

Curso 2009/10  
**CIENCIAS Y TECNOLOGÍAS/3**  
I.S.B.N.: 978-84-7756-931-2

**TERESITA DELGADO MELIÁN**

**Estudio epidemiológico de *Staphylococcus aureus*  
resistentes a meticilina aislados  
en el Hospital Universitario de Canarias  
(2000-2004)**

**Directores**

**ANTONIO SIERRA LÓPEZ  
M<sup>a</sup>. ISABEL MONTESINOS HERNÁNDEZ**



**SOPORTES AUDIOVISUALES E INFORMÁTICOS**  
**Serie Tesis Doctorales**

## **AGRADECIMIENTOS**

Al Dr. Sierra López por su tutela constante y por su inagotable capacidad de trabajo.

A la Dra. Montesinos por su apoyo y su predisposición a compartir. Sin su generosidad este trabajo no hubiera sido posible.

A los compañeros del Servicio de Medicina Preventiva del Hospital Universitario de Canarias, por su dedicación y por tantas horas de trabajo compartidas.

A los compañeros del Servicio de Microbiología del Hospital Universitario de Canarias, por su colaboración y ayuda en este trabajo.

A Alejandro Jiménez Sosa, responsable de Bioestadística y Metodología de la Unidad de Investigación del Hospital Universitario de Canarias, por el análisis estadístico.

A mi familia y a todos mis amigos, que de algún otro modo también han sido partícipes de este trabajo.

# ÍNDICE

1. JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS	1
2. REVISIÓN Y ANTECEDENTES	5
2.1. Generalidades de <i>Staphylococcus aureus</i>	6
2.2. Patogénesis de <i>Staphylococcus aureus</i>	9
2.3. Los mecanismos de resistencia antimicrobiana de <i>S. aureus</i>	10
2.3.1. Los mecanismos de resistencia a los beta-lactámicos	11
2.3.2. Los mecanismos de resistencia a los glucopéptidos	14
2.3.2.1. La resistencia intermedia a los glucopéptidos	14
2.3.2.2. La resistencia de alto nivel a los glucopéptidos	15
2.3.3. Los mecanismos de resistencia a los macrólidos, lincosamidas y estreptograminas	15
2.3.4. Los mecanismos de resistencia a las fluoroquinolonas	16
2.3.5. Los mecanismos de resistencia a los aminociclósidos	16
2.3.6. Los mecanismos de resistencia al linezolid	17
2.4. La epidemiología de <i>Staphylococcus aureus</i> resistente a la meticilina	17
2.4.1. La cadena epidemiológica en relación con la atención sanitaria	18
2.4.1.1. El reservorio	18
2.4.1.1.1. El paciente	18
2.4.1.1.2. El personal sanitario	20
2.4.1.2. El mecanismo de transmisión	21
2.4.1.3. El huésped	22
2.4.2. La cadena epidemiológica en la comunidad	22
2.5. La evolución de la diseminación mundial de <i>Staphylococcus aureus</i> resistente a la meticilina (SARM)	25
2.5.1. Europa	25
2.5.1.1. España	26
2.5.2. Asia	27
2.5.3. América	27

---

---

2.5.4. Oceanía	28
2.6. Manifestaciones clínicas	28
2.6.1. Bacteriemia	30
2.6.2. Infección respiratoria	31
2.6.3. Infección de piel y partes blandas	32
2.7. Las estrategias de vigilancia y control de SARM	32
2.7.1. La vigilancia epidemiológica de SARM	33
2.7.1.1. Indicadores	35
2.7.2. Las medidas de control	38
2.7.2.1. Las medidas administrativas	38
2.7.2.2. El control del consumo de antimicrobianos y política de antibióticos	40
2.7.2.3. La formación del personal y familiares	41
2.7.2.4. Las precauciones de contacto	42
2.7.2.5. Las medidas ambientales	46
2.7.2.6. El tratamiento del paciente colonizado	47
2.7.2.7. La vigilancia activa	51
2.7.2.8. La detección de la colonización por SARM en los trabajadores sanitarios	54
2.8. Los marcadores epidemiológicos	55
2.8.1. La leucocidina de Pantón-Valentine (LPV)	57
2.8.2. La electroforesis en campo pulsante (PFGE)	58
2.8.3. Las técnicas basadas en la amplificación del ADN	61
2.8.4. El <i>Multilocus Sequence Typing</i> (MLST)	62
2.8.5. Los tipos de SCCmec	63
2.8.6. Epidemiología molecular de SARM	64
3. MATERIAL Y MÉTODO	67
3.1. Casos	68

3.2. Datos demográficos y clínicos	70
3.3. Muestras del sistema de vigilancia epidemiológica	72
3.4. Procedimiento de vigilancia y control de la infección	73
3.5. Indicadores utilizados para la vigilancia de SARM	74
3.5.1. Indicadores por pacientes	74
3.5.2. Indicadores por infecciones	74
3.6. Medidas adoptadas en el aislamiento de contacto	75
3.7. Tratamiento de portadores	75
3.8. Controles microbiológicos del estado de portador	76
3.9. Definición y medidas adoptadas en los brotes	76
3.10. Identificación y estudio de sensibilidad antibiótica de los aislamientos de SARM	77
3.11. Tipificación molecular	78
3.11.1. Análisis del ADN cromosómico mediante macrorrestricción y electroforesis en campo pulsante (PFGE)	79
3.11.2. Análisis del ADN por secuenciación: <i>Multilocus Sequence Typing</i> (MLST)	83
3.11.3. Polimorfismo del gen de la proteína A ( <i>spa</i> )	84
3.11.4. Tipo de casete cromosómico estafilococico <i>mec</i> (SCC <i>mec</i> Typing)	86
3.12. Análisis estadístico	89
<b>4. RESULTADOS</b>	<b>90</b>
4.1. Las características demográficas y clínicas de los pacientes	91
4.2. Pacientes con aislamientos de SARM en muestras clínicas	93
4.2.1. Pacientes con aislamiento de SARM de adquisición nosocomial	95
4.2.2. Pacientes con aislamiento de SARM extrahospitalario: adquisición nosocomial importada (ANI), adquisición relacionada con los cuidados sanitarios (ARCS) o adquisición comunitaria (AC)	99
4.3. Pacientes con aislamiento de SARM en muestras de vigilancia epidemiológica	102

