticas de descolonización.¹³⁹ Las normativas propuestas para la práctica clínica de la “Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas” (IDSA) establecen que se puede considerar la descolonización sólo para pacientes que experimentan cuadros previos y para hogares en los que hay transmisión continua¹²¹; mediante baños de clorhexidina al 4% y la utilización de

mupirocina a nivel nasal por 5 a 7 días corridos. Eso se fundamenta en el hecho de que la transmisión de SAU conduce con frecuencia a infecciones en varios miembros del hogar; por lo tanto, cuando se prescribe la descolonización, deben realizarla todos los miembros del hogar (pero en este aspecto, esta guía y ninguna otra al momento de la escritura de esta tesis, sugiere intervenciones específicas en los CF que habitan estos hogares).

Un ensayo aleatorio de 183 hogares publicado en 2012 comparó la efectividad de la descolonización del paciente índice ("grupo índice") con la descolonización de todos los miembros del hogar ("grupo hogar"). Tres meses después de la aleatorización, la incidencia de IPPB por SAU fue significativamente menor en los pacientes índice asignados al grupo de descolonización del hogar en comparación con los del grupo índice que no recibieron estas medidas (28% frente a 47%, respectivamente, $p < 0.02$). Este beneficio también se demostró para los contactos del grupo hogar que fueron descolonizados (a los 3 meses: incidencia del 4% en el grupo del hogar frente al 10% en el grupo índice, $p < 0.01$).¹⁴⁰

Los ensayos que evalúan la efectividad de los antibióticos sistémicos para erradicar el SAU han producido resultados dispares. Muchos de estos estudios han demostrado la aparición de organismos resistentes con el uso de antibióticos orales. Además, los antimicrobianos sistémicos utilizados tradicionalmente para la descolonización, en particular la rifampicina, se han asociado con toxicidades sistémicas en humanos. Por tanto, los antibióticos orales deben reservarse para pacientes con infecciones propiamente dichas y, por lo general, no se recomiendan para la descolonización estafilocócica solamente.^{141,142}

A modo de resumen, hasta la fecha, muchos ensayos han prescrito un régimen de descolonización breve (único ciclo de 5 días).^{134,135} Aunque estas experiencias demostraron una reducción de la incidencia de las IPPB en los meses inmediatamente posteriores a la descolonización, muchos participantes experimentaron infecciones recurrentes durante intervalos prolongados. Este hecho probablemente refleja la exposición continua a individuos colonizados y reservorios ambientales (como podrían ser CF domésticos), y sugieren que, especialmente para los pacientes que experimentan múltiples recurrencias, un enfoque periódico de descolonización puede proporcionar una protección más eficaz y sostenida.^{143,144,145}

i) *Staphylococcus aureus* en el mundo veterinario (contexto general):

El SAU puede ser aislado de animales como parte de su flora habitual o como causante de infecciones. Contrariamente a lo descrito en los aislamientos humanos, la evolución de la resistencia antimicrobiana en SAU provenientes de distintas especies animales fue menos estudiada a lo largo de la historia. Y, aunque crece el interés por conocer el origen de los clones de SAMS y SAMR en animales, contamos con escasos datos que dificultan la comprensión de la epidemiología actual.

El primer aislamiento de SAMR en animales se reportó en la década de 1970 desde muestras lácteas de ganado vacuno con diagnóstico de mastitis, que se creen que provienen de linajes emparentados con los humanos.¹⁴⁶ Más recientemente, ya se considera su papel patógeno y colonizante (aunque secundario) en caballos, cabras, cerdos y pollos; siendo estos datos, sin lugar a duda, alertaron del potencial papel que juegan los animales como “reservorios” y potenciales transmisores hacia el humano.¹⁴⁷ En este punto, es fundamental distinguir entre los animales de compañía y los animales de cría para el consumo. Ambos constituyen dos modelos epidemiológicos y moleculares diferentes. En los últimos 7 años, un nuevo clon de SAMR asociado a la producción agropecuaria se propagó por Europa y luego a nivel global. Este clon difiere en los genes accesorios de los previamente abordados (SAMRc y SAMRih)¹⁴⁸; y es conocido como SAMRag ST398.^{149,150,151} El ganado porcino es su mayor reservorio y por el que le debe el nombre genérico a este clon como *Staphylococcus aureus* asociado al ganado (SAMRag o por sus siglas en inglés, *livestock-associated* -LA-MRSA). Los primeros reportes del SAMRag provienen de los Países Bajos del año 2005. Luego otros países mostraron la asociación entre el contacto de cerdos con humanos como factor de riesgo para la colonización de estos últimos; ya que se detectaron granjeros colonizados con este clon ST398.¹⁵² Seguidamente, este linaje fue reportado alrededor del mundo, incluidos países de América del Sur como Brasil; así como nuevos linajes asociados a distintas especies de producción animal (como la producción aviar o equina).^{152,153,154,155}

En 2008, la EFSA condujo un estudio de prevalencia de SAMR en granjas porcinas alrededor de 26 países. Este estudio utilizó muestras del suelo de estas granjas para estimar la tasa de SAMRag; observando una tasa variable de colonización entre el 0% y

el 50% de los establecimientos. España fue uno de los participantes con tasas más altas (47% en granjas de crianza y 51% en granjas de producción). No obstante, se cree que los datos tienen un sesgo de observación ya que la metodología de muestreo (recolección de polvo con toallas) es operador dependiente y no se encontraba estandarizada para todos los centros intervinientes.¹⁵⁶

Más allá del riesgo potencial de transmisión directa que esta situación representa, y como ya se mencionó en el apartado concerniente a las manifestaciones clínicas de la intoxicación alimentaria por productos contaminados con enterotoxinas bacterianas, SAU (tanto SAMS, SAMRc y SAMRag) ha sido detectado en productos cárnicos y lácteos de distintos orígenes (ovejas, cabras, patos, nutrias, etc.). Un estudio llevado a cabo en la Unión Europea que pesquisó la presencia de SAU en carne de contrabando que ingresaba por las fronteras de distintos países de la región, detectó un 15.7% de los productos (n total=868) estaban colonizados con SAU. Así mismo un 3% de las muestras estaban colonizadas con SAMR. El 64.4% de las muestras lácteas, a su vez, redituaron cultivos positivos para SAU (y 11.8% del total eran SAMR); siendo estos datos consecuentes con estadísticas provenientes de Norteamérica.^{157,158} Resulta interesante, que a diferencia de lo detallado anteriormente, la presencia de SAU en la carne o leche envasada tienen variados orígenes epidemiológicos (a diferencia del ganado en pie donde predomina el SAMRag ST398). Este mismo trabajo determinó tipos de secuencias asociadas tanto al SAMRc como al SAMRag; lo cual plantea la existencia de una ruta bidireccional de transmisión de este patógeno entre las distintas

especies animales y el ser humano y emplaza a los productos alimenticios procesados como parte de esta cadena (figura n°5).¹⁵⁹

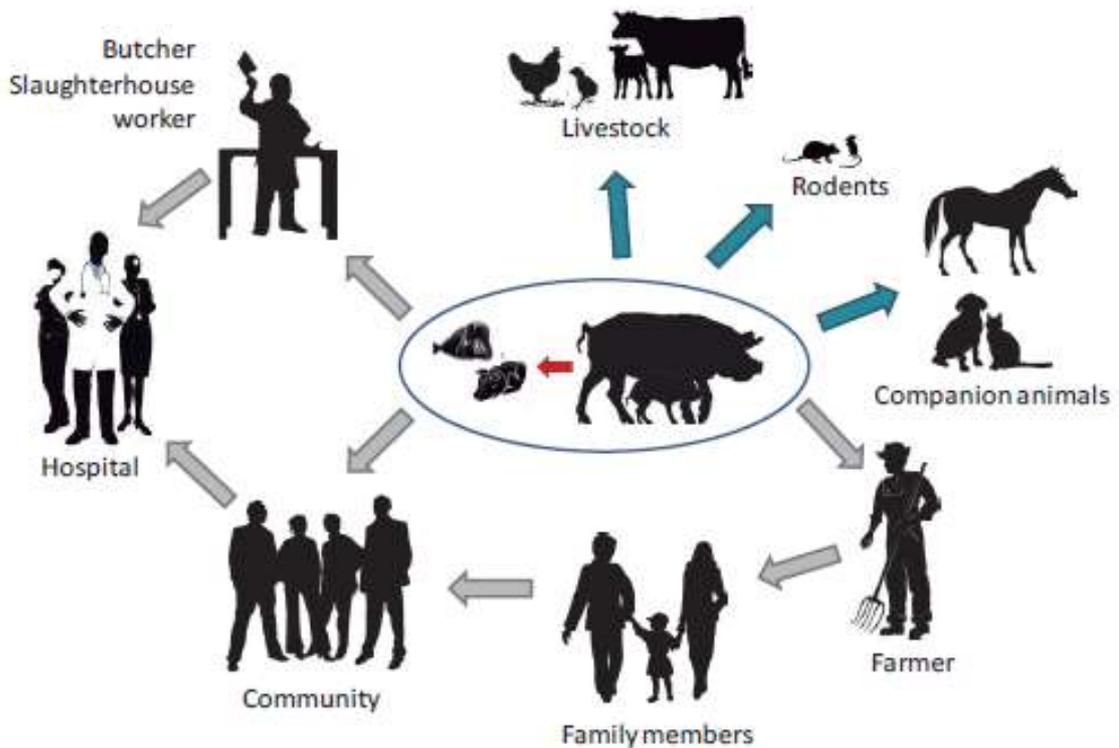


Figura 5. Ruta propuesta de propagación del SAU a nivel antropozoonótico global. Se teoriza como el ser humano ya sea desde el ámbito de la salud, domiciliario, comunitario o laboral forma parte de una cadena continua y multi-direccional de transmisión de SAU, en la cual los animales (tanto de cría como de compañía) forman parte, incluso los productos de consumo derivados de los primeros. (tomado de: https://www.researchgate.net/figure/Stages-in-the-adaptive-evolution-of-S-aureus-CC398-The-original-MSSA-CC398-strains_fig31_308611680)

j) Rol de los animales de los animales de compañía y su papel como reservorios de *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina de la comunidad:

El principal patógeno infectante de la piel y las partes blandas de CF domésticos es el SPI.^{160,161} El comportamiento clínico que esta especie presenta en los modelos animales guarda ciertas similitudes clínicas a las mencionadas para SAMRc en la especie humana (presentación como infecciones supurativas y no supurativas, potencialidad de diseminación hematológica, capacidad de generar *biofilms* en tejidos desvitalizados o materiales extraños y posibilidad de desarrollar infecciones a distancia).^{162j163} Del mismo modo, este microorganismo se comporta como colonizante de la piel y las mucosas de los caninos y felinos de compañía.^{164,165} Desde la perspectiva de la resistencia a los antimicrobianos, SPI presenta mecanismos de resistencia frente a los antimicrobianos similares a SAU, y de hecho, los *cassettes* génicos que acompañan a la resistencia a meticilina en esta especie guardan gran similitud con los encontrados en SAU.¹⁶⁶ Como contrapunto, SPI exhibe habitualmente tasas de resistencia a drogas no β -lactámicos mayores a SAMRc.¹⁶⁷ Este modelo de infección, planteó en los últimos 15 años la existencia de un canal zoonótico de transmisión entre los animales de compañía y sus humanos convivientes (modelo de zoonosis directa). Desde entonces, existen reportes sobre infecciones humanas por SPI (desde bacteriemias primarias, infecciones asociadas a catéteres semi-permanentes, infecciones neonatales invasivas, IPPB, etc.), en las cuales más del 80% de los enfermos convivía con CF.^{168,169,170,171,172}

Del otro lado de esta ruta de transmisión se encuentra el SAU, que puede presentar en algunos escenarios, tasas de colonización en orificios nasales y orificio oral de CF variables^{173,174,175}; siendo esta situación más frecuente en los animales domésticos. Un estudio británico del 2018 demostró que el transporte de SAMRc en la mucosa nasal canina fue del 11.1% entre animales de compañía que cursan IPPB por esta bacteria.¹⁷⁶ Otros tres estudios previos informaron tasas de detección de SAU del 5%, 8% y 21.4% entre la población de perros domésticos en Jordania, Finlandia y Francia, respectivamente ^{177,178,179}; pero incluyendo datos no sólo de animales sanos y no sólo de SAMRc como objetivo primario (sino que también incluyeron datos referentes a *Staphylococcus pseudointermedius* meticilino-resistente y SAMS). En muchas de estas investigaciones existe cierto consenso en que las muestras para cultivo tomadas por

hisopado de heridas infectadas, mucosa oral, mucosa nasal y perineo son el principal sitio donde SAMRc puede ser hallado tanto en caninos como en felinos.^{180,181}

SAMRc, de manera similar a la antes mencionada para SPI, puede causar infecciones oportunistas en CF como dermatitis, pioderma, infección urinaria, neumonía o infecciones de sitio quirúrgico. Teniendo como base teórica al modelo zoonótico directo que se le adjudica al SPI, SAMRc se plantea como patógeno emergente en el marco de la medicina veterinaria de pequeños animales (considerando al humano como transmisor)^{182,183,184}. Así podemos encontrar publicaciones actuales que refieren a infecciones en otros modelos de animales de compañía como conejos, tortugas y pájaros.^{181,185}

Sin lugar a duda, la pauta de tenencia animal está fuertemente ligada a la organización social y cultural de cada país; así, una encuesta digital estima que un 66% de las personas en argentina viven con caninos y el 32% con felinos (figura n°6).¹⁸⁶ Si bien, la incidencia y la carga de enfermedad animal son desconocidas a este nivel, el SAMRc sigue considerándose un patógeno que se detecta de manera “poco frecuente” en la práctica veterinaria cotidiana; debido a la imposibilidad, muchas veces, de tomar muestras para cultivos. El constante avance en las políticas personales y el empoderamiento humano en materia de tenencia animal responsable brindan un escenario propicio para la transmisión del SAMR (ya sea como corolario o consecuencia de esta realidad) a nivel domiciliario, debido a la relación estrecha y la “humanización” de los animales.^{187,188} En este sentido, una revisión sistemática estadounidense revela que hasta el 62% de los propietarios de caninos estuvieron de acuerdo con la afirmación de que “sus mascotas son más importantes que los seres humanos”.¹⁸⁹ Otra publicación del mismo origen, del año 2011, detectó que entre un 14% y un 60% de los convivientes de CF permitían que sus mascotas durmieran en la misma cama que ellos. De este modo, distintos grupos de trabajo acuñaron un nuevo término para referir a las “zoonosis inversas” llamado “zooantroponosis”. Bajo este concepto se englobó a enfermedades producidas por patógenos como *Áscaris lumbricoides*, *Criptosporidium parvum*, *Salmonella enteritidis*, el virus de la Influenza A, etc.^{190,191} Dichas enfermedades parecieran estar influenciadas por 3 factores principales: el estado de salud del animal, el estado de salud del humano y las normas de “control de infecciones en el hogar”. Siguiendo esta línea de pensamiento, una encuesta canadiense descubrió

que cerca de un 28% de los hogares relevados mantenían prácticas de cría de caninos inseguras (ej: alimentarlos con comida cruda, alimentarlos con comida no apta para animales, falta de lavado de manos al manipular a las mascotas, entre otras) y que en definitiva, afectan a los tres tópicos mencionados.¹⁹²



Figura 6. Pauta internacional de tendencia de mascotas en domicilio tras una encuesta transversal en 22 países (tomado de: *Acquiring a Pet Dog: A Review of Factors Affecting the Decision-Making of Prospective Dog Owners*. Katrina E Holland and col. *Review Animals* 2019 Mar 28;9(4):124.).

En este contexto, es coherente teorizar que los CF juegan un papel como foco de re-colonización y re-infección por SAMRc a nivel domiciliaria. Un estudio longitudinal estadounidense publicado en 2021, que investigó de manera integral la transmisión y/adquisición de SAMRc en hogares donde vivieran niños con diagnóstico de IPPB por SAMRc (con un muestreo total de 154 mascotas en 75 hogares); evidenció que el 33% (n=35) de esas mascotas se comportaron como componentes del hogar al cual se les transmitió la bacteria desde el humano, a lo largo de un período de seguimiento de 3 años. Como contra punto, sólo en 3 episodios, la mascota funcionó como el agente transmisor. Así mismo, ninguna otra característica inherente a las mascotas (edad, estados de castración, compartir la cama con algún miembro del hogar, vínculo con el sistema de salud veterinario o antecedentes patológicos) influyó en su probabilidad de experimentar un evento de introducción o transmisión de SAMRc.¹⁹³ La situación de co-colonización entre el humano y los animales de compañía aún no está completamente esclarecida, y mucho menos aún los factores que la condicionan. Así, un trabajo chino evidencio tasas dispares de colonización entre propietarios (25% del total colonizados por SAMRc) y sus mascotas convivientes (8.8% del total colonizadas). En el mismo, los autores proponen la existencia de factores asociados (aún desconocidos) que

condicionan la situación de portación simultánea entre el animal y el hombre, ya que sólo un 10% de los humanos colonizados convivían con un animal en la misma situación.¹⁹⁴

Como corolario de la información presentada, es indiscutible el hecho de que las personas cada vez en mayor medida optan por convivir con CF; y a su vez esta convivencia es cada vez más estrecha (dicho de otro modo, “humanizada”). Este hecho plantea una ruta bidireccional de transferencia de patógenos; que en el caso de SAMRc, se demostró al detectar mediante cultivos de pesquisa la presencia de este patógeno. Lo que hasta el desarrollo de la presente tesis ningún trabajo intentó evidenciar, es el correlato entre la convivencia con CF y la presencia de SAMRc en personas adultas con IPPB (independientemente de la colonización animal, que a la luz de los hallazgos, no parecería ser una situación estrictamente lineal a la colonización humana).

3. Justificación

Por lo ante dicho, el desarrollo de la presente tesis se justifica en los siguientes principios:

- a) Las IPPB por SAMRc son un cuadro frecuente en la práctica médica asistencial. Este es un cuadro prevalente en el consultorio ambulatorio tanto como en las salas de emergencias médicas lo cual produce una alta carga al sistema de salud, gastos en recursos sanitarios y presenta tasas de morbilidad y mortalidad que pueden ser elevadas sin un adecuado y precoz manejo terapéutico.^{195,196,197}
- b) La colonización por SAMRc se asocia a la recurrencia de las IPPB; y el mero hecho de descolonizar al sujeto enfermo no evita la re-colonización y las nuevas infecciones (al entrar en contacto con superficies, personas o mascotas colonizadas).¹⁹⁸
- c) El SAMRc es una bacteria que de manera variable, coloniza tanto a perros como a gatos domésticos. Esto puede funcionar como un mecanismo de perpetuación domiciliaria. A su vez el hecho de no considerar a las mascotas dentro de los planes de descontaminación (o descolonización) del hogar sería un factor facilitador de la re-transmisión.¹⁹⁴
- d) Argentina es uno de los países con mayor tasa de convivencia entre humanos y CF.¹⁸⁶
- e) Es posible que la presencia de los CF en el hogar, incluso más, el contacto estrecho con los mismos, sea en sí un factor para el desarrollo de IPPB por SAMRc en humanos (basándonos en el conocimiento adquirido sobre el potencial zoonótico de patógenos con similar comportamiento clínico como el *Staphylococcus pseudintermedius*).^{168,169,170,171,172}

- f) No existe a la fecha ninguna experiencia clínica en adultos, de diseño robusto, que confronte las IPPB por SAMRc y la convivencia del paciente (o no) con mascotas.

4. Alcances

Se llevó a cabo un trabajo de investigación descriptiva observacional (retrospectiva) en búsqueda de la asociación de las infecciones de piel y partes blandas (supurativas y no supurativas) por SAMRc, los factores de riesgo “clásicos” para estos episodios y la convivencia con perros y/o gatos domésticos.

La presente tesis significó la primera experiencia sobre el tópico en población adulta que buscó identificar a la convivencia con estos animales de compañía como factor asociado al relevo de este microorganismo de las lesiones cutáneas ya descritas.

A su vez, los resultados hallados, podrán ser el puntapié para el desarrollo de protocolos de descolonización/descontaminación familiar que incluyan a las mascotas (de confirmarse nuestra hipótesis que sustenta la posible asociación entre las IPPB por SAMRc y la convivencia con CF).

5. Objetivos

a) Objetivo primario:

El objetivo primario fue evaluar la relación entre el aislamiento microbiológico de SAMRc en el cultivo de materiales clínicos provenientes de infecciones de piel y partes blandas de adultos, y la convivencia con caninos y/o felinos domésticos (CF).

b) Objetivos secundarios:

b.1) Evaluar la asociación entre este hallazgo (relevamiento microbiológico de SAMRc en la muestra obtenida) y el contacto estrecho con los CF convivientes.

b.2) Evaluar la asociación entre este hallazgo (relevamiento microbiológico de SAMRc en la muestra obtenida) y los factores de riesgo “clásicos” definidos para esta condición (práctica habitual de deportes de contacto, vivienda en comunidades cerradas, inmunosupresión, patología cardio-metabólica, edad, sexo, infecciones previas y recurrentes por SAMRc, convivientes colonizados por SAMRc y colonización previa por SAMRc) en nuestra población de estudio.

b.3) Realizar una evaluación de riesgo ponderada entre los resultados hallados (factores clínicos y epidemiológicos que se asociaron al relevamiento microbiológico de SAMRc en la muestra obtenida) mediante la aplicación de un modelo de regresión (árbol de decisión).

b.4) Describir las características sanitarias inherentes a los CF que estuvieran presentes en el hogar al momento de la IPPB (número de mascotas, estado de castración, estado de vacunación antirrábica, estado de desparasitación, presencia de infecciones cutáneas y uso de antibióticos en el último trimestre).