4.4. Manifestaciones clínicas	105
4.4.1. Las bacteriemias por SARM	107
4.4.2. Las infecciones nosocomiales por SARM	109
4.5. Las estrategias de control	114
4.5.1. Las precauciones de contacto	114
4.5.2. Los cultivos de vigilancia	114
4.5.3. El tratamiento de descolonización	115
4.5.3.1. Las pautas del tratamiento con mupirocina	117
4.6. Detección de la resistencia a la oxacilina de los aislamientos de SARM	119
4.7. Porcentaje de resistencia a los antibióticos estudiados en los aislamientos de SARM obtenidos en muestras clínicas	120
4.8. Genotipado de <i>Staphylococcus aureus</i> resistentes a meticilina	121
4.8.1. Aparición y emergencia de nuevos clones durante el periodo de estudio	124
4.8.1.1. ST5-MRSAII (Nueva York-Japonés)	124
4.8.1.2. ST36-MRSAII (EMRSA-16)	125
4.8.1.3. ST22-MRSAIV (EMRSA-15)	125
4.8.2. Porcentaje de resistencia a los antibióticos estudiados en los aislamientos de SARM para cada clon	129
4.8.3. Distribución por unidades de hospitalización de los distintos clones	131
4.8.4. Distribución por muestras clínicas de los distintos clones	132
4.8.5. Distribución por muestras de vigilancia de los distintos clones	136
4.9. Descripción de los brotes epidémicos	137
4.9.1. Descripción de un brote en la planta de hospitalización 6ºPar (Medicina Interna/Oncología Médica). Mayo-Junio de 2000	137
4.9.2. Descripción de un brote en la Unidad de Cuidados Intensivos. Abril de 2001	137
4.9.3. Descripción de un brote en la planta de hospitalización 6ºPar (Medicina Interna/Oncología Médica). Abril de 2001	138
4.9.4. Descripción de un brote en la planta de hospitalización 6ºImpar (Medicina Interna). Mayo de 2001	138

4.9.5. Descripción de un brote en la Unidad de Cuidados Intensivos. Agosto de 2001	139
4.9.6. Descripción de un brote en la planta de hospitalización 6ªImpar (Medicina Interna). Agosto de 2001	139
4.9.7. Descripción de un brote en la planta de hospitalización 5ªImpar (COT). Febrero de 2002	140
4.9.8. Descripción de un brote en la Unidad de Cuidados Intensivos. Marzo de 2002	140
4.9.9. Descripción de un brote en la Unidad de Cuidados Intensivos. Abril de 2002	141
4.9.10. Descripción de un brote en la planta de hospitalización 10ªPar (Medicina Interna/Infecciosos/Digestivo/CMF/Dermatología). Junio de 2003	141
4.9.11. Descripción de un brote en la Unidad de Cuidados Intensivos. Mayo de 2004	142
4.9.12. Descripción de un brote en la planta de hospitalización 8ªPar (Urología). Agosto de 2004	142
<b>5. DISCUSIÓN</b>	<b>143</b>
5.1. Las características demográficas y clínicas de los pacientes	144
5.2. Pacientes con aislamientos de SARM en muestras clínicas	145
5.2.1. Pacientes con aislamiento de SARM de adquisición nosocomial	146
5.2.2. Pacientes con aislamiento de SARM extrahospitalario: adquisición nosocomial importada (ANI), adquisición relacionada con los cuidados sanitarios (ARCS) o adquisición comunitaria (AC)	148
5.3. Pacientes con aislamiento de SARM en muestras de vigilancia epidemiológica	149
5.4. Manifestaciones clínicas	150
5.4.1. Las bacteriemias por SARM	151
5.4.2. Las infecciones nosocomiales por SARM	152
5.5. Las estrategias de control	154
5.5.1. Las precauciones de contacto	156
5.5.2. Los cultivos de vigilancia	157
5.5.3. El tratamiento de descolonización	158



5.5.3.1. Las pautas del tratamiento con mupirocina	159
5.6. Porcentaje de resistencia a los antibióticos estudiados en los aislamientos de SARM obtenidos en muestras clínicas	161
5.7. Genotipado de <i>Staphylococcus aureus</i> resistentes a meticilina	162
5.7.1. Aparición y emergencia de nuevos clones durante el periodo de estudio	163
5.7.2. Porcentaje de resistencia a los antibióticos estudiados en los aislamientos de SARM para cada clon	164
5.7.3. Distribución por unidades de hospitalización de los distintos clones	165
5.7.4. Distribución por muestras clínicas de los distintos clones	165
5.8. Descripción de los brotes epidémicos	167
6. CONCLUSIONES	168
7. BIBLIOGRAFÍA	174

# **1. JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS**

## 1. JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS

*Staphylococcus aureus* constituye un ejemplo de microorganismo en constante evolución ya que ha demostrado una eficaz adaptación a los cambios del entorno. En las últimas décadas se ha observado un progresivo aumento en la incidencia de las infecciones causadas por este microorganismo además de un incremento de la resistencia a los antibióticos.

A partir de 1965 en Europa y de 1974 en Estados Unidos, la infección por *Staphylococcus aureus* con resistencia a la meticilina (SARM) supuso un cambio en las medidas de control y tratamiento de las infecciones producidas por este microorganismo. La emergencia de las infecciones asociadas a cuidados sanitarios por SARM supuso la implantación de distintas estrategias de prevención, aunque su aplicación ha tenido un impacto muy desigual.

Estos microorganismos inicialmente se aislaban en pacientes hospitalizados pero debido a su elevada incidencia, cada vez con mayor frecuencia se producen casos en la comunidad. Sin embargo, en los últimos años han aparecido brotes comunitarios de infección por SARM en pacientes sin ninguna relación con cuidados sanitarios y en los que los clones aislados son distintos genéticamente a los relacionados con cuidados sanitarios.

Para comprender mejor la dinámica de la epidemiología de SARM es importante el análisis de la epidemiología molecular mediante el genotipado de los aislamientos utilizando diversas técnicas moleculares, que incluyen la electroforesis en campo pulsante (PFGE), el *multilocus sequence typing* (MLST) y el *spatyping*.

Teniendo en cuenta la importancia y el impacto de las infecciones por SARM y la experiencia en nuestro medio, se planteó el estudio de SARM aislados en el Hospital Universitario de Canarias entre mayo de 2000 y diciembre de 2004, siendo nuestros objetivos los siguientes:

1. Conocer la incidencia de infecciones por *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina (SARM) en pacientes hospitalizados en el Hospital Universitario de Canarias (HUC) durante el periodo de estudio (mayo 2000 hasta diciembre 2004).
2. Describir las características demográficas, clínicas y epidemiológicas de los casos de SARM.
3. Evaluar las medidas de control establecidas en los pacientes con aislamiento de SARM y la repercusión de las mismas en el control de la infección nosocomial.
4. Analizar la utilidad de la mupirocina en la erradicación del estado de portador y la correlación entre la actividad *in vitro* y *in vivo*.
5. Estudiar las cepas de SARM aisladas mediante marcadores fenotípicos (patrones de resistencia de las cepas de SARM a otros antibióticos no beta-lactámicos) y marcadores genotípicos (PFGE) para determinar las cepas circulantes en el HUC.
6. Establecer la relación clonal de las cepas aisladas mediante la aplicación de técnicas moleculares de secuenciación (MLST).
7. Estudiar la aparición y frecuencia de la infección comunitaria por SARM durante el periodo de estudio (mayo 2000 hasta diciembre 2004).

8. Comparar los resultados obtenidos en este estudio y los obtenidos en el estudio realizado en el periodo desde 1997 hasta abril 2000 y analizar la evolución de la infección de SARM en el HUC

## **2. REVISIÓN Y ANTECEDENTES**

## 2. REVISIÓN Y ANTECEDENTES

### 2.1. GENERALIDADES DE *Staphylococcus aureus*

Los miembros del género *Staphylococcus* son cocos grampositivos aislados o formando parejas, tétradas, cadenas cortas y grupos a modo de racimos irregulares. Los estafilococos son bacterias inmóviles, no forman esporas, generalmente no poseen cápsula y salvo raras excepciones son anaerobias facultativas (Mandell, 2006).

El género *Staphylococcus* agrupa 42 especies, de las cuales alrededor de la mitad se encuentran en el ser humano. Sólo unos pocos son patógenos en ausencia de circunstancias predisponentes por parte del huésped, como inmunosupresión o presencia de un cuerpo extraño, siendo *S. aureus* la especie más importante de todo el género en patología infecciosa. La principal característica que diferencia a *Staphylococcus aureus* de las demás especies de estafilococos es la producción del enzima coagulasa, que permite a la bacteria coagular el plasma. Las demás especies no producen este enzima (coagulasa negativos) y de forma genérica se agrupa con esta denominación a todas las especies de *Staphylococcus* diferentes de *Staphylococcus aureus* (coagulasa positivo).

La heterogeneidad de las enfermedades que es capaz de producir y la capacidad única de *S. aureus* para desarrollar resistencias a casi cualquier nuevo antibiótico reflejan la extraordinaria capacidad de este microorganismo para adaptarse y sobrevivir en una gran diversidad de entornos. Durante los últimos años, la disección molecular y genética de *S. aureus* ha revelado un gran número de adhesinas de superficie que intervienen en la adherencia y colonización de los tejidos diana, así como enzimas y toxinas

secretadas responsables de la invasión y de la producción de enfermedad. El desarrollo de la investigación genómica y la disponibilidad de las secuencias completas de nucleótidos de varios genomas de *S. aureus* han ayudado a completar esta imagen. *S. aureus* contiene numerosos fragmentos movilizables de ADN exógeno, como secuencias de inserción, transposones, bacteriófagos e islas de patogenicidad que contienen determinantes específicos responsables de la enfermedad y de la resistencia antibiótica (Kuroda, 2001; Baba, 2002).

*S. aureus* es tanto un microorganismo colonizador como patógeno. Las fosas nasales son el principal nicho ecológico para *S. aureus*, de forma que aproximadamente el 20% de los individuos están persistentemente colonizados nasalmente y el 30% de forma intermitente. Sin embargo otras localizaciones pueden estar colonizadas, incluyendo axilas, ingles, periné, faringe y tracto gastrointestinal. La colonización proporciona un reservorio desde el cual *S. aureus* llegar a producir una infección.

Para su cultivo e identificación de estafilococos, las muestras deben inocularse en agar sangre y en medios líquidos enriquecidos. Normalmente, se obtiene un crecimiento significativo en 18-24 horas, aunque la incubación prolongada es importante para detectar variantes morfológicas como la variante de colonias pequeñas. Las variantes de colonias pequeñas crecen en forma de colonias diminutas, difíciles de distinguir, que pueden identificarse equivocadamente como contaminantes. Se deben a mutaciones en la cadena respiratoria y, posiblemente, a otros tipos de mutaciones aún desconocidos. Los mutantes en la cadena respiratoria tiene un potencial transmembrana más bajo, lo que les otorga resistencia a los aminoglucósidos debido a un menor depósito intracelular de estos



compuestos. La variante de colonias pequeñas son tanto o más virulentas que las colonias de crecimiento rápido en determinadas infecciones como la osteoartritis o la endocarditis experimental y son a menudo tolerantes para numerosos antibióticos, como los beta-lactámicos y glucopéptidos. Debe sospecharse la presencia de esta variante ante infecciones silentes y recurrentes como la osteomielitis crónica o la infección de prótesis osteosintéticas. Son especialmente difíciles de erradicar y pueden necesitar una antibioterapia prolongada y combinaciones farmacológicas específicas (Mandel 2006).

El diagnóstico se podrá realizar mediante las técnicas de fenotipia convencional, aunque en los últimos años se está trabajando en el diagnóstico molecular, tanto para la detección de patógenos microbianos como en la determinación de su perfil de resistencia a los fármacos. Estas técnicas son muy eficaces, pero tienen algunas limitaciones. Por ejemplo, pueden ser útiles en zonas anatómicas estériles y pueden llevar a confusión en el caso de infección polimicrobiana.

El diagnóstico molecular desempeña un importante papel en el caso de infecciones con cultivo negativo, lo que es frecuente cuando el tratamiento antibiótico ha comenzado antes de que se recojan las muestras clínicas. Además del diagnóstico directo de la especie, se están desarrollando sistemas para detectar la resistencia a antibióticos. Probablemente, el futuro de estas herramientas está en la tecnología de los microchips con la que muestras amplificadas son rastreadas con sondas frente a estructuras micromatriciales, lo que permite la identificación de especies concomitantes y la resistencia de numerosas bacterias. Sin embargo, aunque estos métodos son rápidos no proporcionan la posibilidad de disponer de

microorganismos vivos para su caracterización, por lo que no reemplaza a los cultivos convencionales.

## **2.2. PATOGÉNESIS DE *Staphylococcus aureus***

La patogenia de las infecciones producidas por *Staphylococcus aureus* es un fenómeno complejo debido a que está extremadamente bien equipado con factores de virulencia. (factor de agregación, proteínas de unión a fibrinógeno, polisacárido de adhesión intracelular, cápsula polisacárida, proteína A, leucocidina de Pantón Valentine, proteasas, lipasas...) que intervienen en la colonización del huésped y en la producción de enfermedad. Por ejemplo, la leucocidina de Pantón Valentine (LPV), es una toxina con dos componentes denominados proteínas S y F y su capacidad leucocitolítica, hemolítica y dermonecrótica dependerá de la combinación de tales proteínas. La LPV puede inducir la liberación de enzimas inflamatorios y citocinas en PMN y también puede producir apoptosis de PMN y necrosis en altas concentraciones.

Para una adecuada supervivencia e invasión del huésped, todo este sistema complejo de factores de virulencia tiene que estar coordinado por un sistema de comunicación célula-célula que se conoce con el nombre de *quorum sensing* (QS). El QS está mediado por pequeñas proteínas producidas por las bacterias que se denominan autoinductores y que, dependiendo de factores ambientales, pueden activar un gran número de genes incluyendo factores de virulencia. El sistema de QS más estudiado en *Staphylococcus aureus* se denomina regulador de genes accesorios o *agr* (Yarwood, 2003). El locus *agr* fue el primer sistema regulador de dos componentes con repercusión sobre los genes de virulencia,

descritos en *S. aureus*. Desde entonces se han descrito al menos otros tres sistemas reguladores de dos componentes que afecta a la expresión génica global. Estos sistemas son *sae* (exoproteína de *S. aureus*), *arlS* (sensor del locus relacionado con la autólisis) y *srrAB* (respuesta respiratoria estafilocócica). Afectan a la expresión génica bien de forma directa o indirecta al interferir con el *agr*.