6. Metodología de estudio

Estudio retrospectivo de casos (IPPB con aislamiento microbiológico de SAMRc) y controles (IPPB sin aislamiento de SAMRc, ya sea por detección de otro microorganismo o por tratarse de IPPB con cultivo negativo), que incluyó episodios de IPPB evaluados de manera ambulatoria por la división de infectología del Hospital General de Agudos Dr. Juan A. Fernández (Ciudad Autónoma de Buenos Aires), y por los servicios de dermatología e infectología del Hospital de Trauma y Emergencias Dr. Federico Abete (Municipio de Malvinas Argentinas, Provincia de Buenos Aires) entre octubre de 2014 y enero de 2018.

a) Población y procedimientos de muestreo:

Se incluyeron las historias clínicas electrónicas de los pacientes adultos que consultaron de forma ambulatoria y con diagnóstico clínico de IPPB (tanto supurativas como no supurativas). Los criterios de inclusión fueron: presencia de lesión/es de piel o partes blandas compatible/s con infección al momento de la consulta, haberse realizado la toma de muestras microbiológicas durante la consulta y contar en la historia clínica con los datos necesarios para la evaluación clínico-epidemiológica (o tener forma de contactar al paciente de ser necesario preguntas adicionales que no se hayan tenido en cuenta durante la consulta inicial).

El diagnóstico de IPPB se definió clínicamente por la presencia de lesiones compatibles con foliculitis, forunculosis, abscesos cutáneos, celulitis, impétigo, úlceras infectadas o fascitis necrotizante. En todos los casos la presencia de signos clínicos de flogosis (calor, rubor y dolor) en la zona de la lesión o periférica a la misma eran condiciones necesarias para el diagnóstico.

Se procedió a una revisión retrospectiva de historias o registros electrónicos clínico-laboratoriales. Los datos utilizados para el análisis fueron anonimizados por medio de un código numérico. En el caso de que algún dato epidemiológico faltase, se procedió a contactar al paciente telefónicamente para su relevamiento; y aquellos casos donde esto no era posible, se excluían esas historias clínicas de la evaluación.

En todos los casos se tomaron muestras por punción de la/s lesión/es a través de piel sana con técnica estéril (imagen n°9). El material fue recogido por los médicos tratantes con jeringas estériles de 10 ml y agujas intravenosas (21 G) tras limpiar el área a abordar con soluciones de clorhexidina alcohólica al 5% o povidona iodada 100mg/ml. En los casos de IPPB no supurativas se procedió a la instilación y posterior aspiración de 1 ml de agua de inyección estéril (la cual fuera enviada para cultivo). El material de cultivo fue enviado para su procesamiento ya sea en la misma jeringa mencionada (obliterada con un tapón estéril) o en un frasco de boca ancha estéril.



Imagen 9. Toma de cultivo mediante la técnica de punción estéril por piel sana de un absceso cutáneo (gentileza: Servicio de infectología del Hospital De Trauma y Emergencias Dr. Federico Abete, Provincia de Buenos Aires).

b) Cuestionario y datos recopilados:

A cada paciente se le realizó un cuestionario al momento de la consulta que contenía datos clínico-epidemiológicos durante el período de 12 meses previos al muestreo (y que sería volcado a la historia clínica electrónica). Ambas institución contaban con cuestionarios similares para la recolección de datos clínico-epidemiológicos de los pacientes con IPPB asistidos (en el marco de programas de vigilancia continua de la ecología de las IPPB). A estos cuestionarios prediseñados, se les añadió, de manera retrospectiva, los datos concernientes a la convivencia con los CF (ya sea de forma presencial, al momento de las consultas de seguimiento o de forma remota). Los datos que se recopilaron con respecto a diversas condiciones de riesgo para la adquisición de SAMRc fueron (tabla n° 3): 1. hospitalización del paciente o de cualquier miembro del hogar; 2. práctica de deportes de contacto; 3. práctica de relaciones sexuales de hombres con otros hombres; 4. inmunosupresión (patologías reumatológicas, inmunodeficiencias congénitas o adquiridas, quimioterapia, radioterapia, patología oncológica actual, HIV/SIDA o uso de ≥ 20 mg de prednisona al día o equivalente por más de dos semanas); 5. antecedentes de patología cardio-metabólica (cardiopatías, hipertensión arterial, diabetes mellitus, etc.); 6. diagnóstico de SAMRc en IPPB previas o colonización conocida (del propio paciente o en cualquier residente del hogar).

Así mismo, se indagó sobre la presencia de CF en el hogar. La naturaleza del contacto humano y animal, definiendo arbitrariamente como "contacto estrecho" cuando los CF tenían acceso la mayor parte del día a las mismas habitaciones y superficies que los miembros humanos del hogar.

La anamnesis también capturó datos relacionados con distintas características de las mascotas: número de animales en el hogar al momento de la IPPB, edad, sexo, raza, uso de antimicrobianos en el año previo, castración, desparasitación y vacunación antirrábica en el último año (como subrogante de control sanitario).

FICHA CLÍNICO- EPIDEMIOLOGICA DERIVADA DE LA HISTORIA CLÍNICA ELECTRÓNICA

FECHA DE LA TOMA DE MUESTRA:

CÓDIGO NUMÉRICO:

EDAD:

SEXO AL NACER:

1. ANTECEDENTES Y FACTORES DE RIESGO PARA IPPB POR SAMRc:

- a) *¿Utilizó antimicrobianos el mes previo a la consulta?*
- b) *¿Requirió internación hospitalaria en los 12 meses previos a la consulta?*
- c) *¿Utilizaba drogas endovenosas previo a la IPPB?*
- d) *¿Padecía algún estado de inmunosupresión diferente a la infección por VIH?*
- e) *¿Cuál era la inmunosupresión que usted padecía?*
- f) *¿Es una persona que vive con el VIH (pVIH)?*
- g) *¿Último recuento de linfocitos CD⁴ previos a la consulta?*
- h) *¿Es un hombre que tiene sexo con otros hombres?*
- i) *¿Padecía comorbilidades metabólicas o cardiovasculares)?*
- j) *¿Practicaba deportes de contacto?*
- k) *¿Vivía en condiciones de hacinamiento (> de 4 personas por habitación)/ geriátrico u otra institución de larga permanencia?*
- l) *¿Convivía con personas con IPPB?*
- m) *¿Sabía si usted estaba colonizado por SAMRc?*
- n) *¿Presentó IPPB en los últimos 12 meses previos a la consulta?*
- o) *¿Cuántos episodios de IPPB presentó en ese período?*

2. ENFERMEDAD QUE MOTIVÓ LA CONSULTA:

- a) *¿La lesión presentada fue: a. FORÚNCULO/ b. ABSCESO/ c. CELULITIS/ d. ÚLCERA INFECTADA/ e. OTROS?*
- b) *¿Cuántos días de evolución tiene el cuadro hasta el momento de la consulta?*
- c) *¿La IPPB tenía puerta de entrada (inyecciones, heridas quirúrgicas, heridas no quirúrgicas, otros?*
- d) *¿Tuvo algún aislamiento microbiológico en IPPB previas?*
- e) *¿Qué aislamientos presento previamente en IPPB?*

3. PAUTAS DE CONVIVENCIA CON LOS CF:

- a) *¿Convivía con CF?*
- b) *¿Cuántos caninos y cuantos felinos vivían en su hogar?*
- c) *¿El/los animal/es convivía/n estrechamente con usted?*
- d) *¿Su/s CF fue/fueron desparasitado/s en el último año?*
- e) *¿Su/s CF fue/fueron castrados?*
- f) *¿Su/s CF fue/fueron vacunados contra la rabia en el último año?*

4. RELEVO MICROBIOLÓGICO:

- a) *¿El cultivo fue positivo?*
- b) *¿Qué microorganismo se halló en el cultivo de la lesión?*

Tabla 3. Ficha clínico-epidemiológica realizada en base a los registros electrónico de los sujetos incluidos en el análisis

c) Procesamiento de las muestras e identificación bacteriana:

Las muestras obtenidas mediante punción por piel sana se colocaron en tubos que contenían 2 ml de caldo cerebro corazón (BHI, Britania®, Argentina) y se incubaron en estufa a 37°C durante 24h. Luego se sub-cultivó una alícuota de 50µl del BHI en agar Chocolate (Britania®, Argentina), agar salado Manitol (Britania®, Argentina) y agar Sangre (Britania®, Argentina). Las placas se incubaron nuevamente a 37°C durante 24h. La incubación se extendió a 48h si el resultado del cultivo era negativo o incierto. Los aislamientos se identificaron preliminarmente por medio de la observación morfológica de las colonias y tinción de Gram. Todas las colonias sospechosas se identificaron adicionalmente utilizando métodos de nefelometría automatizada (PHOENIX BD®, EE.UU) y/o proteómica (MALDI TOF BD®, EE.UU.) según el centro y la disponibilidad en ese momento. En el primer caso (utilizado en ambos centros), se utilizó un inóculo de 0.5 unidades Mc. Farland que se introdujo en “cartuchos” comerciales diseñados por el fabricante para colocarlos luego dentro del nefelómetro durante al menos 24h. En el caso de la técnica proteómica mencionada (sólo utilizada en el Hospital General de Agudos Dr. Juan A. Fernández), se empleó un inóculo no cuantificado que se colocó en una matriz metálica impregnada en soluciones de desnaturalización proteica basadas en agua destilada y ácido fórmico (70µl por 1ml de agua destilada), para ser colocadas en la columna de vacío (donde se realiza la lectura espectrométrica) por 120 minutos.

d) Resistencia antibiótica:

Todos los aislamientos de SAU se examinaron para determinar la susceptibilidad a la meticilina y a otros antimicrobianos mediante nefelometría automatizada (PHOENIX BD[®], EE.UU) y el método de difusión de disco *Kirby-Bauer* modificado (siguiendo los procedimientos y definiciones explicadas en la *capítulo 2 sección f*, que incluye la definición de SAMR y sus variantes comunitaria e intrahospitalaria). Para ello se utilizaron agar *Müller-Hinton* (MHA, Britania[®], Argentina) y discos de: cefoxitina 30µg, ciprofloxacina 5µg, eritromicina 15µg, cotrimoxazol 25µg, gentamicina 10µg, clindamicina 2µg, rifampicina 5µg y minociclina 30µg (Britania[®], Argentina) siguiendo las recomendaciones del fabricante y del Instituto de Estándares Clínicos y de Laboratorio 2017 (CLSI 2017).

e) Análisis estadístico:

Las variables cuantitativas son informadas con mediana y rango inter-cuartil (RIC), y las categóricas se informan con número (n) y porcentaje (%).

Para la comparación de medianas entre los dos grupos se utilizó el test de *Mann-Whitney/Wilcoxon*, ya que las variables continuas no presentaban una distribución normal (determinado por la prueba de normalidad de *Kolmogov-Smirnov*). Para la comparación de proporciones se utilizó el test de χ^2 o test exacto de *Fisher*, según correspondiera. El modelo multivariable se evaluó por medio de la regresión logística, utilizando la prueba de bondad de ajuste de *Hosmer-Lemeshow*. Se consideraron para este análisis aquellas variables con significación $p < 0.05$ (excepto el parámetro “contacto estrecho con CF”, que de manera arbitraria se tuvo en cuenta para el modelo multivariable). Se estableció un nivel de significancia del 5% (error $\alpha \leq 5\%$ o $p \leq 0.05$).

Se planteó un modelo de “árbol de decisión en regresión” (también conocido simplemente como árbol de decisiones) que incluyó aquellas variables utilizadas para el modelo final del análisis de regresión logística. Este análisis arraja probabilidades (expresadas como porcentaje) de que ocurra o no nuestro punto final (IPPB por SAMRc) en base a las diferentes combinaciones de variables incluidas. Para el diseño del mismo se utilizó un subconjunto de casos iniciales. Luego se procedió a un re-análisis de validación del árbol con una subpoblación distinta que actuó como control paramétrico. Este último proceso determina en sí mismo la sensibilidad, la especificidad, el valor predictivo positivo y negativo del árbol de regresión (ya que lo contrasta con el resultado del estándar diagnóstico, es decir, el cultivo de la lesiones).¹⁹⁹ A su vez, el modelo 1 (el árbol de regresión en sí mismo) y el modelo 2 (el árbol utilizado en la subpoblación no utilizada para la generación del algoritmo) serán contrastados a través de la prueba de χ^2 de Mc. Nemar teniendo como objetivo la detección de IPPB por SAMRc (siendo que un valor de $p < 0.05$ pondrá en evidencia diferencias significativas entre ambos modelos la no reproductibilidad de los resultados a través de la utilización de este árbol en otras poblaciones). El análisis estadístico se realizó por medio del *software* R-Studio 4.0.3® (figura n°7).



Figura 7. Flujograma de trabajo, recopilación de datos, muestro, procesamiento microbiológico y análisis. De izquierda a derecha: a. punción por piel sana y recolección de datos clínico-epidemiológicos; b. cultivo de material de recolección; c. identificación bacteriana por técnicas de proteómica y nefelometría automatizada (esta última también para medición de susceptibilidad antimicrobiana), d. medición de susceptibilidad antimicrobiana por método manual; e. análisis estadístico.

7. Resultados

a) Población estudiada y estadística descriptiva de los factores considerados:

Se evaluaron un total de 193 historias clínicas; de las cuales 166 fueron incluidas en el análisis; ya que en 33 casos, ya sea por no poderse relevar el total de los datos epidemiológicos del registro o por falla en las metodologías bioquímicas de diagnóstico, no se pudo considerar al caso para el análisis final. El 59.1% de los sujetos provenían del Hospital Dr. Juan A. Fernández y el restante 40.9% del Hospital Dr. Federico Abete. Se consideró sólo un episodio por paciente. Como ya se mencionó, el período de muestreo fue desde octubre de 2014 hasta enero de 2018 (figura n°9).

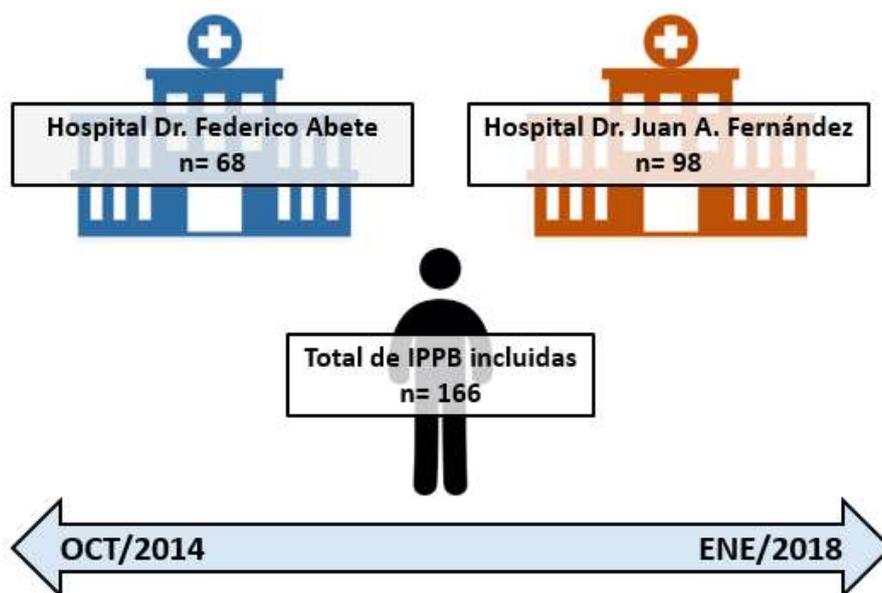


Figura 9. Esquema y cronología de la inclusión de paciente para el análisis final según el hospital de procedencia.

El 63.2% de los casos fueron del sexo masculino al nacer (n=105) y el restante 36.8% (n=61) mujeres al nacer. La mediana de edad global fue de 39 años (R.I.C. 27). **El 54.2% (n=90)** de las IPPB evaluadas tuvieron **relevo microbiológico de SAMRc**. El restante 45.8% (n=76) de los episodios obtuvo rescate distinto a SAMRc (20.5%, n=34) o bien fueron IPPB a cultivo negativo (25.3%, n=42). El 72.3% de las IPPB fueron del tipo supurativas (forúnculos o abscesos). Al clasificar las lesiones de manera más específica se caracterizaron un 48.8% de forúnculos (n=81), 23.5% de abscesos cutáneos (n=39), 21.2% de celulitis infecciosas (n=35), un 3.0% de úlceras infectadas (n=5) y un 3.6% de

otras lesiones (n=6). En la mayoría de los casos (57.2%, n=95) la infección no presentaba una puerta de entrada evidente como pueden ser heridas, infecciones o cicatrices quirúrgicas.

Al considerar los factores de riesgo llamados “clásicos” para infecciones cutáneas por SAMRc se pudieron detectar que un 19.9% (n=33) de la población estudiada padecía algún cuadro contemplado como inmunosupresión; siendo la infección crónica por VIH el más frecuente (90.1%, n= 30). Así mismo, sólo el 1.2% de los individuos asistidos acusó uso de drogas endovenosas (n=2). El 17.1% de los 105 hombres al nacer estudiados (n=18) refirieron mantener relaciones sexuales con otros hombres al nacer de manera estable. El 15.7% del total de pacientes, practicaba algún deporte de contacto (n=26) como fútbol, rugby, boxeo o concurría a algún salón de musculación (donde se comparten elementos como colchonetas, máquinas de levantamiento de pesas o mancuernas). Cabe resaltar que el 33.1% de estas personas cumplían criterios de IPPB a repetición (n=55). Finalmente, un 24.1% de los sujetos estudiados (n=40) tenían diagnóstico de alguna comorbilidad cardio-metabólica (siendo la diabetes no insulino-requiriente la más frecuente, 80% n=32). La media de condiciones vinculadas a IPPB por SAMRc fue de 2.46 por paciente (+/- DS 1.16).

Con respecto a las condiciones de vivienda de la población evaluada, un 6.0% (n=10) vivían en condiciones de hacinamiento (definido como la presencia de un ambiente destinado para dormir que es ocupado por más de 4 personas adultas). 18.7% (n=31) de las personas tenía al momento del estudio, algún conviviente humano con diagnóstico de IPPB en los últimos 3 meses. Sólo el 2.4% de los consultantes sabían que estaban colonizados por SAMRc al momento de la IPPB (n=4).

En suma, ponderando los factores de riesgo “clásicos” para IPPB por SAMRc y los factores habitacionales, un 80.7% (n=134) de los pacientes, presentaban al menos una o más condiciones asociadas a este tipo de eventos (tabla n°4).

Pacientes con diagnóstico de IPPB, n=166

| | |
|---|-------------------|
| IPPB con cultivo positivo para SAMRc, n (%) | 90 (54.2) |
| Sin otro mecanismo de resistencia antimicrobiana | |
| Fenotipo MLSb (inducible o constitutivo) | 83 (50) |
| | 7 (4.2) |
| IPPB con cultivo positivo distinto a SAMRc, n (%) | 34 (20.5) |
| SAMS | 17 (10.2) |
| ECN | 5 (3) |
| <i>Streptococcus pyogenes</i> | 8 (4.8) |
| <i>Streptococcus spp.</i> | 2 (1.2) |
| <i>Escherichia coli</i> | 1 (0.6) |
| <i>Proteus mirabilis</i> | 1 (0.6) |
| IPPB a cultivo negativo | 42 (25.3) |
| Edad en años, mediana (R.I.C.) | 39 (27) |
| Sexo masculino, n (%) | 105 (63.2) |
| IPPB supurativa, n (%) | 120 (72.3) |
| Tipo de IPPB | |
| Forúnculo | 81 (48.8) |
| Absceso cutáneo | 39 (23.5) |
| Celulitis | 35 (21.2) |
| Úlcera infectada | 5 (3) |
| Otros | 6 (3.6) |
| Uso de drogas endovenosas, n (%) | 2 (1.2) |
| Inmunosupresión, n (%) | 33 (19.9) |
| VIH | 30 (18.1) |
| Cáncer sólido en actividad | 2 (1.2) |
| Uso de glucocorticoides | 1 (0.6) |
| Hombre que tiene sexo con hombres, n (%) | 18 (10.8) |
| Comorbilidades cardio-metabólicas, n (%) | 40 (24.1)* |
| Diabetes mellitus no insulino requiriente | 32 (19.3) |
| Hipertensión arterial | 29 (17.5) |
| Dislipidemias | 26 (15.7) |
| Arritmias cardíacas | 6 (3.6) |
| Insuficiencia renal crónica no filiada | 5 (3) |
| Gota | 2 (1.2) |
| Diabetes mellitus insulino requiriente | 2 (1.2) |
| Práctica de deportes de contacto, n (%) | 26 (15.7) |
| Hacinamiento, n (%) | 10 (6) |
| Convivientes con IPPB, n (%) | 31 (18.7) |
| Colonización por SAMRc, n (%) | 4 (2.4) |
| IPPB a repetición, n (%) | 55 (33.1) |
| Puerta de entrada para la IPPB, n (%) | 71 (42.8) |
| Presencia de uno o más factores “clásicos” y/o habitacionales para IPPB por SAMRc, n (%) | 134 (80.7) |
| Convivencia con CF, n (%) | 112 (67.5) |
| Convivencia estrecha con CF, n (%) | 59 (35.5) |

Tabla 4. Características demográficas, clínicas y epidemiológicas basales de los pacientes con diagnóstico de IPPB cuyas historias clínicas fueron consideradas para el análisis. (*) Debe considerarse que un sujeto puede padecer más de una condición cardio-metabólica a la vez. SAMS= *Staphylococcus aureus* meticilino-sensible. ECN= *Staphylococcus coagulasa-negativo*. MLSb= fenotipo de resistencia a macrólidos, lincosamidas y estreptogramina B.

Es remarcable que el **68.1% (n=113) de los pacientes convivían al menos con un CF** (lo que supuso un total de 242 animales). Bajo la definición expuesta previamente, el 35.5% del total optó por una convivencia estrecha con sus mascotas (n=59); esto equivale al 52.6% de las 112 personas que convivían con CF. La mediana de animales por hogar fue de 2 (R.I.C. 2). Del total de mascotas consideradas para el análisis, fue notorio el predominio de caninos domésticos sobre los felinos (72.3% vs. 27.7%). No hubo una tendencia marcada en cuanto a raza específicas, siendo el 80.6% (n=192) animales mestizos. El 26.8% (n=65) de los especímenes se encontraban castrados al momento de la evaluación humana. Así mismo, los otros datos veterinarios subrogantes de “vínculo con el sistema de salud” (tabla n° 5).