Experimentos genéticos y funcionales han revelado la existencia de al menos cuatro grupos *agr* en *S. aureus*, que fueron caracterizados por variaciones específicas en las tres proteínas AgrB (el transportador-procesador), AgrD (el precursor del péptido de autoinducción) y AgrC (el receptor). La importancia de estos grupos se ha dirigido tanto a que podrían ser mutuamente excluyentes cuando tratan de colonizar el mismo nicho de forma simultánea o a que representen un marcador clonal de diferentes cepas estafilocócicas que han evolucionado en medios distintos.

### **2.3. LOS MECANISMOS DE RESISTENCIA ANTIMICROBIANA DE *Staphylococcus aureus***

*S. aureus* ha desarrollado resistencia a prácticamente todas las clases de antibióticos disponibles en la clínica. Esta resistencia abarca a los inhibidores de la pared celular como los beta-lactámicos y los glucopéptidos, inhibidores ribosómicos como la macrolido-lincosamida-estreptogramina B (MLS<sub>B</sub>), aminoglucósidos, tetraciclinas, ácido fusídico, oxazolidinonas, el inhibidor de la ARN-polimerasa rifampicina, las quinolonas bloqueantes de la ADN-girasa y el antimetabolito trimetoprima-sulfametoxazol.

Poco después de que la penicilina G estuviera disponible se publicó el aislamiento de una cepa de *S. aureus* resistente. Aunque inicialmente su aparición era esporádica, este tipo de resistencia, rápidamente se extendió pero la aparición de la meticilina resolvió el problema de la resistencia, aunque temporalmente ya que en 1961, el mismo año de su introducción como agente terapéutico, se informó la aparición de una cepa resistente a la meticilina (Barber, 1961) Las primeras cepas de *Staphylococcus aureus* resistentes a la meticilina (SARM) se aislaron en Inglaterra, aunque con el tiempo ha ido extendiéndose progresivamente y constituye actualmente un problema en todo el mundo.

### **2.3.1. LOS MECANISMOS DE RESISTENCIA A LOS BETA-LACTÁMICOS**

La penicilina y otros beta-lactámicos actúan uniéndose a un grupo de enzimas bacterianas denominadas "penicillin-binding proteins" o PBPs (proteínas de unión a la penicilina) que catalizan la transpeptidación, la transglicosilación y la carboxipeptidación, funciones importantes para la unión cruzada del peptidoglicano a la pared celular. Los betalactámicos actúan como sustratos competitivos de la transpeptidasa, al presentar una similitud estructural con el extremo D-alanina-D-alanina del pentapéptido que enlaza las cadenas de N-acetilmurámico y N-acetilglucosamina del peptidoglicano. Por lo tanto, las penicilinas inhiben la transpeptidación desestabilizando la pared celular, y como consecuencia se produce la muerte y lisis bacteriana (Massova, 1998).

A continuación se presentan los distintos mecanismos de resistencia de *Staphylococcus aureus* a los beta-lactámicos. El primero que se describió fue la inactivación enzimática por beta-lactamasas

(penicilinasas) que afecta a las penicilinas naturales y semisintéticas, pero no al resto de los beta-lactámicos; en segundo lugar se describe la resistencia por alteración de las proteínas fijadoras de penicilina (PBPs) que afecta a todos los beta-lactámicos y en tercer lugar, el fenómeno de la tolerancia, que asimismo afecta a todos los beta-lactámicos:

Producción de beta-lactamasas: En este caso, el microorganismo produce un enzima extracelular que inactiva el antibiótico. *S. aureus* probablemente tiene cuatro tipos diferentes de betalactamasas. Estos enzimas son generalmente inducibles y ocasionalmente constitutivos. Más frecuentemente son mediados por plásmidos, los cuales lleva otros genes importantes tales como aquellos que determinan la resistencia a eritromicina y a otros antibióticos, pero también se han identificado estafilococos portadores de genes cromosómicos para la producción de betalactamasas.

Alteración de las proteínas fijadoras de penicilina (PBPs): La resistencia de *Staphylococcus aureus* a la meticilina se debe a la presencia del gen *mecA*, el cual codifica la síntesis de una nueva proteína fijadora de penicilina supernumeraria y alterada, la PBP2a (Niemeyer, 1996), también denominada PBP2', que le confiere resistencia a todos los antibióticos beta-lactámicos, incluyendo las penicilinas, cefalosporinas, carbapenemas y monobactamas. Debido a su escasa afinidad por los betalactámicos, la PBP2a puede hacerse cargo del ensamblaje de la pared celular cuando las PBP normales están bloqueadas por tales compuestos. Recientemente se han sintetizado dos nuevas cefalosporinas, el ceftobiprol y la ceftarolina, que son activas frente a cepas de SARM debido a su gran afinidad por la PBP2a (Chung, 2008; Ge, 2008).

Algunos *S. aureus* presentan otro tipo de resistencia a la meticilina, denominado MOD-SA, que presentan PBPs modificadas diferentes a la PBP2a (PBP1 y PBP2, de baja afinidad o hiperproducidas como la PBP4) (Tomasz, 1989) y que no presentan el gen *mecA*.

Además de los aislamientos MOD-SA, cepas de *S. aureus* con bajo nivel de resistencia a la meticilina (también denominadas *borderline oxacillin-resistant Staphylococcus aureus* o BORSA) se podrían detectar en aquellas que presentan una resistencia heterogénea y contienen el gen *mecA* y las que hiperproducen beta-lactamasa, pudiendo coexistir todos ellos (Chambers, 1997).

La tolerancia a los beta-lactámicos: La tolerancia es una disociación entre la concentración mínima inhibitoria (CMI) y la concentración mínima bactericida (CMB) de un beta-lactámico. Se dice que una bacteria es tolerante cuando se requieren, para conseguir su lisis, concentraciones de antimicrobiano mucho mayores que las necesarias para inhibir su crecimiento. Los aislamientos no tolerantes tienen una ratio CMI/CMB menor o igual a 1/4; sin embargo, en los tolerantes esta ratio es mayor o igual a 1/32. Este comportamiento, que lógicamente es la norma en los antimicrobianos bacteriostáticos, es la excepción en los antimicrobianos bactericidas.

La tolerancia es un fenómeno reproducible y tiende a desaparecer en los subcultivos. El mecanismo de la tolerancia parece estar producido por un fallo de los agentes beta-lactámicos en activar los enzimas autolíticos presentes en la pared bacteriana.

La relevancia clínica de la tolerancia es desconocida. Algunos investigadores han postulado que este fenómeno puede tener su importancia en infecciones como las endocarditis, meningitis y osteomielitis donde la destrucción de las bacterias depende fundamentalmente de la acción antibiótica (Handwerger, 1985).

### **2.3.2. LOS MECANISMOS DE RESISTENCIA A LOS GLUCOPÉPTIDOS**

La multiresistencia e incremento de SARM ha provocado un aumento del consumo de glucopéptidos, lo que ha derivado en la aparición de cepas con sensibilidad disminuida a la vancomicina, la primera de ellas en Japón (Hiramatsu, 1997) y posteriormente en Estados Unidos, Europa y España (Ariza, 1999).

Se han comunicado dos tipos de resistencia a los glucopéptidos en *S. aureus* aislados en la clínica, resistencia intermedia (CMI de vancomicina 4 a 8 mg/L) y resistencia de alto nivel (CMI de vancomicina >16 mg/L). Ambos fenotipos son el resultado de distintos mecanismos y pueden tener diferente relevancia clínica y epidemiológica. En un estudio europeo de cepas de *S. aureus* aisladas de hemocultivos desde enero 1999 hasta diciembre de 2002, no se detectó ningún aislamiento resistente a la vancomicina aunque en Francia en 2001 se detectaron cinco aislamientos con sensibilidad intermedia a vancomicina (Tiemersma, 2004).

#### **2.3.2.1. LA RESISTENCIA INTERMEDIA A LOS GLUCOPÉPTIDOS**

En 1996 se aislaron dos cepas de SARM en dos pacientes japoneses con infección por SARM (CDC, 1997), que no respondían favorablemente al tratamiento con vancomicina, y el fenotipo

correspondía formalmente a una resistencia intermedia. La resistencia intermedia a glucopéptidos procede de mutaciones cromosómicas que afectan a la estructura del peptidoglucano de la pared produciendo un engrosamiento de la pared (Hiramatsu, 2001). Las cepas con fenotipo intermedio se han descrito en numerosos países demostrando que es un problema global. Aunque los *Staphylococcus aureus* con resistencia intermedia a glucopéptidos pueden ocasionar un fracaso del tratamiento con glucopéptidos, su bajo nivel de resistencia y su fenotipo a veces heterogéneo hacen difícil su detección en el laboratorio. Por consiguiente, su importancia epidemiológica es difícil de valorar. Se necesitan técnicas especiales como el cribado con placas con vancomicina (4 mg/L) y análisis de los perfiles poblacionales para la detección de tales fenotipos.

### **2.3.2.2. LA RESISTENCIA DE ALTO NIVEL A LOS GLUCOPÉPTIDOS**

La resistencia de alto nivel a la vancomicina descrita en los *S. aureus* se debe a la transferencia de la resistencia VanA de los enterococos (Chang, 2003). Aunque estos microorganismos todavía son raros, se deben tomar muy en serio. Indican que el elemento móvil enterocócico ha pasado al mundo estafilocócico y podría establecerse de manera parecida a como lo han hecho otros elementos anteriormente descritos.

### **2.3.3. LOS MECANISMOS DE RESISTENCIA A LOS MACRÓLIDOS, LINCOSAMIDAS Y ESTREPTOGRAMINAS**

Los macrólidos, lincosamidas y estreptograminas (MLS) actúan en la subunidad 50S del ribosoma bacteriano, bloqueando la síntesis de proteínas. Los mecanismos de resistencia pueden ser de tres tipos: modificación de la diana bacteriana del fármaco, expulsión activa



del antimicrobiano, inactivación del propio fármaco, y reducción de la concentración intracelular del fármaco.

En *Staphylococcus aureus*, el mecanismo de resistencia más frecuente a MLS es el codificado por los genes *emr* por acción de una metilasa que añade uno o dos grupos metilo al ARNr 23S. Esta adición causa una modificación de la diana.

#### **2.3.4. LOS MECANISMOS DE RESISTENCIA A LAS FLUOROQUINOLONAS**

Se han descrito varios mecanismos de resistencia a las fluoroquinolonas en *S. aureus* tales como mutaciones en los genes que codifican la producción de la ADN-girasa; mutaciones en los genes que codifican la producción de la topoisomerasa IV y las mutaciones en el gen *norA* responsables de un mecanismo de expulsión activa. La existencia de estas mutaciones significa una resistencia frente a todas las fluoroquinolonas. Las diferencias en la actividad de las mismas dependerán de la afinidad de cada una de ellas por las topoisomerasas y de la concentración que alcancen en el interior de la célula (Hooper, 2001).

#### **2.3.5. LOS MECANISMOS DE RESISTENCIA A LOS AMINOGLUCÓSIDOS**

En *S. aureus* se han caracterizado tres mecanismos de resistencia a los aminoglucósidos: mutaciones puntuales en la diana ribosómica, entrada reducida por alteración de la permeabilidad y modificación enzimática del antibiótico por acetilación, fosforilación o nucleotidilación de grupos amino e hidrófilo, siendo este último el mecanismo de resistencia con mayores implicaciones clínicas.

### **2.3.6. LOS MECANISMOS DE RESISTENCIA AL LINEZOLID**

Actualmente, la oxazolidinona utilizada en la práctica clínica es el linezolid y aunque la resistencia es poco frecuente, se han descrito *S. aureus* con resistencia a este antibiótico (Cuevas, 2008). Esta resistencia se debe a la mutación G2576U en el gen que codifica la subunidad 23S del ARNr (Pillai, 2002). Recientemente se ha descrito la existencia de otro mecanismo de resistencia plasmídica de alto nivel al linezolid que modifica la diana del 23S ARNr mediada por el gen *cfr* (Toh, 2007).

### **2.4. LA EPIDEMIOLOGÍA DE *Staphylococcus aureus* RESISTENTE A LA METICILINA**

Desde su primera aparición, las cepas de SARM se han extendido por los hospitales. El sistema Nacional Nosocomial Infection Surveillance (NNIS) ha demostrado un continuo incremento en la incidencia de infecciones nosocomiales causadas por SARM en los pacientes ingresados en unidades de cuidados intensivos, llegando a representar el 60% de los aislamientos de *S. aureus* en las UCI de EEUU (Nacional Nosocomial Infections Surveillance System, 2004). Actualmente, la preocupación es la emergencia de SARM en pacientes sin contacto con la atención sanitaria o sin factores de riesgo o también denominados SARM comunitarios.

## **2.4.1. LA CADENA EPIDEMIOLÓGICA EN RELACIÓN CON LA ATENCIÓN SANITARIA**

La transmisión de SARM necesita tres elementos: un reservorio, un huésped susceptible con una puerta de entrada receptiva al agente y un modo de transmisión para el agente.

Aunque SARM fue identificado en 1961, no fue hasta la mitad de 1980 que aumentó su frecuencia. El incremento en las infecciones por SARM probablemente refleja el impacto del incremento de las intervenciones médicas, dispositivos, edad y co-morbilidad de los pacientes y uso de antibióticos ya que todos ellos favorecen la transmisión de SARM.

### **2.4.1.1. EL RESERVORIO**

La transmisión de SARM durante la asistencia sanitaria es principalmente humana pero fuentes ambientales inanimadas también están implicadas en la transmisión. El reservorio de SARM es esencialmente humano e incluye pacientes (Haley, 1995), personal sanitario (Boyce, 1993) y visitas (Saiman, 2003). Estos reservorios pueden tener infecciones activas pero pueden estar en periodos de incubación o ser portadores asintomáticos. Otras fuentes son la flora endógena de los pacientes, por ejemplo bacterias que colonizan el tracto respiratorio o gastrointestinal.