CF convivientes de los pacientes con diagnóstico de IPPB, n=242
(datos referidos por sus convivientes)

| | |
|---|-------------------|
| Caninos, n (%) | 175 (72.3) |
| Raza de los caninos, n (%) | |
| Mestizo (<i>Canis familiaris</i>) | 127 (72.6)* |
| Pit Bull Terrier Americano | 10 (5.7)* |
| Poodle toy (Caniche toy) | 7 (4)* |
| Bulldog francés | 6 (3.4)* |
| Jack Rusell Terrier | 6 (3.4)* |
| Golden Retriever | 4 (2.4)* |
| Dachshund | 4 (2.4)* |
| Cocker Spaniel | 3 (1.7)* |
| Schnauzer | 3 (1.7)* |
| Chihuahua | 3 (1.7)* |
| Bull Terrier | 2 (1.1)* |
| Felinos, n (%) | 67 (27.7) |
| Raza de los felinos, n (%) | |
| Mestizo (<i>Felis silvestris catus</i>) | 65 (97)** |
| Persa | 2 (43)** |
| Castración, n (%) | 65 (26.8) |
| Desparasitación en el último año, n (%) | 96 (39.6) |
| Vacunación antirrábica en el último año, n (%) | 106 (43.8) |
| Uso de antimicrobianos en el último trimestre, n (%) | 7 (2.9) |
| Diagnóstico de IPPB en el último trimestre, n (%) | 0 (0) |

Tabla 5. Características sanitarias de los CF convivientes de los pacientes con diagnóstico de IPPB cuyas historias clínicas fueron consideradas para el análisis. (*) Se consideran porcentajes en base al número total de caninos. (**) Se consideran porcentajes en base al número total de felinos.

b) Análisis univariable:

En el análisis univariado (pruebas de χ^2 , exacta de Fisher, U de Mann Whitney o t de Student según el caso), entre los pacientes con IPPB evaluados, aquellos que **convivían con CF presentaban más chances de obtener SAMRc del cultivo de sus lesiones (OR_{crudo} 1.96; [1.1-3.8]; p<0.04; riesgo relativo -RR- 59.3%)**. A su vez, los sujetos que convivían de manera estrecha con los CF presentaban una tendencia estadística a hallar SAMRc en sus IPPB (OR_{crudo} 1.79; [IC_{95%} 0.9-3.4]; p=0.07; RR 63.3%). Posiblemente el efecto de este factor en este punto del análisis pueda verse “diluido” por otros co-factores estadísticos no evidentes.

Debe remarcarse que las IPPB por SAMRc se presentaron en pacientes de menor edad (32.5 años vs. 43 años, p<0.00), en aquellos que NO presentaban puerta de entrada para la lesión estudiada (para “puerta de entrada” OR_{crudo} 0.47; [IC_{95%} 0.3-0.9]; p<0.02; RR 43.7%) y en los que al menos presentaban algún factor “clásico” para el desarrollo de IPPB por SAMRc (OR_{crudo} 2.33; [IC_{95%} 1.1-5.1]; p<0.03; RR 58.2%).

Por último, pero no menos importante, el estado de gravidez de las mascotas, su castración, la desparasitación, la vacunación antirrábica, la raza y la edad de las mismas al momento de la consulta no fueron expresadas ya que en ninguno de los casos mostraron asociación con las IPPB por SAMRc en los humanos (tabla n°6).

| | IPPB con cultivo positivo para SAMRc 54.2% (n=90) | IPPB a cultivo negativo o con cultivo positivo distinto a SAMRc 45.8% (n=76) | OR <i>crudo</i> | IC _{95%} | p valor |
|--|--|---|-----------------|-------------------|-------------------|
| Edad en años, mediana (R.I.C.) | 32.5 (23) | 43 (30) | N/A | N/A | <0.001* |
| Sexo masculino, n (%) | 61 (61.1) | 44 (67.8) | 1.3 | 0.7-2.5 | 0.4 |
| IPPB supurativa, n (%) | 77 (85.6) | 43 (59.7) | 3.9 | 1.9-8.5 | <0.000* |
| Uso de drogas endovenosas, n (%) | 2 (2.2) | 0 | N/A | N/A | N/A |
| Inmunosupresión, n (5) | 17 (22.2) | 16 (18.9) | 0.8 | 0.4-1.7 | 0.6 |
| Hombre que tiene sexo con hombres, n (%) | 12 (13.2) | 5 (6.9) | 2.1 | 0.7-6.1 | 0.2 |
| Comorbilidades cardio-metabólicas, n (%) | 18 (20) | 22 (30.6) | 0.6 | 0.3-1.2 | 0.1 |
| Práctica de deportes de contacto, n (%) | 18 (20) | 8 (11.1) | 2.0 | 0.8-4.9 | 0.1 |
| Hacinamiento, n (%) | 7 (7.8) | 3 (4.2) | 1.9 | 0.5-7.8 | 0.3 |
| Convivientes con IPPB, n (%) | 22 (24.4) | 9 (12.5) | 2.3 | 1.0-5.3 | 0.055* |
| Colonización por SAMRc, n (%) | 4 (4.4) | 0 | N/A | N/A | N/A |
| IPPB a repetición, n (%) | 38 (42.2) | 17 (23.6) | 2.4 | 1.2-4.7 | 0.02* |
| Puerta de entrada para la IPPB, n (%) | 31 (34.4) | 40 (55.6) | 0.4 | 0.2-0.8 | <0.007* |
| Convivencia con CF, n (%) | 67 (77.4) | 45 (62.5) | 2.0 | 1.1-3.8 | <0.04* |
| Convivencia estrecha con CF, n (%) | 38 (42.2) | 21 (29.2) | 1.7 | 0.9-3.4 | 0.08* |
| Presencia de uno o más factores "clásicos" y/o habitacionales para IPPB por SAMRc, n (%) | 78 (86.7) | 56 (77.8) | 2.3 | 1.1-5.1 | <0.03* |
| N° de CF en el hogar, mediana (R.I.C.) | 2 (2) | 2 (2) | N/A | N/A | 0.9 |

Tabla 6. Características demográficas, clínicas y epidemiológicas de casos y controles. Análisis univariable. Encuesta clínico-epidemiológica y ficha de recolección de datos realizada a los sujetos enrolados. Se remarcan aquellos factores asociados al relevamiento microbiológico de SAMRc en las lesiones. (*) Factores que se consideraran para el modelo multivariable.

c) Análisis multivariable:

Como se explicó previamente, se utilizó el modelo de regresión logística para describir nuestro resultado (presentar un episodio de IPPB con relevo microbiológico de SAMRc). Para tal fin, se abordaron aquellas variables que en el análisis univariable evidenciaron una asociación estadísticamente significativa (“edad”, “IPPB a repetición”, “presentar puerta de entrada para la IPPB”, “tener al menos un factor de asociación clásico o epidemiológico con IPPB por SAMRc” y la “convivencia con CF”). Se destaca que “convivir con otros humanos con IPPB” no fue considerado en este segundo análisis ya que evidenció una tendencia estadística que no cumple con las premisas enumeradas para la inclusión del factor en el modelo univariable ($p=0.055$). Así mismo, se consideró la variable “convivencia estrecha con CF”, aunque no se haya asociado a las IPPB por SAMRc en la prueba de χ^2 ; por ser este uno de los objetivos primarios de nuestro estudio. Vale aclarar que el factor “IPPB supurativa” no fue tenido en cuenta en este modelo debido a un sesgo de “observación” implícito que existe en la naturaleza de esta variable (ya que las lesiones de IPPB supurativas tienen una chance naturalmente mayor de presentar cultivos positivos independientemente del microorganismo aislado). En cada paso de modelo, se fueron descartando aquellas variables que no arrojaban significancia estadística.

Para evaluar la validez del modelo planteado para la regresión logística binominal se utilizó la prueba de bondad de ajuste de *Hosmer-Lemeshow* considerando las variables antemencionadas como el número total de “grados de libertad”. Esta prueba describe la utilidad de nuestro modelo al repetirlo con una sub-población de sujetos de nuestro universo mediante la demostración de ausencia de diferencias significativas entre los resultados extraídos de nuestra población global así como de este sub-conjunto (es decir, un valor de $p \geq 0.05$). Otra de los estadísticos utilizados para evaluar *a-priori* el número final de predictores que arrojará nuestro modelo fue la razón de verosimilitud del χ^2 (LR χ^2). Estos “predictores” finales (es decir, aquellos que llegarán al último paso del modelo multivariable) son expresados como grados de libertad. Esta razón de verosimilitud se calculó como menos - 2 veces la diferencia entre la probabilidad de que suceda nuestro evento (IPPB por SAMRc) entre los pasos inicial y final.

| | OR <i>ajustado</i> | IC _{95%} | p valor |
|--|--------------------|-------------------|---------|
| PASO 1 | | | |
| Edad en años, mediana (R.I.C.) | 0.96 | 0.94-0.98 | <0.001* |
| Puerta de entrada para la IPPB, n (%) | 0.45 | 0.23-0.90 | <0.024* |
| Convivencia con CF, n (%) | 1.45 | 0.63-3.33 | 0.39 |
| Convivencia estrecha con CF, n (5) | 2.10 | 0.91-4.80 | 0.08* |
| Presencia de uno o más factores “clásicos” y/o habitacionales para IPPB por SAMRc, n (%) | 1.98 | 0.80-4.85 | 0.13* |
| IPPB a repetición, n (%) | 2.55 | 1.20-5.50 | 0.018* |

| | OR <i>ajustado</i> | IC _{95%} | p valor |
|--|--------------------|-------------------|---------|
| PASO 2 | | | |
| Edad en años, mediana (R.I.C.) | 0.96 | 0.94-0.98 | <0.001* |
| Puerta de entrada para la IPPB, n (%) | 0.46 | 0.23-0.91 | <0.025* |
| Convivencia estrecha con CF, n (5) | 2.50 | 1.19-5.20 | 0.02* |
| Presencia de uno o más factores “clásicos” y/o habitacionales para IPPB por SAMRc, n (%) | 2.10 | 0.85-5.03 | 0.11 |
| IPPB a repetición, n (%) | 2.56 | 1.20-5.52 | 0.018* |

| | OR <i>ajustado</i> | IC _{95%} | p valor |
|---------------------------------------|--------------------|-------------------|----------|
| PASO 3 (modelo final) | | | |
| Edad en años, mediana (R.I.C.) | 0.96 | 0.94-0.98 | <0.000** |
| Puerta de entrada para la IPPB, n (%) | 0.47 | 0.24-0.92 | 0.03** |
| Convivencia estrecha con CF, n (5) | 2.32 | 1.13-4.80 | 0.02** |
| IPPB a repetición, n (%) | 2.91 | 1.40-6.15 | 0.005** |

Tablas 7, 8 y 9. Modelo multivariable desagregado por pasos. Regresión logística, n= 166, LR χ^2 (4)=31.1, Hosmer-Lemeshow (8) p=0.89. (*) La variable se excluye para el siguiente paso del análisis. (**) La variable es considerada en el modelo final como factor asociado al aislamiento microbiológico de SAMRc en las IPPB.

A la luz de los resultados del análisis de regresión logística se evidenció que el hecho de convivir estrechamente con CF mostró una tendencia en el aumento de la chance de aislar SAMRc en las IPPB (1.32 veces más que aquellos que no convivían con CF o bien, que convivían pero de manera NO estrecha). Es interesante remarcar que a diferencia del análisis univariable, en este punto, la variable “convivencia con CF”

perdió rápidamente la significancia estadística al ajustar por el resto de los factores (ver tabla 5). Este resultado responde al fenómeno estadístico de co-linealidad en el cual una variable de mayor especificidad (“convivencia estrecha con CF”) explica a otra incluida implícitamente en la anterior (es decir, que para que exista una convivencia estrecha con los CF necesariamente tiene que suceder una “convivencia con CF”).

Al ajustar por las otras variables, los pacientes que presentaban uno o más factores “clásicos” y/o habitacionales para IPPB por SAMRc no tenían mayores chances de IPPB por SAMRc ($OR_{ajustado}$ 2.10 [0.85-5.03] $p=0.11$). A su vez, por cada año que aumenta la edad (desde una edad de 32.5 años como punto de corte, según lo establecido en la prueba de χ^2) disminuye un 4% la chance de IPPB por SAMRc ($OR_{ajustado}$ 0.96 [0.94-0.98] $p<0.000$).

Finalmente, presentar “IPPB a repetición” ($OR_{ajustado}$ 2.91 [1.40-6.15] $p<0.005$) y “puerta de entrada para la IPPB” ($OR_{ajustado}$ 0.47 [0.24-0.92] $p<0.03$) fueron las otras dos variables que explicaban el “outcome” estudiado. En el caso del último mencionado, debería considerarse a la “ausencia de puerta de entrada para la IPPB” como factor de asociación con IPPB por SAMRc (ya que la asociación de la variable original fue negativa) (tablas n° 7, 8 y 9).

d) Árbol de decisión en regresión:

Tomando las variables evaluadas en el último paso de nuestro modelo multivariable, se desarrolla este árbol de decisión. El mismo nos da un conjunto de reglas a partir de las cuales se pueden tomar decisiones algorítmicas (es decir desde “nodos” dicotómicos ante la presencia o ausencia de algún factor). En nuestro caso, el árbol tomó un subconjunto poblacional de 123 sujetos, en el cual el 55% presentó la condición evaluada (relevo microbiológico de SAMRc en la lesión de IPPB) que se comportó como la raíz del mismo. Por una cuestión de practicidad, la variable “edad” se categorizó en “< o > de 32.5 años” que fue la mediana de edad para el grupo que desarrolló SAMRc en el análisis univariable. Los nodos o bifurcaciones que el árbol utiliza están basados en el peso estadístico que cada variable tuvo en el modelo final de regresión logística. Así “la presentación de IPPB a repetición” aparece como el nodo de la rama principal. La edad se utilizó como nodo de la rama secundaria entre aquellos que no presentaban cuadros infecciosos recurrentes. La convivencia estrecha con CF fue el nodo terciario para aquellos mayores de 32.5 años y la presencia de puerta de entrada para aquellos menores a 32.5 años.

Este análisis nos brinda 5 posibilidades u “hojas” terminales. Las mismas pueden ser entendidas (de izquierda a derecha) (figura n° 9):

1. **NO** tener IPPB a repetición + ser **mayor** a 32.5 años + **NO** convivir estrechamente con CF = **79%** de probabilidades de **NO desarrollar SAMRc** en el cultivo de la IPPB.
2. **NO** tener IPPB a repetición + ser **mayor** a 32.5 años + **convivir estrechamente** con CF = **63%** de probabilidades de **desarrollar SAMRc** en el cultivo de la IPPB.
3. **NO** tener IPPB a repetición + ser **menor** a 32.5 años + **NO** presentar puerta de entrada para la IPPB = **71%** de probabilidades de **desarrollar SAMRc** en el cultivo de la IPPB.
4. **NO** tener IPPB a repetición + ser **menor** a 32.5 años + **presentar puerta de entrada** para la IPPB = **63%** de probabilidades de **NO** desarrollar SAMRc en el cultivo de la IPPB.
5. Tener **IPPB a repetición** = **78%** de probabilidades de **desarrollar SAMRc** en el cultivo de la IPPB.

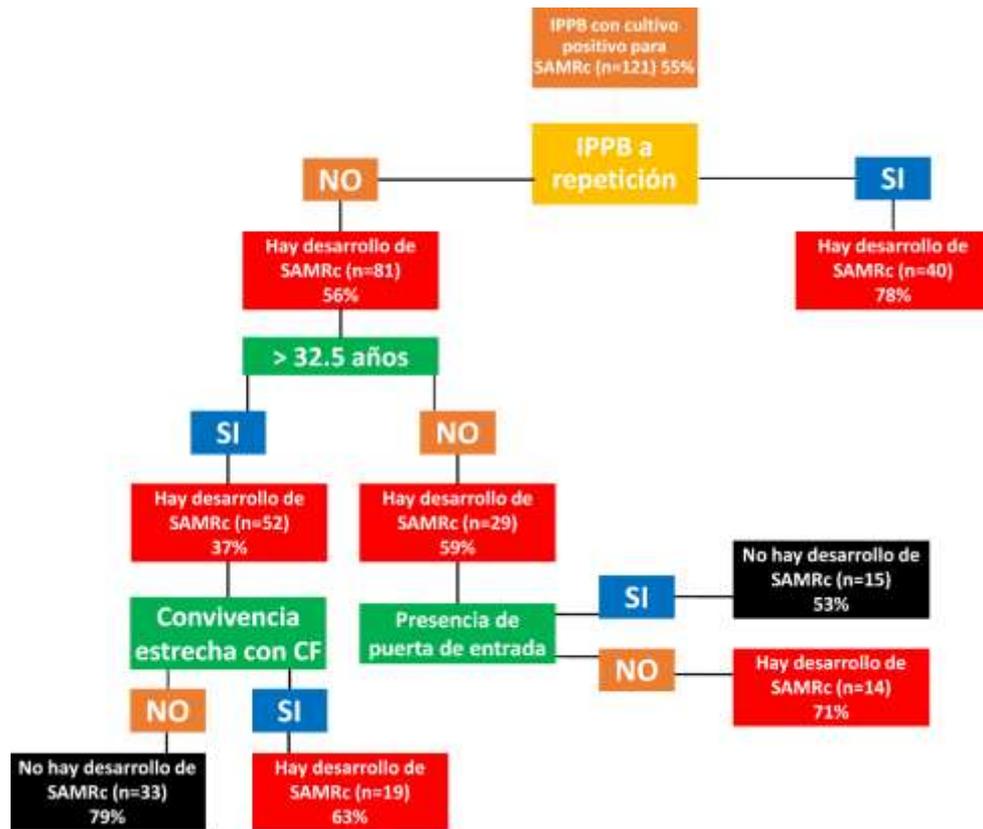


Figura 9. Árbol de decisión. Se consideraron aquellas variables que fueron significativas en el modelo final de regresión logística. Entre paréntesis se informan los tamaños del subconjunto de la muestra evaluada que cumplió con la sumatoria de condiciones que definen a cada nodo y hoja del árbol. Es decir, la cantidad de casos que pertenecen a cada categoría y que fueron agrupados en cada nodo.

La precisión diagnóstica del algoritmo completo (es decir para predecir la presencia y la ausencia de SAMRc en cada caso) fue del 49% [34%-64%]. La sensibilidad demostrada por el mismo fue del 22.7% (valor predictivo negativo del 50%) y la especificidad fue del 74% (valor predictivo positivo del 48%). Para el cálculo de estos parámetros se utilizaron los 45 casos no incluidos en el desarrollo del árbol, para luego ser procesados a través del mismo.

En resumen, aunque el árbol diseñado tiene una capacidad mayor de detectar casos de IPPB con desarrollo de SAMRc en la lesión que aquellos sin desarrollo de SAMRc, este no pudo generar un modelo que al reproducirse en otra subpoblación arroje datos equiparables (p de Mc. Nemar < 0.04). No obstante, no es un dato menor el hecho de que todas las hojas que detectaron IPPB por SAMRc (2, 3 y 5) y aquellas que las descartaron (1 y 4); lo hicieran con probabilidades cercanas al 70% en la mayoría de los casos.

8. Discusión

a) Prevalencia de SAMRc en las IPPB evaluadas y su asociación de la convivencia con CF:

SAMRc fue el patógeno más comúnmente encontrado en los cultivos de piel y partes blandas de los pacientes estudiados según nuestros resultados (54.2% del total de las muestras) y los de múltiples estudios ya comentados ^{200,201,202,203}. Estos resultados fueron similares, ya sea considerando consultas netamente ambulatorias, pacientes internados (con infecciones de origen comunitario) o cohortes mixtas (de individuos ambulatorios e internados) ^{25,204,205,206}. Esta tasa reportada es aproximadamente dos veces superior a las encontradas en otras regiones de Europa, del sudeste de Asia, Japón e India ^{207,208,209}. Si bien estos hallazgos no resultan un dato novedoso, actúan como un “marco” epidemiológico reproducible en el cual hemos podido hallar la asociación estadística entre la convivencia estrecha con CF y la presencia de SAMRc en las lesiones de las IPPB estudiadas. Dicho en otras palabras, nuestra población de estudio no tenía características “especiales”; y esto es fundamental, ya que esperamos que el vínculo estadístico encontrado entre las IPPB por SAMRc y la convivencia estrecha con CF se repita en otros grupos de pacientes con rasgos basales similares.

Un dato que resulta llamativo, es el hecho de que sólo una cuarta parte de los cultivos fueron negativos. Este hallazgo contrasta con una revisión sistemática de 2010 que determinó una sensibilidad global de los cultivos de piel y partes blandas de los miembros inferiores es cercana al 50% (considerando distintos procedimientos de toma de muestras, incluida la punción aspiración con aguja fina), tras incluir un total de 615 sujetos evaluados durante el desarrollo de 8 estudios.²¹⁰ Posiblemente nuestros datos que, de manera evidente, reflejan una tasa superior de cultivos positivos, de estén bajo el efecto de algún sesgo que será comentado más adelante (en este apartado en el *punto e*).