#### **2.4.1.1.1. EL PACIENTE**

La mayoría de los microorganismos con múltiples resistencias a los antibióticos, incluyendo los SARM, afectan a los pacientes más

graves, los que necesitan de terapia y métodos de diagnóstico invasivos y los que reciben más y durante más tiempo antibiótico. La asociación de la adquisición de una infección o de una colonización por SARM con estos factores de riesgo está bien establecida aunque no permite determinar una relación de causalidad. De hecho, es probable que estos factores mencionados se traduzcan en una hospitalización prolongada y, por lo tanto, en un mayor número de oportunidades de contaminación y de transmisión cruzada durante los cuidados del enfermo (Thompson, 1982).

Los principales reservorios son las regiones anteriores de las fosas nasales, aunque el microorganismo se puede aislar en múltiples sitios, especialmente los pacientes con problemas cutáneos de pérdidas de integridad. Entre los factores asociados a esta colonización se incluye la exposición previa a antibióticos, hospitalización prolongada, cirugía, admisión en una unidad de cuidados intensivos, vivir en una residencia de ancianos y proximidad física un paciente colonizado o infectado por SARM.

Una vez colonizado, un enfermo tiene una probabilidad entre dos o tres de desarrollar una infección por SARM. La mayoría de las infecciones se producen en los sitios clásicos de las infecciones por *S. aureus*, particularmente en las heridas quirúrgicas y en las vías respiratorias. Las vías urinarias son también un sitio frecuente de infección (a menudo oculta) en enfermos mayores, debilitados y/o portadores de sonda urinaria. En las Unidades de Cuidados Intensivos, las infecciones de vías respiratorias, de herida quirúrgica y de catéteres son las más frecuentes, representando las tres cuartas partes de los casos.

Es frecuente encontrar una fracción importante de enfermos portadores de SARM que sólo están colonizados. Alrededor de la mitad de los colonizados puede permanecer desconocido, al menos hasta que desarrollen una eventual infección secundaria, jugando un importante papel como reservorio. Diversos autores han determinado que los portadores nasales crónicos de SARM, sobre todo los enfermos ancianos, pueden continuar siéndolo hasta 3 años después de haber sido colonizados (Frénay, 1992). Estos enfermos pueden ser la fuente de reintroducción de SARM en un hospital o unidad y ser origen de un brote epidémico si se desconoce su estado de portador en el momento del ingreso hospitalario (Thompson, 1982).

#### **2.4.1.1.2. EL PERSONAL SANITARIO**

El personal sanitario juega un papel importante como reservorio intermediario, que es generalmente, junto con la colonización transitoria de las manos, el causante potencial de la transmisión cruzada de estos microorganismos (Reagan, 1991). El personal sanitario se contamina a través del contacto con los enfermos y eventualmente por inhalación de partículas contaminadas. El estado de portador nasal es generalmente transitorio y no siempre se trata de cepas de SARM epidémicas (Gaspar, 1992).

El personal sanitario con lesiones cutáneas (eczema, psoriasis, etc) tiene una susceptibilidad aumentada de colonización por SARM (Duckworth, 1988). Los porcentajes de personal sanitario portador nasal de SARM son bajos, aunque se obtienen tasas más altas en situaciones de hiperendemia (Opal, 1990). Los grupos más afectados son los enfermeros y los auxiliares de enfermería (Gaspar, 1992) y

especialmente en unidades geriátricas en las que se atiende a pacientes con lesiones cutáneas (Cox, 1997).

#### **2.4.1.2. EL MECANISMO DE TRANSMISIÓN**

El principal modo de transmisión del SARM es a través de las manos del personal sanitario. El personal se contamina a la hora de realizar los cuidados de los enfermos o de su entorno. Tanto el estado de portador nasal como el de las manos, suele ser transitorio salvo en el caso de las lesiones cutáneas que favorecen una colonización más perdurable.

El entorno inmediato al enfermo infectado o colonizado juega un papel en la transmisión. SARM muestran la habilidad de sobrevivir en el ambiente en un amplio rango de temperaturas y humedad y su persistencia en el ambiente ha sido detectada en brotes de larga duración. Existe una contaminación en la proximidad del enfermo que es mayor en los que poseen lesiones de alto riesgo de diseminación, como son las heridas cutáneas extensas (quemaduras, ampollas, lesiones exfoliadas) o de vías respiratorias. El conjunto del material que se utiliza para el cuidado de los enfermos debe considerarse como potencialmente contaminante. La contaminación del material inerte, del suelo y del mobiliario disminuye a medida que se aleja del paciente (Dancer, 2008).

Una transmisión indirecta por material contaminado es posible, pero juega un papel realmente secundario. La aerocontaminación franca sólo se ha descrito en unidades de quemados, donde existe un riesgo potencial de transmisión por vía aérea.

### **2.4.1.3. EL HÚESPED**

La infección es el resultado de una relación compleja entre el huésped potencial y un agente infeccioso. La mayoría de los factores que influyen en la infección y en la gravedad de la enfermedad están relacionados con el huésped. El estado inmunitario en el momento de exposición, la interacción entre microorganismos, y los factores de virulencia intrínsecas del agente son predictores del curso individual. Factores del huésped tales como edades extremas y enfermedad subyacentes (diabetes, neoplasia y transplantes) pueden incrementar la sensibilidad a la infección y puede variar con la medicación que altera la flora normal (antibióticos, corticoides, antineoplásicos, inmunosupresores...). La cirugía, la radioterapia, dispositivos extrínsecos tales como sondaje urinario, ventilación mecánica o catéteres vasculares facilitan el desarrollo de infecciones por que permiten a patógenos potenciales traspasar barreras defensivas naturales.

### **2.4.2. LA CADENA EPIDEMIOLÓGICA EN LA COMUNIDAD**

Hasta los años noventa, las infecciones causadas por cepas de SARM raramente afectaban a personas sin exposición a la atención sanitaria (con la excepción de los adictos a drogas por vía parenteral). Generalmente los casos son detectados mientras los pacientes se encuentran ingresados en los hospitales de agudos, hospitales media-larga estancia o incluso en centros residenciales pero pueden ser dados de alta habiéndose colonizado con SARM y en la comunidad diseminar la cepa adquirida en el hospital, en estos casos son considerados SARM de aparición en la comunidad (SARM-CO).

Entre 1989 y 1991 se produjo un brote de infecciones por SARM de adquisición estricta en la comunidad (SARM-CA) entre indígenas australianos (Udo, 1993) y además se detectaron varios casos de infecciones por SARM se produjeron en Estados Unidos sin que se pudieran establecer factores de riesgo para SARM. Las infecciones que producían eran neumonía necrotizante, abscesos pulmonares e infecciones de piel y partes blandas en niños y en jóvenes especialmente. Las cepas responsables de estas infecciones han sido ST1 PFGE USA 400 (también conocida como la cepa MW2) (McDougal, 2003) y ST8 PFGE USA 300 (Tenover, 2006).