La tasa global de individuos que convivían con CF (67.5%) fue similar a la reportada por encuestas abiertas para nuestra región.¹⁸⁶ En este aspecto, la tasa de personas que acusaban compartir las mismas áreas del hogar con sus CF corresponde a la reportada en otras encuestas de campo.^{189, 211, 212, 213} En concordancia con nuestros análisis, una encuesta integral de múltiples parámetros de convivencia doméstica entre perros y

humanos llevada a cabo en 2012, detectó que al rededor del 40% de los propietarios (n=279) acusaban permitir a sus mascotas permanecer en los distintos espacios techados del domicilio (como la habitación, el comedor o el baño), dando cuenta esto de una notable convivencia estrecha con sus mascotas.²¹⁴ Ciertamente la tasa de convivencia con los CF fue superior en el grupo de los sujetos que presentaron una IPPB por SAMRc (77.4%). En contraste, el grupo control, sí presentó una tasa de convivencia con CF parecida a la previamente reportada para nuestro país (cerca al 60%).¹⁸⁶ Aunque esta última información no es contrastable con otras experiencias, en línea con nuestra hipótesis inicial y nuestros resultados, aquellos que tuvieron cultivos positivos para SAMRc en las lesiones, tenían tasas mayores de convivencia con mascotas.

b) Asociación de los factores de riesgo “clásicos” y factores habitacionales con las IPPB por SAMRc:

En nuestro estudio, se abordaron los factores de riesgo comúnmente llamados “clásicos” para las IPPB causadas por SAMRc frente a las IPPB por otros agentes (o aquellas a cultivo negativo) en pacientes ambulatorios. Así fue como una edad menor a 32.5 años (otros autores proponen otros puntos de corte etario), la ausencia de puerta de entrada para la infección, que la infección sea supurativa y que el paciente presente IPPB a repetición fueron los factores asociados a este evento en nuestra población de estudio. Esto mismo coincidió con el hecho de que la variable “presentar algún factor clásico o habitacional” se comporte de manera co-lineal y significativa con algunos de los términos mencionados. Esta información, es concordante con otros trabajos provenientes de E.E.U.U, Canadá y Asia en los cuales las lesiones purulentas (como abscesos cutáneos o forúnculos) así como el uso previo de antibióticos se asociaron con el hallazgo de SAMR ^{40,215,216,217,218}. En esta línea de pensamiento, nuestros resultados no encontraron que la inmunosupresión, el sexo al nacer, el sexo entre hombres, el uso de drogas endovenosas, los antecedentes cardio-metabólicos y el hacinamiento funcionen como factores de riesgo. Esto contrapone hallazgos de estudios de norteamericanos y del oriente medio que en distinta medida encontraron como estos factores si tienen un peso estadístico en el desarrollo de SAMRc en sus lesiones de IPPB. ^{219,220,221}

En el modelo multivariable, la edad, la ausencia de puerta de entrada y presentar IPPB a repetición persistieron como factores de riesgo “clásicos” e independientes en los sujetos de estudio. Esta información es contrapuesta por la brindada por otros trabajos que no encontraron a estos factores como predictores independientes de la presencia de SAMRc en las IPPB²²². Aún más, en nuestro caso, estas variables, junto a la “convivencia estrecha con CF” plantean el basamento de futuras aproximaciones estadísticas que mejoren el rendimiento de los tratamientos empíricos utilizados (modelos predictivos); que en el caso de nuestro estudio, no ha podido realizarse con parámetros de sensibilidad, especificidad y valor predictivos robustos. Esto último, puede tener respuesta en dos hechos:

- a. al ser este un trabajo retrospectivo y sin cálculo de tamaño muestral (que otorgue una potencia estadística determinada a los resultados hallados) posiblemente el modelo predictivo de IPPB por SAMRc necesite un universo de pacientes mayor para poder evaluarse, o;
- b. las variables de asociación independientes no tienen la capacidad en su conjunto de predecir este evento.

c) Plausibilidad biológica de la convivencia entre humanos con CF como factor de asociación con las IPPB por SAMRc:

La introducción de la presente tesis expone la posibilidad biológicamente factible de que la convivencia con ciertos animales de compañía actúe como un factor “perpetuador” de colonización domiciliar de SAMRc. Esta hipótesis, como se expuso, se sustenta en el hecho que las estrategias de tratamiento y/o descolonización familiar no incluyen a las mascotas. Por tal motivo, las mismas funcionan como fómites que no son “sanitizados” (en sentido estricto, en contraste con las superficies inanimadas del hogar).²²³

A la luz de nuestros propios datos, la convivencia estrecha con los CF accionó como un factor independiente para obtener SAMRc en el cultivo de las IPPB ($OR_{ajustado} 2.32 [1.1-4.8] p<0.02$). No existiendo a la fecha algún estudio similar en el que esta variable se pondere dentro de un análisis multivariable para predecir infecciones por SAMRc (es decir, incluyendo factores de riesgo conocidos); consideramos fundamental replicar esta experiencia en escenarios epidemiológicos distintos al nuestro, en donde esperamos que el comportamiento de esta variable sea similar.

De manera indirecta, existen investigaciones, que de forma poco clara, insinúan la no asociación entre la colonización humana (trabajadores de tiendas de mascotas) y canina por *Staphylococcus* coagulasa positivos (tanto SAU como SPI)²²⁴. Si bien en un primer vistazo nuestra idea confronta con estos resultados, es importante comprender de manera cabal que el trabajo citado plantea un escenario diametralmente distinto al nuestro; en el cual “compartir las mismas superficies del hogar la mayor parte del día” fue el factor de asociación hallado. En la investigación citada, la mayoría de los sujetos de análisis afirmaban “desinfectar las superficies con las cuales los animales tomaban contacto”. Por el contrario, otra investigación estadounidense de 2011 intentó detectar SAMRc en mascotas que viven en hogares donde hay humanos con IPPB por SAMRc; y demostró cierta tendencia a una colonización mayor de estos animales en comparación a aquellos que convivían con humanos sin enfermedad.²²⁵ De este modo, las mascotas que convivían con humanos sanos no presentaron colonización por SAMRc, a diferencia de los primeros en los que en el 8.2% de los casos (de un total de 49 especímenes) que estaban colonizados por este microorganismo.

Por todo lo expresado desde un marco hipotético y desde los antecedentes bibliográficos concernientes (algunos referentes a los aspectos clínicos y otros a los genéticos²²⁶); consideramos que nuestros resultados profundizan y aportan una arista no explorada (abordada desde la perspectiva de la patología humana) de la transmisión bidireccional de SAMRc entre el hombre y los CF.

d) Características sanitarias de los CF convivientes de los pacientes con IPPB:

La mediana de CF que convivía con los pacientes evaluados fue de 2 mascotas (R.I.C. 2). Estos datos son consecuentes a los arrojados por una encuesta llevada a cabo en el 2013 en Brasil, en la cual aproximadamente un 70% de los entrevistados (de un total de 13555 hogares) tenían algún CF. La mediana de perros y gatos que vivían en esos hogares, al igual que en nuestro caso, era de 2. A diferencia de nuestra población de estudio, los sujetos evaluados en esta experiencia sólo convivían con felinos en el 10% de los casos. Con respecto a la raza, nuestros pacientes referían convivir predominantemente con animales mestizos (72.3% de los perros y 97% de los gatos). Esto contrapone a encuestas realizadas a nivel nacional en que la tenencia de CF de alguna raza específica era mayor al 66%; siendo los perros de raza *Golden Retriever*, *Cocker Spaniel*, *Ovejero Alemán* y *Poodle toy* los más elegidos por los argentinos y la raza *Siamés* entre los felinos).²²⁷ Creemos que parte de la explicación que este hallazgo merece, radica en que las instituciones participantes fueron hospitales públicos que asisten pacientes de diversos sectores socio-económicos en los cuales no suele considerarse la compra de un animal de raza; sino la adopción de animales mestizos callejeros (datos que esta misma encuesta encontró al relevar determinadas zonas del interior del país, donde la tasa de adopción de animales callejeros era mayor al 65%).

Un trabajo neozelandés de 2019 revela que un 70.2% de 1572 propietarios de mascotas (principalmente CF) encuestados han llevado a sus mascotas a la consulta veterinaria al menos más de una vez en el último año (teniendo como principal motivo la vacunación).²²⁸ Entendiendo que el escenario planteado fue un país de altos ingresos, es lógico comprender porque nuestros resultados, en este punto, difieren sustancialmente. En nuestro caso, tomando a la vacunación antirrábica como el motivo más común de visita al veterinario en el último año, menos del 45% de los pacientes acusaba haberlo cumplido.

En esta línea de evaluación del contacto de los CF con el ámbito sanitario, sólo un 39.6% de nuestros pacientes refirió haber desparasitado alguna vez a su mascota en el último año. Esto, sorpresivamente, va en consonancia con tasas de desparasitación anual de países desarrollados, que son menores incluso a la que nosotros reportamos. Una encuesta española publicada en 2020 determinó que el 95% de los perros y el 39% de los gatos

domésticos (de un total de 1001 animales evaluados) fueron desparasitadas con menos frecuencia de lo recomendado para su edad y raza.²²⁹ Así mismo, se detectó que el factor más importante que influyó en la frecuencia de las desparasitaciones fue la frecuencia de las visitas al veterinario. Otro trabajo alemán del 2019 tasas variables de desparasitación (como subrogante de contacto con el sistema de salud veterinario) en perros (62%) y gatos domésticos de zonas residenciales (47%).²³⁰

En nuestro país solo el 14% de los perros hogareños están castrados según datos de la misma encuesta mencionada anteriormente (del año 2011, y no contándose con datos actualizados).²²⁷ En el caso de los felinos, el porcentaje es mayor (46%). Nuestros resultados reflejan en cierto punto estos hallazgos al ponderar la tasa de castración de caninos, que fue levemente superior a la reportada (26.1%) y de los felinos que fue marcadamente inferior (27.5%).

Tomando estos parámetros de contacto animal con el sistema veterinario, las tasas de contacto de salud veterinaria fueron relativamente bajas (según el factor que se analice) pero que van en consonancia con las pautas de tenencia animal en países de otras regiones (inclusive en países desarrollados). Esto puede dar cuenta, de manera indirecta, que la población de CF que convivía con nuestros pacientes no difiere en este sentido, con las poblaciones de animales convivientes que provienen de otros entornos epidemiológicos.

e) Metodología estadística aplicada al modelo de IPPB por SAMRc:

A la fecha no existen modelos predictivos que incluyan la variable “convivencia con CF” para detectar pacientes con IPPB por SAMRc frente aquellos que tienen IPPB por otra entidad. Muchas de las alternativas planteadas parten de enfoques clínicos, y son reproducidas desde otros modelos de infección por SAMRc (como lo son las neumonías, las bacteriemias primarias y las infecciones de sitio quirúrgico)^{231,232}. No obstante, hasta la actualidad no existen aproximaciones predictivas (incluso aquellas que integran datos epidemiológicos y bioquímicos en el mismo análisis) que sean lo suficientemente válidas para reproducirse globalmente. Eso último radica, en que la cara epidemiológica de las infecciones por esta bacteria varía ampliamente entre las distintas regiones del mapa. En este aspecto, es notable el número de trabajos publicados que utilizan un enfoque puramente clínico, con la intención de aplicarlo en infecciones invasivas o severas por SAMR (fundamentalmente en el marco de la medicina intrahospitalaria). Estas son experiencias en las que se intentó hallar una pauta basada en factores de riesgo sobre el que construir un modelo predictivo (habitualmente una escala de puntuación de propensión). Estos métodos clínicos predictivos son herramientas que usan 3 o más variables obtenidas de los reportes clínicos, examen físico o pruebas diagnósticas sencillas para determinar la probabilidad de un evento (en este caso, infección por SAMRc) o sugerir una pauta diagnóstica o terapéutica inicial para un determinado paciente^{233,234}. Sin embargo, actualmente, no ha sido posible todavía encontrar un modelo o estrategia plenamente eficaz para detectar SAMRc en IPPB; especialmente en lo que se refiere a las infecciones ambulatorias. Aún más, la mayoría de los autores desarrollaron modelos tras estudiar subpoblaciones demasiado concretas, lo que limita su uso a nivel global (ej.: diabéticos, onco-hematológicos, pediátricos, post-quirúrgicos); ya sea para aproximar o descartar una potencial infección por SAMRc²³⁵. Algunos estudios poseen un tamaño muestral pequeño mientras que en otros el modelo predictivo no es validado posteriormente en una población distinta a la que genera la predicción. Esto puede conllevar a una sensibilidad cuestionable del modelo, y en definitiva a una tasa elevada de falsos negativos cuando se intenta transpolar la información obtenida en otro escenario epidemiológico. Así, el impacto que conlleva el falso negativo, en cuanto a un tratamiento empírico inicial equivocado en una IPPB por

SAMRc puede ir desde una infección recurrente, a una infección hematógena de origen de piel y partes blandas hasta un brote por este agente en poblaciones agrupadas (como familias, hogares de la tercera edad, orfanatos, centros penitenciarios, etc.).

En general, en la mayoría de los estudios publicados realizan un análisis univariable y posteriormente un multivariable con aquellas variables (factores de asociación o de riesgo) significativas y clínicamente plausibles. Así, algunos trabajos orientados a predecir la presencia de SAMRc en infecciones post-operatorias o en pacientes críticos, realizan una regresión logística condicional multivariable para datos apareados para identificar los factores de riesgo independientes asociados con presentar SAMR. ^{236,237}

A través del análisis multivariable generan un modelo cuya capacidad predictiva es evaluada con el área bajo la curva (es decir la ponderación de sensibilidad y especificidad de la modelo comparada con el estándar, que sería el resultado del cultivo). Al igual que en nuestro caso, la mayoría de los trabajos calibran el modelo (lo que no es lo mismo que exportar los datos a otras poblaciones) utilizando la bondad de ajuste de *Hosmer-Lemeshow*. Una vez generado el modelo predictivo, para facilitar su aplicabilidad, se convierte el mismo en un sistema de puntuación de riesgo para identificar pacientes con alto riesgo para presentar SAMRc al inicio de la infección (la cual será distinta según el estudio citado, pero habitualmente utilizan datos provenientes del $OR_{ajustado}$ o del coeficiente β de las variables dentro de la ecuación de regresión logística). Finalmente, para conseguir una mayor calidad metodológica, se somete el modelo predictivo generado a una validación, comprobando su precisión en una población distinta de la que se usó para generar el modelo (lo que sería una situación ideal y de máxima robustez metodológica). ^{65,238}

A pesar de que este esquema descripto (1. Análisis univariable, 2. Análisis multivariable, 3. Generación del modelo predictivo, 4. Validación en otra población de estudio) es el más utilizado a la hora de crear los modelos predictivos, no es el único. Si bien no son técnicas estadísticas ampliamente exploradas en el campo de la medicina, otros autores (al igual que en nuestro caso) han utilizado métodos alternativos como el análisis de "árbol de regresión"²³⁹; como se mencionó en el *capítulo 6 sección e*. El mismo, permite hacer un "re-muestro" dentro de la misma población de estudio original, utilizando una selección aleatoria. De esta manera, si nuestro modelo es reproducible, debería arrojar predicciones similares en esta "nueva sub-población". Si bien parece ser una estrategia

válida para subsanar el inconveniente de la re-validación de los hallazgos; cabe aclarar que, es de utilidad ante investigaciones inéditas, brindando una información más completa (como nuestro estudio, que incluye variables epidemiológicas que no han sido valoradas anteriormente). Así mismo, esta técnica no reemplaza en lo absoluto a la validación de los resultados en el contexto de la reproducción total del estudio en otro contexto epidemiológico (mediante la reiteración de la prueba del modelo de propensión).

f) Limitaciones:

- a) El propio diseño de este trabajo constituye su principal limitación ya que se trató de un estudio retrospectivo; y la selección previa de los factores de riesgo a volcar en las historias clínicas se fundamentó en la literatura existente y en el hecho de sean sencillos de obtener durante la consulta. Esto significó no contar con un tamaño muestral determinado de antemano que posibilite obtener resultados potentes (desde el punto de vista estadístico). Esto podría suponer cierto perjuicio en torno a la validez de nuestros hallazgos. No obstante, las pruebas de calibración y bondad de ajuste (*test de Hosmer-Lemeshow*) afirmaron la reproductibilidad de nuestro modelo de regresión logística en la población estudiada.

- b) El hecho de que el grupo control (que incluyó cultivos negativos) pudiera haber incluido casos con SAMRc no detectados (ya sea por uso de antibióticos previos, problemas en la metodología de muestreo, inconvenientes en la manipulación de las muestras dentro del laboratorio, etc.) pudo haber tenido repercusiones en la calidad de los resultados. No obstante, la elección de un grupo control con estas características se basó en la mayoría de los estudios de prevalencia publicados a la fecha; en los cuales el conjunto de comparación fueron las “IPPB no producidas por SAMRc”. En sí mismo esto constituye una limitante de todas estas experiencias, pero los autores concuerdan en el hecho de que, debido al rédito relativamente bajo que tiene el cultivo de la punción aspiración de la piel y las partes blandas, no incluir las infecciones a cultivo negativo, sobredimensionaría las tasas de cuadros causados por SAMRc.^{6,193,240}

- c) Los pacientes consultantes fueron asistidos en áreas especializadas de los hospitales participantes (infectología y/o dermatología, según el caso); pudiendo ser esto un sesgo de selección. Habitualmente los sujetos con diagnóstico de IPPB son inicialmente tratados en las guardias generales, en base a esquemas de tratamiento antibiótico empírico (como cefalosporinas o sulfamidas orales), y muchas veces obviando pasos críticos del tratamiento como el drenaje de las lesiones supurativas. Así, los cuadros “no respondedores” al manejo inicial suelen

requerir a una segunda instancia de atención que incluye los servicios especializados del nosocomio. En este escenario, la toma de cultivo de la lesión se hace imperiosa. Dicho esto, resulta lógico entender que los casos evaluados en mayor o menor medida, pudieron ser casos que recibieron tratamiento inicial insuficiente pero con mayor inóculo bacteriano (influyendo así, la tasa de cultivos positivos).

- d) No se detectó ningún aislamiento de SPI en los pacientes que convivían con CF; lo cual va en detrimento de las teorías propuestas de “una ruta zoonótica bilateral” entre el humano y los CF (entre SAU y SPI). Esto puede tener una explicación teórica basada en que SPI es un patógeno sumamente infrecuente (aunque existente) causante de IPPB humanas.²⁴¹ Otra posible respuesta es que pudo haber dificultades técnicas laboratoriales para su detección y diferenciación de esta especie con SAU (fundamentalmente en el centro que no uso tipificación por técnicas de proteómica). Finalmente, la existencia de factores externos (tanto humanos como veterinarios) pudo influir en esta situación y en el hecho de que las tasas de colonización humana y por ende, de infección por SPI no sean directamente proporcionales a las tasas de portación animal de SAU.²⁴²
- e) En nuestro estudio no se realizó el muestreo microbiológico de los animales convivientes de los sujetos implicados en el análisis. Esto último pudo haber dado mayor peso a los hallazgos. Sin embargo, no contábamos con protocolos estandarizados, ni de recursos de laboratorio para la realización de estas pruebas, aunque este trabajo resalta la necesidad de contar con directrices para el muestreo y estudio animal.
- f) Los parámetros concernientes a la epidemiología de los CF y su contacto con el sistema de salud veterinario fueron relevados en base a la anamnesis de sus convivientes humanos. La calidad de la información en este punto, pudo verse sesgada al no contar con un grupo de médicos veterinarios que evalúe a las mascotas para poder tener, de ese modo, datos más fidedignos.

- g) El modelo de decisión en regresión (o árbol de decisión) presentó una sensibilidad (o capacidad para “descartar IPPB con relevo microbiológico por SAMRc”) sustancialmente menor que su capacidad para predecir dicha condición. Si bien, esto último no va en perjuicio de la calidad de los datos encontrados, pone de manifiesto la incapacidad existente para generar un modelo predictivo netamente clínico (aunque se haya ampliado el espectro de variables a considerar como lo son las variable zoonótico-veterinarias).
- h) Por último, pero no menos importante, si bien este fue un estudio que incluyó dos centros emplazados en zonas socio-económicas diametralmente diferentes (un centro de la Ciudad Autónoma de Buenos Aires, y otro del segundo cordón del conurbano bonaerense); sus resultados aún no fueron confrontados a una revalidación externa para ampliar el panorama estadístico en el cual nuestro modelo deberá mostrar, al menos, el mismo rendimiento pronóstico (o como se propone en el *punto a* del presente apartado, mejorarlo al aumentar el universo muestral).

9. Conclusiones

- a) Se identificó una relación estadísticamente significativa entre la obtención de SAMRc en las muestras clínicas de los pacientes que consultaron por IPPB y la convivencia con CF.
- b) Al ajustar por otras variables de asociación, y debido a un fenómeno de colinealidad, la convivencia estrecha entre humanos y CF fue un factor de riesgo independiente para el evento de estudio.
- c) Así mismo, la edad, la recurrencia de las IPPB y no presentar puerta de entrada (herida o lesión previa) fueron otros factores de asociación independientes.
- d) Las variables encontradas permitieron diseñar un árbol de decisión que las pondera; presentando una capacidad de predicción baja de IPPB por SAMRc en humanos que consultan desde el entorno comunitario con una especificidad cercana al 74% y una sensibilidad aproximada al 23%.
- e) Las mascotas elegidas para la convivencia fueron mayormente caninos mestizos. Una tercera parte de los CF se encontraban castrados al momento de la consulta médica de su conviviente humano. Así mismo, menos de la mitad de estos animales cumplieron con algún subrogante de contacto con el sistema de salud veterinario (vacunación antirrábica o desparasitación) en el año previo. Por último, ninguno de los sujetos acusó IPPB en sus CF en el último trimestre.

10. Bibliografía

¹ LPSN - List of Prokaryotic names with Standing in Nomenclature. Retrieved March 6, 2021, from Bacterio.net website: <https://www.bacterio.net/>

² Stryjewski, M. E., & Corey, G. R. (2014). Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: an evolving pathogen. *Clinical Infectious Diseases: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America*, 58 Suppl 1(suppl 1), S10-9. DOI: [10.1093/cid/cit613](https://doi.org/10.1093/cid/cit613)

³ John Bennett Raphael Dolin Martin J. Blaser. (2014). *Staphylococcus aureus* (Including Staphylococcal Toxic Shock). Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases.