En Europa, se han descrito casos afectando esporádicamente a personas o familias en la mayor parte de países, detectándose una notable implantación del SARM-CA en animales domésticos y de granja (Weese, 2005; Huijsdens, 2006). En Holanda se ha detectado la amplia colonización en granjas de cerdo que también ha colonizado a sus cuidadores y familiares (Voss, 2005).

La cepa predominante de los casos de SARM-CA en Europa es ST80 (Holmes, 2005; Urth, 2005). En España ya se han descrito algunos casos en niños y también en adultos, si bien la incidencia parece todavía baja (Broseta, 2006). Las características epidemiológicas, clínicas y microbiológicas de estos casos no difieren de las descritas previamente en otros países, salvo que un número mayoritario de infecciones se produjeron en inmigrantes procedentes de Latinoamérica, especialmente de Ecuador. Los estudios microbiológicos detallados de las cepas procedentes de estos inmigrantes concluyeron que se trataba de un clon de SARM-CA dominante, compatible genéticamente por MLST con el clon ST8 (Cercenado, 2008). Es probable, por tanto, que se trate de un clon importado de América. Estos primeros casos de SARM-CA en nuestro



país pueden ser el preludio de una diseminación a la comunidad más generalizada tal como ha sucedido en los EEUU.

Se ha evidenciado que la introducción de cepas de SARM-CA en los hospitales a través de algún paciente colonizado o infectado puede desencadenar brotes epidémicos nosocomiales (Tenover, 2006). En este contexto, las infecciones nosocomiales producidas por cepas de SARM-CA no se limitan a la piel y a estructuras blandas, como sucede en general con las infecciones comunitarias, sino que producen bacteriemia, infecciones de herida quirúrgica o neumonías asociadas a ventilación mecánica como otras cepas nosocomiales de SARM.

El SARM-CA difiere de SARM asociado a la atención sanitaria básicamente en tres aspectos. En primer lugar, los pacientes afectados carecen de los factores de riesgo tradicionales para SARM, muchos de ellos relacionados con la atención sanitaria. En segundo lugar, las cepas de SARM-CA suelen presentar resistencia a un menor número de antibióticos. Finalmente suelen contener factores de virulencia específicos, entre los que destacan los genes de la leucocidina de Pantón Valentine, que producen citotoxinas causantes de necrosis tisular y se asocian al desarrollo de infecciones graves de piel y partes blandas y de neumonía necrotizante. Esta toxina (PVL) fue identificada en 1932 por Pantón y Valentine y está codificada por dos genes, *lukS* y *lukF* y está aparentemente regulada por el *agr*, pero a diferencia de otras hemolisinas, la PVL está codificada por un fago móvil que puede transferir la PVL a otras cepas. También a diferencia de las otras hemolisinas, la PVL está presente sólo en el 2% de los aislados de *S. aureus*.

Sin embargo, estas características de menor resistencia a los antibióticos, la producción de infecciones en piel y partes blandas, incluso la PVL no son definitivas. La PVL está presente en *S. aureus* sensible a meticilina, no siempre se detecta en SARM comunitario y se ha descrito en SARM hospitalarios, por lo que no puede considerarse como un marcador estable.

Las cepas de SARM-CA pueden distinguirse mediante métodos de tipificación molecular; la información disponible nos indica que la mayoría de casos conocidos son producidos por un escaso número de clones. Por todo ello, una combinación de métodos moleculares y datos epidemiológicos es necesaria para diferenciar los casos de SARM-CA.

## **2.5. LA EVOLUCIÓN DE LA DISEMINACIÓN MUNDIAL DE SARM**

*Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina (SARM) es un patógeno con difusión mundial (Stefani, 2003) y desde su descripción hasta ahora se ha producido un incremento importante. Su presencia fue descrita inicialmente en relación con la atención sanitaria y aunque actualmente son las más ampliamente diseminadas, se ha producido la aparición de clones comunitarios.

### **2.5.1. EUROPA**

En Europa, el único sistema de vigilancia continuo que monitoriza la resistencia antimicrobiana en la mayoría de los países europeos es el European Antimicrobial Surveillance System (EARSS), fundado por la Dirección General para la Protección de la Salud y el Consumo de la Comisión Europea en 1998. Esta red conecta los sistemas de vigilancia

nacionales y proporciona resultados comparables y validados de las pruebas de sensibilidad antimicrobiana realizados de forma rutinaria para microorganismos seleccionados, entre los que se encuentra *Staphylococcus aureus*. En la publicación que recoge los resultados de las pruebas de sensibilidad antimicrobiana de los aislamientos de *S. aureus* en sangre desde 1999 hasta 2002 en Europa (Tiemersma, 2004) se muestran las variaciones geográficas, observando un menor porcentaje de SARM en Islandia (0.5%) y la proporción más alta en Grecia (44%). Además se detectó una tendencia en el tiempo a incrementar los porcentajes de SARM en un mismo país, concretamente en Irlanda (desde un 39% en 1999 a un 45% en 2002), Alemania (desde un 9% en 1999 a un 19% en 2002), Países Bajos (desde un 22% en 1999 a un 27% en 2002) y Gran Bretaña (desde un 31% en 1999 a un 45% en 2002). Así, la prevalencia de SARM varía ampliamente entre países y es consistentemente mayor en países del sur como Italia, España y Francia los cuales informan más de 30 % en comparación con menos del 2% en el norte como los Países Escandinavos, los Países Bajos y Suiza (Huskins, 2005). Las razones para estas diferencias se relacionan con las medidas de control establecidas, el cumplimiento de la higiene de manos, consumo de antibióticos y disponibilidad de recursos fundamentalmente (Boyce, 2005).

#### **2.5.1.1. ESPAÑA**

En España, los primeros brotes de SARM se comunicaron a finales de los años ochenta (Perez Trallero, 1998) y en la actualidad está presente en prácticamente todos los hospitales españoles, de forma que la prevalencia de SARM ha incrementado desde 1.5% en 1986 a 31.2% en 2002 (Bouza, 1988; Cuevas, 2004). En los datos obtenidos de los estudios anuales de prevalencia de infección nosocomial (EPINE)

entre 1993 y 2003 (Asensio, 2006) se pudo observar que el porcentaje de resistencia a meticilina en pacientes con infección por *S. aureus* aumentó significativamente entre el periodo 1993-1995 (14%) y el periodo 2001-2003 (32.5%).

En los resultados de los hospitales españoles comunicados al sistema de vigilancia europeo de resistencias (EARSS) durante los años 2000 y 2002 (Oteo, 2004), el 22,1% de los aislamientos de *S. aureus* fueron resistentes a meticilina. En cualquier caso, la situación en los distintos hospitales es heterogénea.

### **2.5.2. ASIA**

En Asia, las diferencias de prevalencia son importantes, y generalmente determinadas por los recursos de los que disponen. En Japón presentan elevada prevalencia de infecciones por SARM, alcanzando el 70% (Boyce, 2005).