⁴ Tong, S. Y. C., Davis, J. S., Eichenberger, E., Holland, T. L., & Fowler, V. G., Jr. (2015). *Staphylococcus aureus* infections: Epidemiology, pathophysiology, clinical manifestations, and management. *Clinical Microbiology Reviews*, 28(3), 603–661. DOI: [10.1128/CMR.00134-14](https://doi.org/10.1128/CMR.00134-14)

⁵ Stefani, S., & Goglio, A. (2010). Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: related infections and antibiotic resistance. *International Journal of Infectious Diseases: IJID: Official Publication of the International Society for Infectious Diseases*, 14, S19–S22. DOI: [10.1016/j.ijid.2010.05.009](https://doi.org/10.1016/j.ijid.2010.05.009)

⁶ Liu, C., Bayer, A., Cosgrove, S. E., Daum, R. S., Fridkin, S. K., Gorwitz, R. J., Chambers, H. F. (2011). Clinical practice guidelines by the infectious diseases society of America for the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in adults and children. *Clinical Infectious Diseases: Official Publication of the Infectious Diseases Society of America*, 52(3), e18–e55. DOI: [10.1093/cid/ciq146](https://doi.org/10.1093/cid/ciq146)

⁷ Ahmed, H. A., Awad, N. F. S., Abd El-Hamid, M. I., Shaker, A., Mohamed, R. E., & Elsohaby, I. (2021). Pet birds as potential reservoirs of virulent and antibiotic resistant zoonotic bacteria. *Comparative Immunology, Microbiology and Infectious Diseases*, 75(101606), 101606 DOI: [10.1016/j.cimid.2020.101606](https://doi.org/10.1016/j.cimid.2020.101606)

⁸ Jenkins, A., Diep, B. A., Mai, T. T., Vo, N. H., Warrenner, P., Suzich, J., Sellman, B. R. (2015). Differential Expression and Roles of *Staphylococcus aureus* Virulence Determinants during

Colonization and Disease. MBio, 6(1). doi:10.1128/mbio.02272-14. DOI: [10.1128/mbio.02272-14](https://doi.org/10.1128/mbio.02272-14)

⁹ Wertheim, H. F. L., Melles, D. C., Vos, M. C., van Leeuwen, W., van Belkum, A., Verbrugh, H. A., & Nouwen, J. L. (2005). The role of nasal carriage in *Staphylococcus aureus* infections. *The Lancet Infectious Diseases*, 5(12), 751–762. DOI: [10.1016/S1473-3099\(05\)70295-4](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(05)70295-4)

¹⁰ Solberg CO. A study of carriers of *Staphylococcus aureus* with special regard to quantitative bacterial estimations. *Acta Med Scand Suppl.* 1965; 436:1-96. PMID: 5318930

¹¹ Wertheim, H. F. L., Vos, M. C., Ott, A., van Belkum, A., Voss, A., Kluytmans, J. A., Verbrugh, H. A. (2004). Risk and outcome of nosocomial *Staphylococcus aureus* bacteraemia in nasal carriers versus non-carriers. *The Lancet*, 364(9435), 703–705. DOI: [10.1016/S0140-6736\(04\)16897-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(04)16897-9)

¹² Bannoehr, J., Ben Zakour, N. L., Waller, A. S., Guardabassi, L., Thoday, K. L., van den Broek, A. H. M., & Fitzgerald, J. R. (2007). Population Genetic Structure of the *Staphylococcus intermedius* Group: Insights into agr Diversification and the Emergence of Methicillin-Resistant Strains. *Journal of Bacteriology*, 189(23), 8685–8692. DOI: [10.1128/JB.01150-07](https://doi.org/10.1128/JB.01150-07)

¹³ Bierowiec, K., Płoneczka-Janeczko, K., & Rypuła, K. (2016). Prevalence and risk factors of colonization with *Staphylococcus aureus* in healthy pet cats kept in the city households. *BioMed Research International*, 2016, 3070524. DOI: [10.1155/2016/3070524](https://doi.org/10.1155/2016/3070524)

¹⁴ Loeffler, A., Pfeiffer, D. U., Lindsay, J. A., Soares Magalhães, R. J., & Lloyd, D. H. (2011). Prevalence of and risk factors for MRSA carriage in companion animals: a survey of dogs, cats and horses. *Epidemiology and Infection*, 139(7), 1019–1028. DOI: [10.1017/s095026881000227x](https://doi.org/10.1017/s095026881000227x)

¹⁵ Bierowiec, K., Płoneczka-Janeczko, K., & Rypuła, K. (2016a). Is the colonisation of *Staphylococcus aureus* in pets associated with their close contact with owners? *PloS One*, 11(5), e0156052. DOI: [10.1371/journal.pone.0156052](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0156052)

¹⁶ Kranjec, C., Morales Angeles, D., Torrissen Mårli, M., Fernández, L., García, P., Kjos, M., & Diep, D. B. (2021). Staphylococcal biofilms: Challenges and novel therapeutic perspectives. *Antibiotics (Basel, Switzerland)*, 10(2), 131. DOI: [10.3390/antibiotics10020131](https://doi.org/10.3390/antibiotics10020131)

¹⁷ Nishimura, R. A., Otto, C. M., Bonow, R. O., Carabello, B. A., Erwin, J. P., 3rd, Fleisher, L. A., Thompson, A. (2017). 2017 AHA/ACC focused update of the 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with valvular heart disease: A report of the American college of cardiology/American heart association task force on clinical practice guidelines. *Circulation*, *135*(25), e1159–e1195. DOI: [10.1161/CIR.0000000000000503](https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000503)

¹⁸ Rajagopal, M., & Walker, S. (2017). Envelope structures of gram-positive bacteria. *Current Topics in Microbiology and Immunology*, *404*, 1–44. DOI: [10.1007/82_2015_5021](https://doi.org/10.1007/82_2015_5021)

¹⁹ Paharik, A. E., & Horswill, A. R. (2016). The staphylococcal biofilm: Adhesins, regulation, and host response. *Microbiology Spectrum*, *4*(2). doi:10.1128/microbiolspec.VMBF-0022-2015 DOI: [10.1128/microbiolspec.VMBF-0022-2015](https://doi.org/10.1128/microbiolspec.VMBF-0022-2015)

²⁰ Hanke, M. L., & Kielian, T. (2012). Deciphering mechanisms of staphylococcal biofilm evasion of host immunity. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, *2*. DOI: [10.3389/fcimb.2012.00062](https://doi.org/10.3389/fcimb.2012.00062)

²¹ Krakauer, T. (2019). Staphylococcal superantigens: Pyrogenic toxins induce toxic shock. *Toxins*, *11*(3), 178. DOI: [10.3390/toxins11030178](https://doi.org/10.3390/toxins11030178)

²² Xu, S. X., & McCormick, J. K. (2012). Staphylococcal superantigens in colonization and disease. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, *2*, 52 DOI: [10.3389/fcimb.2012.00052](https://doi.org/10.3389/fcimb.2012.00052)

²³ Lappin, E., & Ferguson, A. J. (2009). Gram-positive toxic shock syndromes. *The Lancet Infectious Diseases*, *9*(5), 281–290 DOI: [10.1016/S1473-3099\(09\)70066-0](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(09)70066-0)

²⁴ Zheng, Y., Shang, W., Peng, H., Rao, Y., Zhao, X., Hu, Z., Rao, X. (2019). Virulence determinants are required for brain abscess formation through *Staphylococcus aureus* infection and are potential targets of antivirulence factor therapy. *Frontiers in Microbiology*, *10*, 682. DOI: [10.3389/fmicb.2019.00682](https://doi.org/10.3389/fmicb.2019.00682)

²⁵ Tromp, A. T., & van Strijp, J. A. G. (2020). Studying staphylococcal leukocidins: A challenging endeavor. *Frontiers in Microbiology*, *11* DOI: [10.3389/fmicb.2020.00611](https://doi.org/10.3389/fmicb.2020.00611)

-
- ²⁶ Balakirski, G., Hischebeth, G., Altengarten, J., Exner, D., Bieber, T., Dohmen, J., & Engelhart, S. (2020). Recurrent mucocutaneous infections caused by PVL-positive *Staphylococcus aureus* strains: a challenge in clinical practice. *Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft [Journal of the German Society of Dermatology]*, *18*(4), 315–322. DOI: [10.1111/ddg.14058](https://doi.org/10.1111/ddg.14058)
- ²⁷ Sheikh, H. Q., Aqil, A., Kirby, A., & Hossain, F. S. (2015). Panton-Valentine leukocidin osteomyelitis in children: a growing threat. *British Journal of Hospital Medicine (London, England: 2005)*, *76*(1), 18–24. DOI: [10.12968/hmed.2015.76.1.18](https://doi.org/10.12968/hmed.2015.76.1.18)
- ²⁸ Leung, A. K. C., Barankin, B., & Leong, K. F. (2018). Staphylococcal-scalded skin syndrome: evaluation, diagnosis, and management. *World Journal of Pediatrics: WJP*, *14*(2), 116–120. DOI: [10.1007/s12519-018-0150-x](https://doi.org/10.1007/s12519-018-0150-x)
- ²⁹ Oliveira, D., Borges, A., & Simões, M. (2018). *Staphylococcus aureus* toxins and their molecular activity in infectious diseases. *Toxins*, *10*(6), 252. DOI: [10.3390/toxins10060252](https://doi.org/10.3390/toxins10060252)
- ³⁰ Miragaia, M. (2018). Factors contributing to the evolution of mecA-mediated β -lactam resistance in staphylococci: Update and new insights from whole genome sequencing (WGS). *Frontiers in Microbiology*, *9*. DOI: [10.3389/fmicb.2018.02723](https://doi.org/10.3389/fmicb.2018.02723)
- ³¹ Tong, S. Y. C., Davis, J. S., Eichenberger, E., Holland, T. L., & Fowler, V. G., Jr. (2015b). *Staphylococcus aureus* infections: epidemiology, pathophysiology, clinical manifestations, and management. *Clinical Microbiology Reviews*, *28*(3), 603–661. DOI: [10.1128/CMR.00134-14](https://doi.org/10.1128/CMR.00134-14)
- ³² López Furst, M. J., de Vedia, L., Fernández, S., Gardella, N., Ganaha, M. C., Prieto, S., Grupo de Estudio de Infecciones de Piel y Estructuras Relacionadas por *Staphylococcus aureus* metilino-resistente de la Comunidad, Sociedad Argentina de Infectología. (2013). Prospective multicenter study of community-associated skin and skin structure infections due to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in Buenos Aires, Argentina. *PloS One*, *8*(11), e78303. DOI: [10.1371/journal.pone.0078303](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0078303)
- ³³ Lakhundi, S., & Zhang, K. (2018). Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*: Molecular Characterization, Evolution, and Epidemiology. *Clinical Microbiology Reviews*, *31*(4). doi:10.1128/CMR.00020-18 DOI: [10.1128/CMR.00020-18](https://doi.org/10.1128/CMR.00020-18)

³⁴ Jevons M. P. (1961). “Celbenin” - resistant Staphylococci. *British Medical Journal*, 1(5219), 124–125.

³⁵ Jarvis, W. R., Jarvis, A. A., & Chinn, R. Y. (2012). National prevalence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in inpatients at United States health care facilities, 2010. *American Journal of Infection Control*, 40(3), 194–200 DOI: [10.1016/j.ajic.2012.02.001](https://doi.org/10.1016/j.ajic.2012.02.001)

³⁶ SPF. (n.d.). Réseau d’alerte, d’investigation et de surveillance des infections nosocomiales (RAISIN). Enquête de prévalence nationale 2001. Résultats. Retrieved April 29, 2021, from Santepubliquefrance.fr website: <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/infections-associees-aux-soins-et-resistance-aux-antibiotiques>

³⁷ Raff, A. B., & Kroshinsky, D. (2016). Cellulitis: A Review. *JAMA: The Journal of the American Medical Association*, 316(3), 325. DOI: [10.1001/jama.2016.8825](https://doi.org/10.1001/jama.2016.8825)

³⁸ Carvalho, R. L. R. de, Campos, C. C., Franco, L. M. de C., Rocha, A. D. M., & Ercole, F. F. (2017). Incidence and risk factors for surgical site infection in general surgeries. *Revista Latino-Americana de Enfermagem*, 25(0). doi:10.1590/1518-8345.1502.2848 DOI: [10.1590/1518-8345.1502.2848](https://doi.org/10.1590/1518-8345.1502.2848).

³⁹ Cuervo, S. I., Cortés, J. A., Sánchez, R., Rodríguez, J. Y., Silva, E., Tibavizco, D., & Arroyo, P. (2010). Risk factors for mortality caused by *Staphylococcus aureus* bacteremia in cancer patients. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*, 28(6), 349–354. DOI: [10.1016/j.eimc.2009.06.015](https://doi.org/10.1016/j.eimc.2009.06.015)

⁴⁰ Gardella, N., Murzicato, S., Di Gregorio, S., Cuirolo, A., Desse, J., Crudo, F., ... Mollerach, M. (2011). Prevalence and characterization of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* among healthy children in a city of Argentina. *Infection, Genetics and Evolution: Journal of Molecular Epidemiology and Evolutionary Genetics in Infectious Diseases*, 11(5), 1066–107 DOI: [10.1016/j.meegid.2011.03.019](https://doi.org/10.1016/j.meegid.2011.03.019)

-
- ⁴¹ Bermejo, V., Spadaccini, L., Elbert, G. R., Duarte, A. I. E., Erbin, M., & Cahn, P. (2012). Prevalence of methicillin resistant *Staphylococcus aureus* in skin and soft tissue infections, in ambulatory patients. *Medicina*, 72(4), 283–286. PMID: 22892078
- ⁴² Aslam, S., Vaida, F., Ritter, M., & Mehta, R. L. (2014). Systematic review and meta-analysis on management of hemodialysis catheter-related bacteremia. *Journal of the American Society of Nephrology: JASN*, 25(12), 2927–2941. DOI: [10.1681/ASN.2013091009](https://doi.org/10.1681/ASN.2013091009)
- ⁴³ Geoghegan, J. A., Irvine, A. D., & Foster, T. J. (2018). *Staphylococcus aureus* and atopic dermatitis: A complex and evolving relationship. *Trends in Microbiology*, 26(6), 484–497. DOI: [10.1016/j.tim.2017.11.008](https://doi.org/10.1016/j.tim.2017.11.008)
- ⁴⁴ Galar, A., Weil, A. A., Dudzinski, D. M., Muñoz, P., & Siedner, M. J. (2019). Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* prosthetic valve endocarditis: Pathophysiology, epidemiology, clinical presentation, diagnosis, and management. *Clinical Microbiology Reviews*, 32(2). DOI: [10.1128/CMR.00041-18](https://doi.org/10.1128/CMR.00041-18)
- ⁴⁵ Ortwine, J. K., & Bhavan, K. (2018). Morbidity, mortality, and management of methicillin-resistant *S. aureus* bacteremia in the USA: update on antibacterial choices and understanding. *Hospital Practice (1995)*, 46(2), 64–72. DOI: [10.1080/21548331.2018.1435128](https://doi.org/10.1080/21548331.2018.1435128)
- ⁴⁶ Hassoun, A., Linden, P. K., & Friedman, B. (2017). Incidence, prevalence, and management of MRSA bacteremia across patient populations—a review of recent developments in MRSA management and treatment. *Critical Care (London, England)*, 21(1). doi:10.1186/s13054-017-1801-3 DOI: [10.1186/s13054-017-1801-3](https://doi.org/10.1186/s13054-017-1801-3)
- ⁴⁷ Kadariya, J., Smith, T. C., & Thapaliya, D. (2014). *Staphylococcus aureus* and staphylococcal food-borne disease: an ongoing challenge in public health. *BioMed Research International*, 2014, 827965. DOI: [10.1155/2014/827965](https://doi.org/10.1155/2014/827965)
- ⁴⁸ Argudín, M. Á., Mendoza, M. C., & Rodicio, M. R. (2010). Food poisoning and *Staphylococcus aureus* enterotoxins. *Toxins*, 2(7), 1751–1773. DOI: [10.3390/toxins2071751](https://doi.org/10.3390/toxins2071751)
- ⁴⁹ Vigo, G. B., Giacoboni, G. I., Gagetti, P. S., Pasterán, F. G., & Corso, A. C. (2015). Resistencia antimicrobiana y epidemiología molecular de aislamientos de *Staphylococcus pseudintermedius*

de muestras clínicas de caninos. *Revista Argentina de microbiología*, 47(3), 206–211. DOI: [10.1016/j.ram.2015.06.002](https://doi.org/10.1016/j.ram.2015.06.002)

⁵⁰ Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing; twenty first informational supplement. Document M100-S21. Clinical and Laboratory Standards Institute 2011; vol. 31 n°1. Wayne, PA

⁵¹ Hernández Betancourt, Oscar, Ulloa Cuesta, Yaidimi, del Río Méndez, Douglas, & del Carmen Galdós, María. (2005). *Staphylococcus aureus* y su identificación en los laboratorios microbiológicos: Revisión bibliográfica. *Revista Archivo Médico de Camagüey*, 9(1), 142-152. Recuperado en 29 de abril de 2021, de http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1025-02552005000100016&lng=es&tlng=

⁵² Goldstein, J. E., Zhang, L., Borrer, C. M., Rago, J. V., & Sandrin, T. R. (2013). Culture conditions and sample preparation methods affect spectrum quality and reproducibility during profiling of *Staphylococcus aureus* with matrix-assisted laser desorption/ionization time-of-flight mass spectrometry. *Letters in Applied Microbiology*, 57(2), 144–150. DOI: [10.1111/lam.12092](https://doi.org/10.1111/lam.12092).

⁵³ Mandell, G. L. (1975). Catalase, superoxide dismutase, and virulence of *Staphylococcus aureus*. In vitro and in vivo studies with emphasis on staphylococcal--leukocyte interaction. *The Journal of Clinical Investigation*, 55(3), 561–566. DOI: [10.1172/JCI107963](https://doi.org/10.1172/JCI107963)

⁵⁴ Pourshadi, M., & Klaas, J. (1984). Evaluation of latex agglutination and microtube coagulase tests for detection of *Staphylococcus aureus*. *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease*, 2(4), 287–291. DOI: [10.1016/0732-8893\(84\)90059-2](https://doi.org/10.1016/0732-8893(84)90059-2)

⁵⁵ Sulaiman, I. M., Banerjee, P., Hsieh, Y.-H., Miranda, N., Simpson, S., & Kerdahi, K. (2018). Rapid detection of *Staphylococcus aureus* and related species isolated from food, environment, cosmetics, a medical device, and clinical samples using the VITEK MS microbial identification system. *Journal of AOAC International*, 101(4), 1135–1143. DOI: [10.5740/jaoacint.17-0284](https://doi.org/10.5740/jaoacint.17-0284)

⁵⁶ Bondi, A., Peradotto, M., Bianco, G., Ghibauda, D., Barbui, A. M., Costa, C., & Cavallo, R. (2021). Evaluation of BD Phoenix and Microscan WalkAway for determination of fosfomicin

susceptibility in *Staphylococcus aureus*. *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease*, 99(4), 115240. DOI: [10.1016/j.diagmicrobio.2020.115240](https://doi.org/10.1016/j.diagmicrobio.2020.115240)

⁵⁷ Mun, Y. S., & Hwang, Y. J. (2019). Novel spa and multi-locus sequence types (MLST) of *Staphylococcus aureus* samples isolated from clinical specimens in Korean. *Antibiotics (Basel, Switzerland)*, 8(4), 202. DOI: [10.3390/antibiotics8040202](https://doi.org/10.3390/antibiotics8040202)

⁵⁸ Wang, H., Hecht, S., Kline, D., & Leber, A. L. (2019). *Staphylococcus aureus* and methicillin resistance detection directly from pediatric samples using PCR assays with differential cycle threshold values for corroboration of methicillin resistance. *Journal of Microbiological Methods*, 159, 167–173. DOI: [10.1016/j.mimet.2019.01.009](https://doi.org/10.1016/j.mimet.2019.01.009)

⁵⁹ Galia, L., Ligozzi, M., Bertocelli, A., & Mazzariol, A. (2019). Real-time PCR assay for detection of *Staphylococcus aureus*, Panton-Valentine Leucocidin and Methicillin Resistance directly from clinical samples. *AIMS Microbiology*, 5(2), 138–146. DOI: [10.3934/microbiol.2019.2.138](https://doi.org/10.3934/microbiol.2019.2.138)

⁶⁰ Hell, M., Bauer, J. W., & Laimer, M. (2016). Molecular diagnosis of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: Methods and efficacy: Methoden und Effektivität. *Der Hautarzt; Zeitschrift für Dermatologie, Venerologie, und verwandte Gebiete*, 67(1), 6–15. DOI: [10.1007/s00105-015-3643-8](https://doi.org/10.1007/s00105-015-3643-8)

⁶¹ Madsen, A. M., Phan, H. U. T., Laursen, M., White, J. K., & Uhrbrand, K. (2020). Evaluation of methods for sampling of *Staphylococcus aureus* and other *Staphylococcus* species from indoor surfaces. *Annals of Work Exposures and Health*, 64(9), 1020–1034. DOI: [10.1093/annweh/wxaa080](https://doi.org/10.1093/annweh/wxaa080)

⁶² Peacock, S. J., & Paterson, G. K. (2015). Mechanisms of Methicillin Resistance in *Staphylococcus aureus*. *Annual Review of Biochemistry*, 84(1), 577–601. DOI: [10.1146/annurev-biochem-060614-034516](https://doi.org/10.1146/annurev-biochem-060614-034516)

⁶³ Cosimi, R. A., Beik, N., Kubiak, D. W., & Johnson, J. A. (2017). Ceftaroline for severe methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections: A systematic review. *Open Forum Infectious Diseases*, 4(2), ofx084. DOI: [10.1093/ofid/ofx084](https://doi.org/10.1093/ofid/ofx084)

⁶⁴ Foster, T. J. (2017). Antibiotic resistance in *Staphylococcus aureus*. Current status and future prospects. *FEMS Microbiology Reviews*, 41(3), 430–449. DOI: [10.1093/femsre/fux007](https://doi.org/10.1093/femsre/fux007)

⁶⁵ Stevens, D. L., Bisno, A. L., Chambers, H. F., Dellinger, E. P., Goldstein, E. J. C., Gorbach, S. L., ... Wade, J. C. (2014). Practice guidelines for the diagnosis and management of skin and soft tissue infections: 2014 update by the infectious diseases society of America. *Clinical Infectious Diseases: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America*, 59(2), 147–159. DOI: <https://doi.org/10.1093/cid/ciu296>

⁶⁶ Gentile, Á., Bakir, J., Ensínck, G., Cancellara, A., Casanueva, E. V., Firpo, V., Grupo de Trabajo de *Staphylococcus aureus*. (2018). Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections: hospitalization and case fatality risk in 10 pediatric facilities in Argentina. *Archivos Argentinos de Pediatría*, 116(1), e47–e53. DOI: [10.5546/aap.2018.eng.e47](https://doi.org/10.5546/aap.2018.eng.e47)

⁶⁷ Saravolatz, L. D., Pohlod, D. J., & Arking, L. M. (1982). Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections: a new source for nosocomial outbreaks. *Annals of Internal Medicine*, 97(3), 325–32. DOI: [10.7326/0003-4819-97-3-325](https://doi.org/10.7326/0003-4819-97-3-325)

⁶⁸ Thompson, R. L., Cabezudo, I., & Wenzel, R. P. (1982). Epidemiology of nosocomial infections caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Annals of Internal Medicine*, 97(3), 309–317. DOI: [10.7326/0003-4819-97-3-309](https://doi.org/10.7326/0003-4819-97-3-309)

⁶⁹ Guerrero G., C., Sánchez C., C. (2011) Procedimientos en Microbiología Clínica Recomendaciones de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica <https://www.seimc.org/contenidos/documentoscientificos/procedimientosmicrobiologia/seimc-procedimientomicrobiologia39.pdf>

⁷⁰ Chang, V. S., Dhaliwal, D. K., Raju, L., & Kowalski, R. P. (2015). Antibiotic resistance in the treatment of *Staphylococcus aureus* keratitis: A 20-year review. *Cornea*, 34(6), 698–703. DOI: [10.1097/ICO.0000000000000431](https://doi.org/10.1097/ICO.0000000000000431)

⁷¹ Li, L., Yeaman, M. R., Bayer, A. S., & Xiong, Y. Q. (2019). Phenotypic and genotypic characteristics of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) related to persistent endovascular infection. *Antibiotics (Basel, Switzerland)*, 8(2), 71 DOI: [10.3390/antibiotics8020071](https://doi.org/10.3390/antibiotics8020071)

⁷² Hiramatsu, K., Kayayama, Y., Matsuo, M., Aiba, Y., Saito, M., Hishinuma, T., & Iwamoto, A. (2014). Vancomycin-intermediate resistance in *Staphylococcus aureus*. *Journal of Global Antimicrobial Resistance*, 2(4), 213–224. DOI: [10.1016/j.jgar.2014.04.006](https://doi.org/10.1016/j.jgar.2014.04.006)

⁷³ Humphries, R. M., Abbott, A. N., & Hindler, J. A. (2019). Understanding and addressing CLSI breakpoint revisions: A primer for clinical laboratories. *Journal of Clinical Microbiology*, 57(6). DOI: [10.1128/JCM.00203-19](https://doi.org/10.1128/JCM.00203-19)

⁷⁴ Leclercq, R., Cantón, R., Brown, D. F. J., Giske, C. G., Heisig, P., MacGowan, A. P., Kahlmeter, G. (2013). EUCAST expert rules in antimicrobial susceptibility testing. *Clinical Microbiology and Infection: The Official Publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*, 19(2), 141–160. DOI: [10.1111/j.1469-0691.2011.03703.x](https://doi.org/10.1111/j.1469-0691.2011.03703.x)

⁷⁵ Li, J., Echevarria, K. L., & Traugott, K. A. (2017). B-lactam therapy for methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* bacteremia: A comparative review of cefazolin versus antistaphylococcal penicillins. *Pharmacotherapy*, 37(3), 346–360. DOI: [10.1002/phar.1892](https://doi.org/10.1002/phar.1892)

⁷⁶ Fuda, C. C. S., Fisher, J. F., & Mobashery, S. (2005). Beta-lactam resistance in *Staphylococcus aureus*: the adaptive resistance of a plastic genome. *Cellular and Molecular Life Sciences: CMLS*, 62(22), 2617–2633. DOI: [10.1007/s00018-005-5148-6](https://doi.org/10.1007/s00018-005-5148-6)

⁷⁷ Torres, C., & Cercenado, E. (2010). Interpretive reading of the antibiogram in gram positive cocci. *Enfermedades infecciosas y microbiología clinica*, 28(8), 541–553. DOI: [10.1016/j.eimc.2010.02.003](https://doi.org/10.1016/j.eimc.2010.02.003)

⁷⁸ Clinical and Laboratory Standards Institute. M100 Performance standards for antimicrobial susceptibility testing. 28th ed. CLSI; Waune, PA, USA: 2018

⁷⁹ Babady, N. E. (2013). The FilmArray[®] respiratory panel: an automated, broadly multiplexed molecular test for the rapid and accurate detection of respiratory pathogens. *Expert Review of Molecular Diagnostics*, 13(8), 779–788. DOI: [10.1586/14737159.2013.848794](https://doi.org/10.1586/14737159.2013.848794)

⁸⁰ Junkins, A. D., Lockhart, S. R., Heilmann, K. P., Dohrn, C. L., Von Stein, D. L., Winokur, P. L., Richter, S. S. (2009). BD Phoenix and Vitek 2 detection of mecA-mediated resistance in

Staphylococcus aureus with ceftazidime. *Journal of Clinical Microbiology*, 47(9), 2879–2882. DOI: [10.1128/JCM.01109-09](https://doi.org/10.1128/JCM.01109-09)

⁸¹ Che Hamzah, A. M., Yeo, C. C., Pua, S. M., Chua, K. H., A Rahman, N. I., Abdullah, F. H., Chew, C. H. (2019). Tigecycline and inducible clindamycin resistance in clinical isolates of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* from Terengganu, Malaysia. *Journal of Medical Microbiology*, 68(9), 1299–1305. DOI: [10.1099/jmm.0.000993](https://doi.org/10.1099/jmm.0.000993)

⁸² Khosravi, A. D., Jenabi, A., & Montazeri, E. A. (2017). Distribution of genes encoding resistance to aminoglycoside modifying enzymes in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) strains. *The Kaohsiung Journal of Medical Sciences*, 33(12), 587–593. DOI: [10.1016/j.kjms.2017.08.001](https://doi.org/10.1016/j.kjms.2017.08.001)

⁸³ Cong, Y., Yang, S., & Rao, X. (2020). Vancomycin resistant *Staphylococcus aureus* infections: A review of case updating and clinical features. *Journal of Advanced Research*, 21, 169–176. DOI: [10.1016/j.jare.2019.10.005](https://doi.org/10.1016/j.jare.2019.10.005)

⁸⁴ Gardete, S., & Tomasz, A. (2014). Mechanisms of vancomycin resistance in *Staphylococcus aureus*. *The Journal of Clinical Investigation*, 124(7), 2836–2840. DOI: [10.1172/JCI68834](https://doi.org/10.1172/JCI68834)

⁸⁵ Howden, B. P. (2005). Recognition and management of infections caused by vancomycin-intermediate *Staphylococcus aureus* (VISA) and heterogenous VISA (hVISA). *Internal Medicine Journal*, 35 Suppl 2(s2), S136-40. DOI: [10.1111/j.1444-0903.2005.00986.x](https://doi.org/10.1111/j.1444-0903.2005.00986.x)

⁸⁶ Lowy, F. D. (2003). Antimicrobial resistance: the example of *Staphylococcus aureus*. *The Journal of Clinical Investigation*, 111(9), 1265–1273. DOI: [10.1172/JCI18535](https://doi.org/10.1172/JCI18535)

⁸⁷ Nurjadi, D., Schäfer, J., Friedrich-Jänicke, B., Mueller, A., Neumayr, A., Calvo-Cano, A., Zanger, P. (2015). Predominance of *dfrG* as determinant of trimethoprim resistance in imported *Staphylococcus aureus*. *Clinical Microbiology and Infection: The Official Publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*, 21(12), 1095.e5-9. DOI: [10.1016/j.cmi.2015.08.021](https://doi.org/10.1016/j.cmi.2015.08.021)

⁸⁸ Pantosti, A., Sanchini, A., & Monaco, M. (2007). Mechanisms of antibiotic resistance in *Staphylococcus aureus*. *Future Microbiology*, 2(3), 323–334. DOI: [10.2217/17460913.2.3.323](https://doi.org/10.2217/17460913.2.3.323)

-
- ⁸⁹ Shariati, A., Dadashi, M., Chegini, Z., van Belkum, A., Mirzaii, M., Khoramrooz, S. S., & Darban-Sarokhalil, D. (2020). The global prevalence of Daptomycin, Tigecycline, Quinupristin/Dalfopristin, and Linezolid-resistant *Staphylococcus aureus* and coagulase-negative staphylococci strains: a systematic review and meta-analysis. *Antimicrobial Resistance and Infection Control*, 9(1), 56. DOI: [10.1186/s13756-020-00714-9](https://doi.org/10.1186/s13756-020-00714-9)
- ⁹⁰ Azhar, A., Rasool, S., Haque, A., Shan, S., Saeed, M., Ehsan, B., & Haque, A. (2017). Detection of high levels of resistance to linezolid and vancomycin in *Staphylococcus aureus*. *Journal of Medical Microbiology*, 66(9), 1328–1331. DOI: [10.1099/jmm.0.000566](https://doi.org/10.1099/jmm.0.000566)
- ⁹¹ Wehrli, W. (1983). Rifampin: mechanisms of action and resistance. *Reviews of Infectious Diseases*, 5 Suppl 3, S407-11. DOI: [10.1093/clinids/5.supplement_3.s407](https://doi.org/10.1093/clinids/5.supplement_3.s407)
- ⁹² Dadashi, M., Hajikhani, B., Darban-Sarokhalil, D., van Belkum, A., & Goudarzi, M. (2020). Mupirocin resistance in *Staphylococcus aureus*: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Global Antimicrobial Resistance*, 20, 238–247. DOI: [10.1016/j.jgar.2019.07.032](https://doi.org/10.1016/j.jgar.2019.07.032)
- ⁹³ Chalmers, S. J., & Wylam, M. E. (2020). Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Infection and Treatment Options. *Methods in Molecular Biology (Clifton, N.J.)*, 2069, 229–251. DOI: [10.1007/978-1-4939-9849-4_16](https://doi.org/10.1007/978-1-4939-9849-4_16)
- ⁹⁴ Haysom, L., Cross, M., Anastasas, R., Moore, E., & Hampton, S. (2018). Prevalence and risk factors for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) infections in custodial populations: A systematic review. *Journal of Correctional Health Care: The Official Journal of the National Commission on Correctional Health Care*, 24(2), 197–213. DOI: [10.1177/1078345818765271](https://doi.org/10.1177/1078345818765271)
- ⁹⁵ Dietrich, D. W., Auld, D. B., & Mermel, L. A. (2004). Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in southern New England children. *Pediatrics*, 113(4), e347-52. DOI: [10.1542/peds.113.4.e347](https://doi.org/10.1542/peds.113.4.e347)
- ⁹⁶ Cadena, J., Richardson, A. M., & Frei, C. R. (2016). Risk factors for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* skin and soft tissue infection in MRSA-colonized patients discharged from

a Veterans Affairs hospital. *Epidemiology and Infection*, 144(3), 647–651 DOI: [10.1017/S0950268815001132](https://doi.org/10.1017/S0950268815001132)

⁹⁷ Osterlund, A., Kahlmeter, G., Bieber, L., Runehagen, A., & Breider, J.-M. (2002). Intrafamilial spread of highly virulent *Staphylococcus aureus* strains carrying the gene for Panton-Valentine leukocidin. *Scandinavian Journal of Infectious Diseases*, 34(10), 763–764. DOI: [10.1080/00365540260348554](https://doi.org/10.1080/00365540260348554)

⁹⁸ Uhlemann, A.-C., Knox, J., Miller, M., Hafer, C., Vasquez, G., Ryan, M., Lowy, F. D. (2011). The environment as an unrecognized reservoir for community-associated methicillin resistant *Staphylococcus aureus* USA300: a case-control study. *PloS One*, 6(7), e22407. DOI: [10.1371/journal.pone.0022407](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0022407)

⁹⁹ Fritz, S. A., Hogan, P. G., Singh, L. N., Thompson, R. M., Wallace, M. A., Whitney, K., ... Fraser, V. J. (2014). Contamination of environmental surfaces with *Staphylococcus aureus* in households with children infected with methicillin-resistant *S aureus*. *JAMA Pediatrics*, 168(11), 1030–1038. DOI: [10.1001/jamapediatrics.2014.1218](https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2014.1218)

¹⁰⁰ Huttunen, R., & Syrjänen, J. (2013). Obesity and the risk and outcome of infection. *International Journal of Obesity (2005)*, 37(3), 333–340. DOI: [10.1038/ijo.2012.62](https://doi.org/10.1038/ijo.2012.62)

¹⁰¹ Li, F., Wu, Y., Bian, W., Huang, L., Zhu, X., Chen, X., & Wang, M. (2020). Features and associated factors of bacterial skin infections in hospitalized patients with pemphigus: a single-center retrospective study. *Annals of Clinical Microbiology and Antimicrobials*, 19(1), 46. DOI: [10.1186/s12941-020-00388-6](https://doi.org/10.1186/s12941-020-00388-6)

¹⁰² Cieri, B., Conway, E. L., Sellick, J. A., & Mergenhagen, K. A. (2019). Identification of risk factors for failure in patients with skin and soft tissue infections. *The American Journal of Emergency Medicine*, 37(1), 48–52. DOI: [10.1016/j.ajem.2018.04.046](https://doi.org/10.1016/j.ajem.2018.04.046)

¹⁰³ Nerby, J. M., Gorwitz, R., Leshner, L., Juni, B., Jawahir, S., Lynfield, R., & Harriman, K. (2011). Risk factors for household transmission of community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *The Pediatric Infectious Disease Journal*, 30(11), 927–932. DOI: [10.1097/INF.0b013e31822256c3](https://doi.org/10.1097/INF.0b013e31822256c3)

¹⁰⁴ Mollema, F. P. N., Richardus, J. H., Behrendt, M., Vaessen, N., Lodder, W., Hendriks, W., Vos, M. C. (2010). Transmission of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* to Household Contacts. *Journal of Clinical Microbiology*, *48*(1), 202–207 DOI: [10.1128/JCM.01499-09](https://doi.org/10.1128/JCM.01499-09)

¹⁰⁵ Nowicka, D., & Grywalska, E. (2019). Staphylococcus aureus and Host Immunity in Recurrent Furunculosis. *Dermatology (Basel, Switzerland)*, *235*(4), 295–305. DOI: [10.1159/000499184](https://doi.org/10.1159/000499184)

¹⁰⁶ Clebak, K. T., & Malone, M. A. (2018). Skin infections. *Primary Care*, *45*(3), 433–454. DOI: [10.1016/j.pop.2018.05.004](https://doi.org/10.1016/j.pop.2018.05.004)

¹⁰⁷ Consensus SADI-SAM-SAD-CACCV. Guidelines for the rational management skin and soft-tissue infections – Part I, II and III Rev Panam Infectol 2009;11(3):49-65

¹⁰⁸ Krishna, S., & Miller, L. S. (2012). Innate and adaptive immune responses against *Staphylococcus aureus* skin infections. *Seminars in Immunopathology*, *34*(2), 261–280. DOI: [10.1007/s00281-011-0292-6](https://doi.org/10.1007/s00281-011-0292-6)

¹⁰⁹ Torres, J., Avalos, N., Echols, L., Mongelluzzo, J., & Rodriguez, R. M. (2017). Low yield of blood and wound cultures in patients with skin and soft-tissue infections. *The American Journal of Emergency Medicine*, *35*(8), 1159–1161. DOI: [10.1016/j.ajem.2017.05.039](https://doi.org/10.1016/j.ajem.2017.05.039)

¹¹⁰ Sturkie, E. K., Moore, C. R., Caulfield, C. A., Schmid, E., Lachiewicz, A. M., & Stephens, J. R. (2021). Frequency and yield of blood cultures for observation patients with skin and soft tissue infections. *The American Journal of Emergency Medicine*, *44*, 161–165. DOI: [10.1016/j.ajem.2021.02.026](https://doi.org/10.1016/j.ajem.2021.02.026)

¹¹¹ Petry, N. J., Montgomery, A. D., Hammer, K. D. P., & Lo, T. S. (2020). Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) screening upon inpatient hospital admission: Is there concordance between nasal swab results and samples taken from skin and soft tissue? *Infection Control and Hospital Epidemiology: The Official Journal of the Society of Hospital Epidemiologists of America*, *41*(11), 1298–1301. DOI: [10.1017/ice.2020.345](https://doi.org/10.1017/ice.2020.345)

¹¹² Smith, M. N., Brotherton, A. L., Lusardi, K., Tan, C. A., & Hammond, D. A. (2019). Systematic review of the clinical utility of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) nasal

screening for MRSA pneumonia. *The Annals of Pharmacotherapy*, 53(6), 627–638. DOI: [10.1177/1060028018823027](https://doi.org/10.1177/1060028018823027)

¹¹³ Pangli, H., & Papp, A. (2019). The relation between positive screening results and MRSA infections in burn patients. *Burns: Journal of the International Society for Burn Injuries*, 45(7), 1585–1592. DOI: [10.1016/j.burns.2019.02.023](https://doi.org/10.1016/j.burns.2019.02.023)

¹¹⁴ Wong, C.-H., Khin, L.-W., Heng, K.-S., Tan, K.-C., & Low, C.-O. (2004). The LRINEC (Laboratory Risk Indicator for Necrotizing Fasciitis) score: a tool for distinguishing necrotizing fasciitis from other soft tissue infections. *Critical Care Medicine*, 32(7), 1535–1541. DOI: [10.1097/01.ccm.0000129486.35458.7d](https://doi.org/10.1097/01.ccm.0000129486.35458.7d)

¹¹⁵ Menocal, A., Lucero, C., Gagetti, P., Pasteran, F., Tuduri, E., De Mendieta, J., *Staphylococcus aureus*: perfil de sensibilidad a los antimicrobianos 2010-2017, (2017) Red Nacional de Vigilancia de la Resistencia a los Antimicrobianos WHONET - Argentina.
<http://antimicrobianos.com.ar/ATB/wp-content/uploads/2019/09/STAPHYLOCOCCUS-AUREUS-PERFIL-DE-SENSIBILIDAD-A-LOS-ANTIMICROBIANOS-20102017.pdf>

¹¹⁶ Burnham, J. P., & Kollef, M. H. (2018). Treatment of severe skin and soft tissue infections: A review. *Current Opinion in Infectious Diseases*, 31(2), 113–119. DOI: [10.1097/QCO.0000000000000431](https://doi.org/10.1097/QCO.0000000000000431)

¹¹⁷ Esposito, S., Bassetti, M., Concia, E., De Simone, G., De Rosa, F. G., Grossi, P., on behalf of the Italian Society of Infectious and Tropical Diseases. (2017). Diagnosis and management of skin and soft-tissue infections (SSTI). A literature review and consensus statement: an update. *Journal of Chemotherapy (Florence, Italy)*, 29(4), 197–214. DOI: [10.1080/1120009X.2017.1311398](https://doi.org/10.1080/1120009X.2017.1311398)

¹¹⁸ Golan, Y. (2019). Current treatment options for acute skin and skin-structure infections. *Clinical Infectious Diseases: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America*, 68(Suppl 3), S206–S212. DOI: [10.1093/cid/ciz004](https://doi.org/10.1093/cid/ciz004)

¹¹⁹ Vella, V., Galgani, I., Polito, L., Arora, A. K., Creech, C. B., David, M. Z., Bagnoli, F. (2020). *Staphylococcus aureus* skin and soft tissue infection recurrence rates in outpatients: a

retrospective database study at three US medical centers. *Clinical Infectious Diseases: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America*. DOI: [10.1093/cid/ciaa1717](https://doi.org/10.1093/cid/ciaa1717)

¹²⁰ Dryden, M. S. (2010). Complicated skin and soft tissue infection. *The Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, *65 Suppl 3*(Supplement 3), iii35-44. DOI: [10.1093/jac/dkq302](https://doi.org/10.1093/jac/dkq302)

¹²¹ Stevens, D. L., Bisno, A. L., Chambers, H. F., Dellinger, E. P., Goldstein, E. J. C., Gorbach, S. L., Wade, J. C. (2014). Practice guidelines for the diagnosis and management of skin and soft tissue infections: 2014 update by the infectious diseases society of America. *Clinical Infectious Diseases: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America*, *59*(2), 147–159. DOI: [10.1093/cid/ciu444](https://doi.org/10.1093/cid/ciu444)

¹²² Quirke, M., Ayoub, F., McCabe, A., Boland, F., Smith, B., O’Sullivan, R., & Wakai, A. (2017). Risk factors for non-purulent leg cellulitis: a systematic review and meta-analysis. *The British Journal of Dermatology*, *177*(2), 382–394. DOI: [10.1111/bjd.15186](https://doi.org/10.1111/bjd.15186)

¹²³ Alamanda, V. K., & Springer, B. D. (2019). The prevention of infection: 12 modifiable risk factors. *The Bone & Joint Journal*, *101-B*(1_Supple_A), 3–9. DOI: [10.1302/0301-620X.101B1.BJJ-2018-0233.R1](https://doi.org/10.1302/0301-620X.101B1.BJJ-2018-0233.R1)

¹²⁴ Rademaker, M., Agnew, K., Anagnostou, N., Andrews, M., Armour, K., Baker, C., Wong, L.-C. (2019). Psoriasis and infection. A clinical practice narrative. *The Australasian Journal of Dermatology*, *60*(2), 91–98. DOI: [10.1111/ajd.12895](https://doi.org/10.1111/ajd.12895)

¹²⁵ Brishkoska-Boshkovski, V., Kondova-Topuzovska, I., Damevska, K., & Petrov, A. (2019). Comorbidities as risk factors for acute and recurrent erysipelas. *Open Access Macedonian Journal of Medical Sciences*, *7*(6), 937–942. DOI: [10.3889/oamjms.2019.214](https://doi.org/10.3889/oamjms.2019.214)

¹²⁶ Kaplan, S. L., Forbes, A., Hammerman, W. A., Lamberth, L., Hulten, K. G., Minard, C. G., & Mason, E. O. (2014). Randomized trial of “bleach baths” plus routine hygienic measures vs. routine hygienic measures alone for prevention of recurrent infections. *Clinical Infectious Diseases: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America*, *58*(5), 679–682. DOI: [10.1093/cid/cit764](https://doi.org/10.1093/cid/cit764)

¹²⁷ General Information. (2019, June 26). April 8, 2021, <http://www.cdc.gov/mrsa/community/index.html>

¹²⁸ Creech, C. B., Al-Zubeidi, D. N., & Fritz, S. A. (2015). Prevention of recurrent staphylococcal skin infections. *Infectious Disease Clinics of North America*, 29(3), 429–464. DOI: [10.1016/j.idc.2015.05.007](https://doi.org/10.1016/j.idc.2015.05.007)

¹²⁹ Jones, T. F., Creech, C. B., Erwin, P., Baird, S. G., Woron, A. M., & Schaffner, W. (2006). Family outbreaks of invasive community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection. *Clinical Infectious Diseases: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America*, 42(9), e76-8. DOI: [10.1086/503265](https://doi.org/10.1086/503265)

¹³⁰ L'Hériteau, F., Lucet, J. C., Scanvic, A., & Bouvet, E. (1999). Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and familial transmission. *JAMA: The Journal of the American Medical Association*, 282(11), 1038–1039. DOI: [10.1001/jama.282.11.1038](https://doi.org/10.1001/jama.282.11.1038)

¹³¹ Huijsdens, X. W., van Santen-Verheuevel, M. G., Spalburg, E., Heck, M. E. O. C., Pluister, G. N., Eijkelkamp, B. A., Wannet, W. J. B. (2006). Multiple cases of familial transmission of community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Journal of Clinical Microbiology*, 44(8), 2994–2996. DOI: [10.1128/JCM.00846-06](https://doi.org/10.1128/JCM.00846-06)

¹³² Davis, M. F., Iverson, S. A., Baron, P., Vasse, A., Silbergeld, E. K., Lautenbach, E., & Morris, D. O. (2012). Household transmission of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and other staphylococci. *The Lancet Infectious Diseases*, 12(9), 703–716. DOI: [10.1016/S1473-3099\(12\)70156-1](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(12)70156-1)

¹³³ Rodriguez, M., Hogan, P. G., Burnham, C.-A. D., & Fritz, S. A. (2014). Molecular epidemiology of *Staphylococcus aureus* in households of children with community-associated *S aureus* skin and soft tissue infections. *The Journal of Pediatrics*, 164(1), 105–111. DOI: [10.1016/j.jpeds.2013.08.072](https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2013.08.072)

¹³⁴ Fritz, S. A., Hogan, P. G., Hayek, G., Eisenstein, K. A., Rodriguez, M., Krauss, M., Fraser, V. J. (2012). *Staphylococcus aureus* colonization in children with community-associated *Staphylococcus aureus* skin infections and their household contacts. *Archives of Pediatrics & Adolescent Medicine*, 166(6), 551–557. DOI: [10.1001/archpediatrics.2011.900](https://doi.org/10.1001/archpediatrics.2011.900)

¹³⁵ Macal, C. M., North, M. J., Collier, N., Dukic, V. M., Wegener, D. T., David, M. Z., Lauderdale, D. S. (2014). Modeling the transmission of community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: a dynamic agent-based simulation. *Journal of Translational Medicine*, 12(1), 124. DOI: [10.1186/1479-5876-12-124](https://doi.org/10.1186/1479-5876-12-124)

¹³⁶ Uhlemann, A.-C., Dordel, J., Knox, J. R., Raven, K. E., Parkhill, J., Holden, M. T. G., Lowy, F. D. (2014). Molecular tracing of the emergence, diversification, and transmission of *S. aureus* sequence type 8 in a New York community. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 111(18), 6738–6743. DOI: [10.1073/pnas.1401006111](https://doi.org/10.1073/pnas.1401006111)

¹³⁷ Creech, C. B., Beekmann, S. E., Chen, Y., & Polgreen, P. M. (2008). Variability among pediatric infectious diseases specialists in the treatment and prevention of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* skin and soft tissue infections. *The Pediatric Infectious Disease Journal*, 27(3), 270–272. DOI: [10.1097/INF.0b013e31815c9068](https://doi.org/10.1097/INF.0b013e31815c9068)

¹³⁸ Kaplan, S. L. (2006). Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in children. *Seminars in Pediatric Infectious Diseases*, 17(3), 113–119. DOI: [10.1053/j.spid.2006.06.004](https://doi.org/10.1053/j.spid.2006.06.004)

¹³⁹ Mascitti, K. B., Gerber, J. S., Zaoutis, T. E., Barton, T. D., & Lautenbach, E. (2010). Preferred treatment and prevention strategies for recurrent community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* skin and soft-tissue infections: a survey of adult and pediatric providers. *American Journal of Infection Control*, 38(4), 324–328. DOI: [10.1016/j.ajic.2009.11.007](https://doi.org/10.1016/j.ajic.2009.11.007)

¹⁴⁰ Fritz, S. A., Hogan, P. G., Hayek, G., Eisenstein, K. A., Rodriguez, M., Epplin, E. K., Fraser, V. J. (2012). Household versus individual approaches to eradication of community-associated *Staphylococcus aureus* in children: a randomized trial. *Clinical Infectious Diseases: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America*, 54(6), 743–751. DOI: [10.1093/cid/cir919](https://doi.org/10.1093/cid/cir919)

¹⁴¹ Loeb, M. B., Main, C., Eady, A., & Walker-Dilks, C. (2003). Antimicrobial drugs for treating methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* colonization. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, (4). DOI: [10.1002/14651858.CD003340](https://doi.org/10.1002/14651858.CD003340)

¹⁴² Falagas, M. E., Bliziotis, I. A., & Fragoulis, K. N. (2007). Oral rifampin for eradication of *Staphylococcus aureus* carriage from healthy and sick populations: a systematic review of the evidence from comparative trials. *American Journal of Infection Control*, 35(2), 106–114. DOI: [10.1016/j.ajic.2006.09.005](https://doi.org/10.1016/j.ajic.2006.09.005)

¹⁴³ Raz R, Miron D, Colodner R, Staler Z, Samara Z, Keness Y. A 1-year trial of nasal mupirocin in the prevention of recurrent staphylococcal nasal colonization and skin infection. *Arch Intern Med*. 1996 May 27; 156(10):1109-12. PMID: 8638999.

¹⁴⁴ Whitman, T. J., Herlihy, R. K., Schlett, C. D., Murray, P. R., Grandits, G. A., Ganesan, A., Tribble, D. R. (2010). Chlorhexidine-impregnated cloths to prevent skin and soft-tissue infection in Marine recruits: a cluster-randomized, double-blind, controlled effectiveness trial. *Infection Control and Hospital Epidemiology: The Official Journal of the Society of Hospital Epidemiologists of America*, 31(12), 1207–1215. DOI: [10.1086/657136](https://doi.org/10.1086/657136)

¹⁴⁵ Ellis, M. W., Griffith, M. E., Dooley, D. P., McLean, J. C., Jorgensen, J. H., Patterson, J. E., Hospenthal, D. R. (2007). Targeted intranasal mupirocin to prevent colonization and infection by community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* strains in soldiers: a cluster randomized controlled trial. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 51(10), 3591–3598. DOI: [10.1128/AAC.01086-06](https://doi.org/10.1128/AAC.01086-06)

¹⁴⁶ Devriese, L. A. (1980). Sensitivity of staphylococci from farm animals to antibacterial agents used for growth promotion and therapy. A ten-year study. *Annales de Recherches Veterinaires. Annals of Veterinary Research*, 11(4), 399–408. PMID: [7337397](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7337397/)

¹⁴⁷ Aires-de-Sousa, M. (2017). Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* among animals: current overview. *Clinical Microbiology and Infection: The Official Publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*, 23(6), 373–380. DOI: [10.1016/j.cmi.2016.11.002](https://doi.org/10.1016/j.cmi.2016.11.002)

¹⁴⁸ Jamrozy, D. M., Fielder, M. D., Butaye, P., & Coldham, N. G. (2012). Comparative genotypic and phenotypic characterisation of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* ST398 isolated from animals and humans. *PLoS One*, 7(7), e40458. DOI: [10.1371/journal.pone.0040458](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0040458)

-
- ¹⁴⁹ Li, T., Lu, H., Wang, X., Gao, Q., Dai, Y., Shang, J., & Li, M. (2017). Molecular characteristics of *Staphylococcus aureus* causing bovine mastitis between 2014 and 2015. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 7, 127. DOI: [10.3389/fcimb.2017.00127](https://doi.org/10.3389/fcimb.2017.00127)
- ¹⁵⁰ Avberšek, J., Golob, M., Papić, B., Dermota, U., Grmek Košnik, I., Kušar, D., Zdovc, I. (2021). Livestock-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: Establishing links between animals and humans on livestock holdings. *Transboundary and Emerging Diseases*, 68(2), 789–801. DOI: [10.1111/tbed.13745](https://doi.org/10.1111/tbed.13745)
- ¹⁵¹ Salgueiro, V., Manageiro, V., Bandarra, N. M., Ferreira, E., Clemente, L., & Caniça, M. (2020). Genetic relatedness and diversity of *Staphylococcus aureus* from different reservoirs: Humans and animals of livestock, poultry, zoo, and aquaculture. *Microorganisms*, 8(9), 1345. DOI: [10.3390/microorganisms8091345](https://doi.org/10.3390/microorganisms8091345)
- ¹⁵² Moon, D. C., Jeong, S. K., Hyun, B.-H., & Lim, S.-K. (2019). Prevalence and characteristics of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolates in pigs and pig farmers in Korea. *Foodborne Pathogens and Disease*, 16(4), 256–261. DOI: [10.1089/fpd.2018.2509](https://doi.org/10.1089/fpd.2018.2509)
- ¹⁵³ Silva, N. C. C., Guimarães, F. F., Manzi, M. P., Júnior, A. F., Gómez-Sanz, E., Gómez, P., ... Torres, C. (2014). Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* of lineage ST398 as cause of mastitis in cows. *Letters in Applied Microbiology*, 59(6), 665–669. DOI: [10.1111/lam.12329](https://doi.org/10.1111/lam.12329)
- ¹⁵⁴ Albert, E., Biksi, I., Német, Z., Csuka, E., Kelemen, B., Morvay, F., ... Perreten, V. (2019). Outbreaks of a methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* clone ST398-t011 in a Hungarian equine clinic: Emergence of rifampicin and chloramphenicol resistance after treatment with these antibiotics. *Microbial Drug Resistance (Larchmont, N.Y.)*, 25(8), 1219–1226. DOI: [10.1089/mdr.2018.0384](https://doi.org/10.1089/mdr.2018.0384)
- ¹⁵⁵ Gómez-Sanz, E., Simón, C., Ortega, C., Gómez, P., Lozano, C., Zarazaga, M., & Torres, C. (2014). First detection of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* ST398 and *Staphylococcus pseudintermedius* ST68 from hospitalized equines in Spain. *Zoonoses and Public Health*, 61(3), 192–201. DOI: [10.1111/zph.12059](https://doi.org/10.1111/zph.12059)

¹⁵⁶ European Food Safety Authority. (2009). Analysis of the baseline survey on the prevalence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*(MRSA) in holdings with breeding pigs, in the EU, 2008 - Part A: MRSA prevalence estimates: Analysis of the baseline survey on MRSA in breeding pigs in the EU, 2008 - Part A. *EFSA Journal*, 7(11), 1376. DOI: [10.2903/j.efsa.2009.1376](https://doi.org/10.2903/j.efsa.2009.1376)

¹⁵⁷ Haran, K. P., Godden, S. M., Boxrud, D., Jawahir, S., Bender, J. B., & Sreevatsan, S. (2012). Prevalence and characterization of *Staphylococcus aureus*, including methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, isolated from bulk tank milk from Minnesota dairy farms. *Journal of Clinical Microbiology*, 50(3), 688–695. DOI: [10.1128/JCM.05214-11](https://doi.org/10.1128/JCM.05214-11)

¹⁵⁸ Gonano, M., Hein, I., Zangerl, P., Rammelmayr, A., & Wagner, M. (2009). Phenotypic and molecular characterization of *Staphylococcus aureus* strains of veterinary, dairy and human origin. *Epidemiology and Infection*, 137(5), 688–699. DOI: [10.1017/S0950268808001453](https://doi.org/10.1017/S0950268808001453)

¹⁵⁹ Rodríguez-Lázaro, D., Oniciuc, E.-A., García, P. G., Gallego, D., Fernández-Natal, I., Dominguez-Gil, M., Hernández, M. (2017). Detection and Characterization of *Staphylococcus aureus* and Methicillin-Resistant *S. aureus* in Foods Confiscated in EU Borders. *Frontiers in Microbiology*, 8, 1344. DOI: [10.3389/fmicb.2017.01344](https://doi.org/10.3389/fmicb.2017.01344)

¹⁶⁰ González-Domínguez, M. S., Carvajal, H. D., Calle-Echeverri, D. A., & Chinchilla-Cárdenas, D. (2020). Molecular detection and characterization of the *mecA* and *nuc* genes from *Staphylococcus* species (*S. aureus*, *S. pseudintermedius*, and *S. schleiferi*) isolated from dogs suffering superficial pyoderma and their antimicrobial resistance profiles. *Frontiers in Veterinary Science*, 7, 376. DOI: [10.3389/fvets.2020.00376](https://doi.org/10.3389/fvets.2020.00376)

¹⁶¹ Hariharan, H., Gibson, K., Peterson, R., Frankie, M., Matthew, V., Daniels, J., ... Sharma, R. N. (2014). *Staphylococcus pseudintermedius* and *Staphylococcus schleiferi* Subspecies *coagulans* from Canine Pyoderma Cases in Grenada, West Indies, and Their Susceptibility to Beta-Lactam Drugs. *Veterinary Medicine International*, 2014, 850126. DOI: [10.1155/2014/850126](https://doi.org/10.1155/2014/850126)

¹⁶² Pompilio, A., De Nicola, S., Crocetta, V., Guarnieri, S., Savini, V., Carretto, E., & Di Bonaventura, G. (2015). New insights in *Staphylococcus pseudintermedius* pathogenicity: antibiotic-resistant biofilm formation by a human wound-associated strain. *BMC Microbiology*, 15(1), 109. DOI: [10.1186/s12866-015-0449-x](https://doi.org/10.1186/s12866-015-0449-x)

¹⁶³ Casagrande Proietti, P., Stefanetti, V., Hyatt, D. R., Marenzoni, M. L., Capomaccio, S., Coletti, M., ... Passamonti, F. (2015). Phenotypic and genotypic characterization of canine pyoderma isolates of *Staphylococcus pseudintermedius* for biofilm formation. *The Journal of Veterinary Medical Science*, 77(8), 945–951. DOI: [10.1292/jvms.15-0043](https://doi.org/10.1292/jvms.15-0043)

¹⁶⁴ Bierowiec, Karolina, Płoneczka-Janeczko, K., & Rypuła, K. (2016a). Is the colonisation of *Staphylococcus aureus* in pets associated with their close contact with owners? *PLoS One*, 11(5), e0156052. DOI: [10.1155/2019/4360525](https://doi.org/10.1155/2019/4360525)

¹⁶⁵ Rubin, J. E., & Chirino-Trejo, M. (2011). Prevalence, sites of colonization, and antimicrobial resistance among *Staphylococcus pseudintermedius* isolated from healthy dogs in Saskatoon, Canada. *Journal of Veterinary Diagnostic Investigation: Official Publication of the American Association of Veterinary Laboratory Diagnosticians, Inc*, 23(2), 351–354. DOI: [10.1177/104063871102300227](https://doi.org/10.1177/104063871102300227)

¹⁶⁶ Onuma, K., Tanabe, T., & Sato, H. (2012). Antimicrobial resistance of *Staphylococcus pseudintermedius* isolates from healthy dogs and dogs affected with pyoderma in Japan: Antimicrobial resistance in *Staphylococcus pseudintermedius*. *Veterinary Dermatology*, 23(1), 17–22, e5. DOI: [10.1111/j.1365-3164.2011.00995.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-3164.2011.00995.x)

¹⁶⁷ Galletti, P., Wattam, A. R., Giacoboni, G., De Paulis, A., Bertona, E., Corso, A., & Rosato, A. E. (2019). Identification and molecular epidemiology of methicillin resistant *Staphylococcus pseudintermedius* strains isolated from canine clinical samples in Argentina. *BMC Veterinary Research*, 15(1), 264. DOI: [10.1186/s12917-019-1990-x](https://doi.org/10.1186/s12917-019-1990-x)

¹⁶⁸ Nomoto, H., Kutsuna, S., Nakamura, K., Nakamoto, T., Shimomura, A., Hirakawa, T., Ohmagari, N. (2020). Totally implantable venous access port infection caused by *Staphylococcus pseudintermedius*: Possible transmission from a companion dog to a human. *Journal of Infection and Chemotherapy: Official Journal of the Japan Society of Chemotherapy*, 26(12), 1305–1308. DOI: [10.1016/j.jiac.2020.07.011](https://doi.org/10.1016/j.jiac.2020.07.011)

¹⁶⁹ Blondeau, L. D., Rubin, J. E., Deneer, H., Kanthan, R., Sanche, S., Beshard, N., ... Blondeau, J. M. (2020). Bacteremia with *Staphylococcus pseudintermedius* in a 4 month old pediatric oncology patient. *Journal of Chemotherapy (Florence, Italy)*, 32(5), 260–262. DOI: [10.1080/1120009X.2020.1773627](https://doi.org/10.1080/1120009X.2020.1773627)

-
- ¹⁷⁰ Edwards, R. L., Heueck, I., Lee, S. G., Shah, I. T., Miller, J. J., Jezewski, A. J., Odom John, A. R. (2020). Potent, specific MEPicides for treatment of zoonotic staphylococci. *PLoS Pathogens*, 16(6), e1007806. DOI: [10.1371/journal.ppat.1007806](https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1007806)
- ¹⁷¹ Diaz, M. A., Gardner, L. B., & Libertin, C. R. (2019). *Staphylococcus pseudintermedius* catheter-related bloodstream infection after exposure to domestic dogs and a cat. *BMJ Case Reports*, 12(12), e231489. DOI: [10.1136/bcr-2019-231489](https://doi.org/10.1136/bcr-2019-231489)
- ¹⁷² Lozano, C., Rezusta, A., Ferrer, I., Pérez-Laguna, V., Zarazaga, M., Ruiz-Ripa, L., ... Torres, C. (2017). *Staphylococcus pseudintermedius* human infection cases in Spain: Dog-to-human transmission. *Vector Borne and Zoonotic Diseases (Larchmont, N.Y.)*, 17(4), 268–270. DOI: [10.1089/vbz.2016.2048](https://doi.org/10.1089/vbz.2016.2048)
- ¹⁷³ Spiliopoulou, I., & Petinaki, E. (2015). Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* colonization and infection risks from companion animals: current perspectives. *Veterinary Medicine (Auckland, N.Z.)*, 373. DOI: [10.2147/VMRR.S91313](https://doi.org/10.2147/VMRR.S91313)
- ¹⁷⁴ Bierowiec, Karolina, Płoneczka-Janeczko, K., & Rypuła, K. (2014). Cats and dogs as a reservoir for *Staphylococcus aureus*. *Postepy higieny i medycyny doswiadczalnej*, 68, 992–997. DOI: [10.5604/17322693.1117546](https://doi.org/10.5604/17322693.1117546)
- ¹⁷⁵ Bierowiec, K., Korzeniowska-Kowal, A., Wzorek, A., Rypuła, K., & Gamian, A. (2019). Prevalence of *Staphylococcus* species colonization in healthy and sick cats. *BioMed Research International*, 2019, 4360525. DOI: [10.5604/17322693.1117546](https://doi.org/10.5604/17322693.1117546)
- ¹⁷⁶ Rahman, M. M., Amin, K. B., Rahman, S. M. M., Khair, A., Rahman, M., Hossain, A., Alam, M. M. (2018). Investigation of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* among clinical isolates from humans and animals by culture methods and multiplex PCR. *BMC Veterinary Research*, 14(1). DOI: [10.1186/s12917-018-1611-0](https://doi.org/10.1186/s12917-018-1611-0)
- ¹⁷⁷ Tarazi, Y. H., Almajali, A. M., Kheer Ababneh, M. M., Ahmed, H. S., & Jaran, A. S. (2015). Molecular study on methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* strains isolated from dogs and associated personnel in Jordan. *Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine*, 5(11), 902–908. DOI: [10.1016/j.apitb.2015.06.015](https://doi.org/10.1016/j.apitb.2015.06.015)

-
- ¹⁷⁸ Grönthal, T., Ollilainen, M., Eklund, M., Piiparinen, H., Gindonis, V., Junnila, J., Rantala, M. (2015). Epidemiology of methicillin resistant *Staphylococcus pseudintermedius* in guide dogs in Finland. *Acta Veterinaria Scandinavica*, 57(1), 37. DOI: [10.1186/s13028-015-0129-8](https://doi.org/10.1186/s13028-015-0129-8)
- ¹⁷⁹ Haenni, M., Châtre, P., Dupieux-Chabert, C., Métayer, V., Bes, M., Madec, J.-Y., & Laurent, F. (2017). Molecular epidemiology of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in horses, cats, and dogs over a 5-year period in France. *Frontiers in Microbiology*, 8. DOI: [10.3389/fmicb.2017.02493](https://doi.org/10.3389/fmicb.2017.02493)
- ¹⁸⁰ Axon, J. E., Carrick, J. B., Barton, M. D., Collins, N. M., Russell, C. M., Kiehne, J., & Coombs, G. (2011). Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in a population of horses in Australia: EQUINE. *Australian Veterinary Journal*, 89(6), 221–225. DOI: [10.1111/j.1751-0813.2011.00711.x](https://doi.org/10.1111/j.1751-0813.2011.00711.x)
- ¹⁸¹ Walther, B., Wieler, L. H., Friedrich, A. W., Hanssen, A.-M., Kohn, B., Brunenberg, L., & Lübke-Becker, A. (2008). Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) isolated from small and exotic animals at a university hospital during routine microbiological examinations. *Veterinary Microbiology*, 127(1–2), 71–178. DOI: [10.1016/j.vetmic.2007.07.018](https://doi.org/10.1016/j.vetmic.2007.07.018)
- ¹⁸² Bramble, M., Morris, D., Tolomeo, P., & Lautenbach, E. (2011). Potential role of pet animals in household transmission of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: a narrative review. *Vector Borne and Zoonotic Diseases (Larchmont, N.Y.)*, 11(6), 617–620. DOI: [10.1089/vbz.2010.0025](https://doi.org/10.1089/vbz.2010.0025)
- ¹⁸³ Weese, J. S., Dick, H., Willey, B. M., McGeer, A., Kreiswirth, B. N., Innis, B., & Low, D. E. (2006). Suspected transmission of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* between domestic pets and humans in veterinary clinics and in the household. *Veterinary Microbiology*, 115(1–3), 148–155. DOI: [10.1016/j.vetmic.2006.01.004](https://doi.org/10.1016/j.vetmic.2006.01.004)
- ¹⁸⁴ Morris, D. O., Lautenbach, E., Zaoutis, T., Leckerman, K., Edelstein, P. H., & Rankin, S. C. (2012). Potential for pet animals to harbour methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* when residing with human MRSA patients: Role of pets as reservoirs for MRSA. *Zoonoses and Public Health*, 59(4), 286–293. DOI: [10.1111/j.1863-2378.2011.01448.x](https://doi.org/10.1111/j.1863-2378.2011.01448.x)

-
- ¹⁸⁵ Merz, A., Stephan, R., & Johler, S. (2016). Genotyping and DNA microarray based characterization of *Staphylococcus aureus* isolates from rabbit carcasses. *Meat Science*, *112*, 86–89. DOI: [10.1016/j.meatsci.2015.11.002](https://doi.org/10.1016/j.meatsci.2015.11.002)
- ¹⁸⁶ Holland, K. E. (2019). Acquiring a pet dog: A review of factors affecting the decision-making of prospective dog owners. *Animals: An Open Access Journal from MDPI*, *9*(4), 124. DOI: [10.3390/ani9040124](https://doi.org/10.3390/ani9040124)
- ¹⁸⁷ Gladwell, A. (2018, April 9). Extreme dog grooming: Harmless fun or threat to pets? *BBC*. Retrieved from <https://www.bbc.com/news/uk-england-43416967>.
- ¹⁸⁸ Pet Humanisation: The Trend and Its Strategic Impact on Global Pet Care Markets. (n.d.). Retrieved April 30, 2021, from Euromonitor.com website: <https://www.euromonitor.com/pet-humanisation-the-trend-and-its-strategic-impact-on-global-pet-care-markets/report>
- ¹⁸⁹ Messenger, A. M., Barnes, A. N., & Gray, G. C. (2014). Reverse zoonotic disease transmission (zooanthroponosis): a systematic review of seldom-documented human biological threats to animals. *PloS One*, *9*(2), e89055. DOI: [10.1371/journal.pone.0089055](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0089055)
- ¹⁹⁰ Chomel, B. B., & Sun, B. (2011). Zoonoses in the bedroom. *Emerging Infectious Diseases*, *17*(2), 167–172. DOI: [10.3201/eid1702.101070](https://doi.org/10.3201/eid1702.101070)
- ¹⁹¹ Overgaauw, P. A. M., Vinke, C. M., van Hagen, M. A. E., & Lipman, L. J. A. (2020). A One Health perspective on the human-companion animal relationship with emphasis on zoonotic aspects. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, *17*(11), 3789. DOI: [10.3390/ijerph17113789](https://doi.org/10.3390/ijerph17113789)
- ¹⁹² Stull, J. W., Peregrine, A. S., Sargeant, J. M., & Weese, J. S. (2013). Pet husbandry and infection control practices related to zoonotic disease risks in Ontario, Canada. *BMC Public Health*, *13*(1), 520. DOI: [10.1186 / 1471-2458-13-520](https://doi.org/10.1186/1471-2458-13-520)
- ¹⁹³ Mork, R. L., Hogan, P. G., Muenks, C. E., Boyle, M. G., Thompson, R. M., Sullivan, M. L., Fritz, S. A. (2020). Longitudinal, strain-specific *Staphylococcus aureus* introduction and transmission events in households of children with community-associated methicillin-resistant *S aureus* skin

and soft tissue infection: a prospective cohort study. *The Lancet Infectious Diseases*, 20(2), 188–198. DOI: [10.1016/S1473-3099\(19\)30570-5](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(19)30570-5)

¹⁹⁴ Boost, M., O'Donoghue, M., & James, A. (2008). Investigation of the role of dogs as reservoirs of *Staphylococcus aureus* and the transmission of strains between pet owners and their dogs. *Xianggang Yi Xue Za Zhi [Hong Kong Medical Journal]*, 14(5 Suppl), 15–18. PMID: [18941268](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18941268/)

¹⁹⁵ van Hal, S. J., Jensen, S. O., Vaska, V. L., Espedido, B. A., Paterson, D. L., & Gosbell, I. B. (2012). Predictors of mortality in *Staphylococcus aureus* Bacteremia. *Clinical Microbiology Reviews*, 25(2), 362–386. DOI: [10.1128/CMR.05022-11](https://doi.org/10.1128/CMR.05022-11)

¹⁹⁶ Owens, C. D., & Stoessel, K. (2008). Surgical site infections: epidemiology, microbiology and prevention. *The Journal of Hospital Infection*, 70 Suppl 2, 3–10. DOI: [10.1016/S0195-6701\(08\)60017-1](https://doi.org/10.1016/S0195-6701(08)60017-1)

¹⁹⁷ Yue, J., Dong, B. R., Yang, M., Chen, X., Wu, T., & Liu, G. J. (2016). Linezolid versus vancomycin for skin and soft tissue infections. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, (1), CD008056. DOI: [10.1002/14651858.CD008056.pub3](https://doi.org/10.1002/14651858.CD008056.pub3)

¹⁹⁸ Jenkins, A., Diep, B. A., Mai, T. T., Vo, N. H., Warrenner, P., Suzich, J., ... Sellman, B. R. (2015a). Differential Expression and Roles of *Staphylococcus aureus* Virulence Determinants during Colonization and Disease. *MBio*, 6(1). doi:10.1128/mbio.02272-14 DOI: [10.1128/mbio.02272-14](https://doi.org/10.1128/mbio.02272-14)

¹⁹⁹ Liaw, A. & Wiener, M. (2002). Classification and Regression by randomForest. *R News*, 2, 18–22.

²⁰⁰ Ahmad, M. K., & Asrar, A. (2014). Prevalence of methicillin resistant *Staphylococcus aureus* in pyogenic community and hospital acquired skin and soft tissues infections. *JPMA. The Journal of the Pakistan Medical Association*, 64(8), 892–895. PMID: 25252513

²⁰¹ Moran, G. J., Krishnadasan, A., Gorwitz, R. J., Fosheim, G. E., McDougal, L. K., Carey, R. B., EMERGENCY ID Net Study Group. (2006). Methicillin-resistant *S. aureus* infections among patients in the emergency department. *The New England Journal of Medicine*, 355(7), 666–674. DOI: [10.1056/NEJMoa055356](https://doi.org/10.1056/NEJMoa055356)

²⁰² Ray, G. T., Suaya, J. A., & Baxter, R. (2013). Incidence, microbiology, and patient characteristics of skin and soft-tissue infections in a U.S. population: a retrospective population-based study. *BMC Infectious Diseases*, 13(1), 252. DOI: [10.1186/1471-2334-13-252](https://doi.org/10.1186/1471-2334-13-252)

²⁰³ Ensínck, G., Ernst, A., Lazarte, G., Romagnoli, A., Sguassero, Y., Míguez, N., Cantador, A. (2018). Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections: 10-years' experience in a children's hospital in the city of Rosario, Argentina. *Archivos Argentinos de Pediatría*, 116(2), 119–125. DOI: [10.5546/aap.2018.eng.119](https://doi.org/10.5546/aap.2018.eng.119)

²⁰⁴ Valderrama-Beltrán, S., Gualtero, S., Álvarez-Moreno, C., Gil, F., Ruiz, A. J., Rodríguez, J. Y., Arias, C. A. (2019). Risk factors associated with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* skin and soft tissue infections in hospitalized patients in Colombia. *International Journal of Infectious Diseases: IJID: Official Publication of the International Society for Infectious Diseases*, 87, 60–66. DOI: [10.1016/j.ijid.2019.07.007](https://doi.org/10.1016/j.ijid.2019.07.007)

²⁰⁵ Schwaber, M. J., Wright, S. B., Carmeli, Y., Venkataraman, L., DeGirolami, P. C., Gramatikova, A., Gold, H. S. (2003). Clinical implications of varying degrees of vancomycin susceptibility in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Emerging Infectious Diseases*, 9(6), 657–664. DOI: [10.3201/eid0906.030001](https://doi.org/10.3201/eid0906.030001)

²⁰⁶ Aires de Sousa, M., & de Lencastre, H. (2004). Bridges from hospitals to the laboratory: genetic portraits of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* clones. *FEMS Immunology and Medical Microbiology*, 40(2), 101–111. DOI: [10.1016/S0928-8244\(03\)00370-5](https://doi.org/10.1016/S0928-8244(03)00370-5)

²⁰⁷ Jinnah F, Chowdhury K, Begum J, Sohail M, Rahman T, Ahmed S, Rumi AK, Morshed MG, Huq F. (1998) Multiresistant *Staphylococcus aureus* isolated from the wound of diabetic patients. *J Infect Dis Antimicrob Ag.*; 15:15–18.

²⁰⁸ Sachdev, D., Amladi, S., Natraj, G., Baveja, S., Kharkar, V., Mahajan, S., & Khopkar, U. (2003). An outbreak of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) infection in dermatology indoor patients. *Indian Journal of Dermatology, Venereology and Leprology*, 69(6), 377–380. PMID: 17642945

-
- ²⁰⁹ Garau, J., Ostermann, H., Medina, J., Avila, M., McBride, K., Blasi, F., & REACH study group. (2013). Current management of patients hospitalized with complicated skin and soft tissue infections across Europe (2010-2011): assessment of clinical practice patterns and real-life effectiveness of antibiotics from the REACH study. *Clinical Microbiology and Infection: The Official Publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*, 19(9), E377-85. DOI: [10.1111/1469-0691.12235](https://doi.org/10.1111/1469-0691.12235)
- ²¹⁰ Chakraborti, C., Le, C., & Yanofsky, A. (2010). Sensitivity of superficial cultures in lower extremity wounds. *Journal of Hospital Medicine: An Official Publication of the Society of Hospital Medicine*, 5(7), 415–420. DOI: [10.1002/jhm.688](https://doi.org/10.1002/jhm.688)
- ²¹¹ McNicholas, J., Gilbey, A., Rennie, A., Ahmedzai, S., Dono, J.-A., & Ormerod, E. (2005). Pet ownership and human health: a brief review of evidence and issues. *BMJ (Clinical Research Ed.)*, 331(7527), 1252–1254. DOI: [10.1136/bmj.331.7527.1252](https://doi.org/10.1136/bmj.331.7527.1252)
- ²¹² Day, M. J. (2010). One Health: the small animal dimension. *The Veterinary Record*, 167(22), 847–849. DOI: [10.1136/vr.c6492](https://doi.org/10.1136/vr.c6492)
- ²¹³ Overgaauw, P. A. M., van Zutphen, L., Hoek, D., Yaya, F. O., Roelfsema, J., Pinelli, E., Kortbeek, L. M. (2009). Zoonotic parasites in fecal samples and fur from dogs and cats in The Netherlands. *Veterinary Parasitology*, 163(1–2), 115–122 DOI: [10.1016/j.vetpar.2009.03.044](https://doi.org/10.1016/j.vetpar.2009.03.044)
- ²¹⁴ Westgarth, C., Pinchbeck, G. L., Bradshaw, J. W. S., Dawson, S., Gaskell, R. M., & Christley, R. M. (2008). Dog-human and dog-dog interactions of 260 dog-owning households in a community in Cheshire. *The Veterinary Record*, 162(14), 436–442. DOI: [10.1136/vr.162.14.436](https://doi.org/10.1136/vr.162.14.436)
- ²¹⁵ Moran, G. J., Krishnadasan, A., Mower, W. R., Abrahamian, F. M., LoVecchio, F., Steele, M. T., Talan, D. A. (2017). Effect of cephalexin plus trimethoprim-sulfamethoxazole vs cephalexin alone on clinical cure of uncomplicated cellulitis: A randomized clinical trial. *JAMA: The Journal of the American Medical Association*, 317(20), 2088–2096. DOI: [10.1001/jama.2017.5653](https://doi.org/10.1001/jama.2017.5653)
- ²¹⁶ Paez, A., & Skiest, D. (2008). Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: from the hospital to the community. *Current Infectious Disease Reports*, 10(1), 14–21. DOI: [10.1007/s11908-008-0005-z](https://doi.org/10.1007/s11908-008-0005-z)

-
- ²¹⁷ Stenstrom, R., Grafstein, E., Romney, M., Fahimi, J., Harris, D., Hunte, G., Christenson, J. (2009). Prevalence of and risk factors for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* skin and soft tissue infection in a Canadian emergency department. *CJEM*, 11(5), 430–438. DOI: [10.1017/s1481803500011623](https://doi.org/10.1017/s1481803500011623)
- ²¹⁸ Chow, A., Lim, V. W., Khan, A., Pettigrew, K., Lye, D. C. B., Kanagasabai, K., Holden, M. T. G. (2017). MRSA transmission dynamics among interconnected acute, intermediate-term, and long-term healthcare facilities in Singapore. *Clinical Infectious Diseases: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America*, 64 (suppl_2), S76–S81. DOI: [10.1093/cid/cix072](https://doi.org/10.1093/cid/cix072)
- ²¹⁹ Stenstrom, R., Grafstein, E., Romney, M., Fahimi, J., Harris, D., Hunte, G., Christenson, J. (2009). Prevalence of and risk factors for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* skin and soft tissue infection in a Canadian emergency department. *Canadian Journal of Emergency Medicine*, 11(5), 430-438. DOI: [10.1017/S1481803500011623](https://doi.org/10.1017/S1481803500011623)
- ²²⁰ Al Jalaf, M., Fadali, H., Alanee, R., Najjar, F., Al Deesi, Z., Seliem, R. M., & Nilles, E. J. (2018). Methicillin resistant *Staphylococcus Aureus* in emergency department patients in the United Arab Emirates. *BMC Emergency Medicine*, 18(1). DOI: [10.1186/s12873-018-0164-7](https://doi.org/10.1186/s12873-018-0164-7)
- ²²¹ Ray, G. Thomas, Suaya, J. A., & Baxter, R. (2013). Microbiology of skin and soft tissue infections in the age of community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease*, 76(1), 24–30. DOI: [10.1016/j.diagmicrobio.2013.02.020](https://doi.org/10.1016/j.diagmicrobio.2013.02.020)
- ²²² Miller, L. G., Perdreau-Remington, F., Bayer, A. S., Diep, B., Tan, N., Bharadwa, K., Spellberg, B. (2007). Clinical and epidemiologic characteristics cannot distinguish community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection from methicillin-susceptible *S. aureus* infection: a prospective investigation. *Clinical Infectious Diseases: Official Publication of the Infectious Diseases Society of America*, 44(4), 471–482. DOI: [10.1086/511033](https://doi.org/10.1086/511033)
- ²²³ Bert, F., Gualano, M. R., Camussi, E., Pieve, G., Voglino, G., & Siliquini, R. (2016). Animal assisted intervention: A systematic review of benefits and risks. *European Journal of Integrative Medicine*, 8(5), 695–706. DOI: [10.1016/j.eujim.2016.05.005](https://doi.org/10.1016/j.eujim.2016.05.005)

²²⁴ Feßler, A. T., Schuenemann, R., Kadlec, K., Hensel, V., Brombach, J., Murugaiyan, J., Schwarz, S. (2018). Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) and methicillin-resistant *Staphylococcus pseudintermedius* (MRSP) among employees and in the environment of a small animal hospital. DOI: [10.1016/j.vetmic.2018.06.001](https://doi.org/10.1016/j.vetmic.2018.06.001)

²²⁵ Ferreira, J. P., Anderson, K. L., Correa, M. T., Lyman, R., Ruffin, F., Reller, L. B., & Fowler, V. G., Jr. (2011). Transmission of MRSA between companion animals and infected human patients presenting to outpatient medical care facilities. *PloS One*, 6(11), e26978. DOI: [10.1371/journal.pone.0026978](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0026978)

²²⁷ Diario InfoBae (2011, September 16). Argentina, el país de la región con más mascotas por habitante. Retrieved April 30, 2021, from infobae website: <https://www.infobae.com/2011/09/16/605985-argentina-el-pais-la-region-mas-mascotas-habitante/>

²²⁸ Gates, M. C., Walker, J., Zito, S., & Dale, A. (2019). Cross-sectional survey of pet ownership, veterinary service utilization, and pet-related expenditures in New Zealand. *New Zealand Veterinary Journal*, 67(6), 306–314. DOI: [10.1080/00480169.2019.1645626](https://doi.org/10.1080/00480169.2019.1645626)

²²⁹ Miró, G., Gálvez, R., Montoya, A., Delgado, B., & Drake, J. (2020). Survey of Spanish pet owners about endoparasite infection risk and deworming frequencies. *Parasites & Vectors*, 13(1), 101. DOI: [10.1186/s13071-020-3976-8](https://doi.org/10.1186/s13071-020-3976-8)

²³⁰ Strube, C., Neubert, A., Springer, A., & von Samson-Himmelstjerna, G. (2019). Survey of German pet owners quantifying endoparasitic infection risk and implications for deworming recommendations. *Parasites & Vectors*, 12(1), 203. DOI: [10.1186 / s13071-019-3410-2](https://doi.org/10.1186/s13071-019-3410-2)

²³¹ Hanberger, H., Walther, S., Leone, M., Barie, P. S., Rello, J., Lipman, J., Vincent, J.-L. (2011). Increased mortality associated with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) infection in the Intensive Care Unit: results from the EPIC II study. *International Journal of Antimicrobial Agents*, 38(4), 331–335. DOI: [10.1016/j.ijantimicag.2011.05.013](https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2011.05.013)

²³² Shorr, A. F., Zilberberg, M. D., Micek, S. T., & Kollef, M. H. (2008). Prediction of infection due to antibiotic-resistant bacteria by select risk factors for health care-associated

pneumonia. Archives of Internal Medicine, 168(20), 2205–2210.

DOI: [10.1001/archinte.168.20.2205](https://doi.org/10.1001/archinte.168.20.2205)

²³³ Maguire, J. L., Kulik, D. M., Laupacis, A., Kuppermann, N., Uleryk, E. M., & Parkin, P. C. (2011). Clinical prediction rules for children: a systematic review. *Pediatrics*, 128(3), e666-77.

DOI: [10.1542/peds.2011-0043](https://doi.org/10.1542/peds.2011-0043)

²³⁴ Tacconelli, E., Venkataraman, L., De Girolami, P. C., & D'Agata, E. M. C. (2004). Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteraemia diagnosed at hospital admission: distinguishing between community-acquired versus healthcare-associated strains. *The Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 53(3), 474–479.

²³⁵ Jino, S., Chang, S., & Donskey, C. J. (2012). A negative nares screen in combination with absence of clinical risk factors can be used to identify patients with very low likelihood of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection in a Veterans Affairs hospital. *American Journal of Infection Control*, 40(9), 782–786. DOI: [10.1016/j.ajic.2011.10.010](https://doi.org/10.1016/j.ajic.2011.10.010)

²³⁶ Herrmann, M., Petit, C., Dawson, A., Biechele, J., Halfmann, A., von Müller, L., ... Gärtner, B. (2013). Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in Saarland, Germany: a statewide admission prevalence screening study. *PloS One*, 8(9), e73876. DOI: [10.1371/journal.pone.0073876](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0073876)

²³⁷ Cardoso, T., Ribeiro, O., Aragão, I. C., Costa-Pereira, A., & Sarmento, A. E. (2012). Additional risk factors for infection by multidrug-resistant pathogens in healthcare-associated infection: a large cohort study. *BMC Infectious Diseases*, 12(1), 375. DOI: [10.1186/1471-2334-12-375](https://doi.org/10.1186/1471-2334-12-375)

²³⁸ Furuno, J. P., Harris, A. D., Wright, M.-O., McGregor, J. C., Venezia, R. A., Zhu, J., & Perencevich, E. N. (2004). Prediction rules to identify patients with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and vancomycin-resistant enterococci upon hospital admission. *American Journal of Infection Control*, 32(8), 436–440.

DOI: [10.1016/j.ajic.2004.03.009](https://doi.org/10.1016/j.ajic.2004.03.009)

²³⁹ Minhas, P., Perl, T. M., Carroll, K. C., Shepard, J. W., Shangraw, K. A., Fellerman, D., & Ziai, W. C. (2011). Risk factors for positive admission surveillance cultures for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and vancomycin-resistant enterococci in a neurocritical care unit. *Critical Care Medicine*, 39(10), 2322–2329. DOI: [10.1097/CCM.0b013e3182227222](https://doi.org/10.1097/CCM.0b013e3182227222)

²⁴⁰ Valderrama-Beltrán, S., Gualtero, S., Álvarez-Moreno, C., Gil, F., Ruiz, A. J., Rodríguez, J. Y., Arias, C. A. (2019). Risk factors associated with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* skin and soft tissue infections in hospitalized patients in Colombia. *International Journal of Infectious Diseases: IJID: Official Publication of the International Society for Infectious Diseases*, 87, 60–66. DOI: [10.1016/j.ijid.2019.07.007](https://doi.org/10.1016/j.ijid.2019.07.007)

²⁴¹ Glaser, C. A., Angulo, F. J., & Rooney, J. A. (1994). Animal-associated opportunistic infections among persons infected with the human immunodeficiency virus. *Clinical Infectious Diseases: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America*, 18(1), 14–24. DOI: [10.1093/clinids/18.1.14](https://doi.org/10.1093/clinids/18.1.14)

²⁴² Hemsworth, S., & Pizer, B. (2006). Pet ownership in immunocompromised children--a review of the literature and survey of existing guidelines. *European Journal of Oncology Nursing: The Official Journal of European Oncology Nursing Society*, 10(2), 117–127. DOI: [10.1016/j.ejon.2005.08.001](https://doi.org/10.1016/j.ejon.2005.08.001)