### **2.5.3. AMÉRICA**

En Estados Unidos presentan elevada prevalencia de infecciones por SARM. Los datos del Nacional Nosocomial Infection Surveillance System (NNISS) revelaban una prevalencia de las infecciones por SARM, con respecto a las producidas por el conjunto de los *S. aureus* del 2.4% en 1975. Esta proporción aumentaba al 5% en 1981 (Haley, 1982), al 29% en 1991 (Panlilio, 1992), llegando a representar el 60% de los aislamientos de *S. aureus* en las UCI de EEUU (Nacional Nosocomial Infections Surveillance System; 2004). Y por localización de la infección, 30-62% de las bacteriemias nosocomiales son producidas por SARM (Boyce, 2005).

En los países latinoamericanos y en Brasil, la prevalencia de SARM también es alta, presentando grandes diferencias entre países, variando desde un 19% en Venezuela hasta un 63.4% en Guatemala. En Argentina y Brasil se obtuvieron tasas elevadas, con un 47.3% y 60.8% respectivamente (Rossi, 2008).

#### **2.5.4. OCEANÍA**

En Australia las infecciones hospitalarias por SARM antes de 1980 aparecían aisladas o en pequeños brotes epidémicos. A partir de este momento, comenzó a producirse un aumento progresivo de la incidencia de infecciones por SARM. En 1982 se produjo un brote en el Royal Perth Hospital, en Australia del Oeste. Después de este brote, se institucionalizó una política de control de la infección que tuvo bastante éxito. Al mismo tiempo, se estableció un sistema de notificación voluntario, que en 1985 se transformó en obligatorio. Las notificaciones se enviaban al Laboratorio del Control de la Infección (ICL) del State Health Laboratory Service. Hubo un total de 631 notificaciones en un período de 10 años, entre 1983 y 1992. El número de notificaciones por año variaba entre 36 en 1988 y 117 en 1992, por lo que las tasas por cada 100.000 habitantes oscilaron entre el 2,14 y el 6,39 en los mismos años (Riley, 1995).

#### **2.6. MANIFESTACIONES CLÍNICAS**

*Staphylococcus aureus* puede producir una amplia variedad de enfermedades, desde infecciones cutáneas relativamente benignas, como foliculitis y forunculosis, hasta enfermedades profundamente arraigadas y con riesgo vital, como osteomielitis, neumonía y endocarditis (Lowy, 1998). Además de producir infecciones en las que

el microorganismo está físicamente presente en el propio lugar de la infección, *S. aureus* es capaz de producir enfermedades mediadas por la secreción de toxinas. Las toxinas pueden producirse directamente por las bacterias que colonizan las mucosas o indirectamente por microorganismos que colonizan alimentos y bebidas. Un ejemplo de la vía directa lo encontramos en el síndrome de la piel escaldada por estafilococo, causado por la colonización de mucosas o heridas por *S. aureus* productor de una toxina exfoliativa A o B, así como el síndrome del shock tóxico relacionado con la producción de la toxina 1 o las exotoxinas B o C del shock tóxico. La vía indirecta tiene un ejemplo en la intoxicación alimentaria por *S. aureus*. En este caso, se ingieren las enterotoxinas con el alimento contaminado y la enfermedad se desarrolla poco tiempo después con vómitos y diarreas.

La virulencia de los SARM no parece ser superior a los aislamientos de *S. aureus* sensibles a la meticilina. Diversos estudios realizados “in vitro” demuestran que existe similar adherencia, persistencia intraleucocitaria o destrucción de fagocitos, así como similar producción de hemolisinas, enzimas y toxinas entre SARM y *S. aureus* sensibles a la meticilina. Los estudios de letalidad en modelos animales tampoco demuestran diferencias (Peacock, 1981).

El impacto de la resistencia sobre la mortalidad se encuentra en discusión. Es difícil asegurar que el conjunto de otros factores de riesgo de mortalidad en los enfermos no influyan en la mortalidad, no pudiendo ser fácilmente atribuible a la resistencia. La mortalidad media en las infecciones por SARM es variable dependiendo de su localización: del 10% al 30%. En servicios de cuidados intensivos la mortalidad bruta en enfermos infectados es alta, de entre un 30% a

un 50% de casos. La morbilidad de las infecciones por SARM podría ser superior a la de *S. aureus* sensible. La duración de la estancia atribuible a estas infecciones es mayor y puede deberse a la dificultad de su tratamiento, como se ha demostrado en varios estudios (Pujol, 1994). También puede ser atribuible a la patología asociada que padecen los enfermos afectados, algo que, por otra parte, no ha sido siempre correctamente eliminado en estos estudios. De todas formas, las consecuencias, en términos de morbilidad y costes, potencialmente evitables de estas infecciones son muy importantes.

### **2.6.1 BACTERIEMIA**

La incidencia de bacteriemia por *S. aureus* ha aumentado sustancialmente a lo largo de las últimas décadas, incluso comparada con otros microorganismos su frecuencia es elevada (Weinstein, 1997).

Un programa de vigilancia de las bacteriemias nosocomiales en Estados Unidos mostró que entre todos los aislamientos de *S. aureus*, el porcentaje de SARM aumento desde un 22% hasta un 57% en 2001 (Wisplinghoff , 2004).

En Europa se dispone de los datos proporcionados por el *European Antimicrobial Resistance Surveillance System (EARSS)*, un sistema establecido en 1998 como una respuesta directa a la aparición y extensión de la resistencia antibiótica en bacterias y que colabora con otros proyectos financiados por la Unión Europea además de trabajar asociada con la *European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID)* y con dos de los subcomités de la

sociedad: European Committee on Antimicrobial Susceptibility testing (EUCAST) y Study group for Antimicrobial Resistance Surveillance (ESGARS). EARSS obtiene los datos de resistencia antimicrobiana y analiza las tendencias en tiempo entre los diferentes países europeos mediante la información clínica y epidemiológica relevante de la resistencia antibiótica de unos microorganismos seleccionados, entre los que se encuentra el *S. aureus* y que han sido aislados en muestras invasivas (sangre y líquido cefalorraquídeo). Los datos publicados por el EARSS muestran variaciones entre países, obteniendo tasas inferiores al 1% en los países nórdicos y tasas superiores al 40% en algunos países del sur de Europa (EARSS).

La mayoría de los casos de bacteriemia por SARM se producen en pacientes hospitalizados y aparición suele asociarse al uso de dispositivos intravasculares, aunque también a infecciones del tracto respiratorio y a infecciones de piel y partes blandas (Hope, 2008).

La mortalidad asociada a la bacteriemia por *Staphylococcus aureus* es elevada, en torno al 30% a los 30 días de diagnóstico, debido al aumento de la bacteriemia por SARM y a la mayor mortalidad asociada a la bacteriemia por SARM con respecto a la bacteriemia por SASM (34% y 27% respectivamente), aunque las causas que justifican esta mayor mortalidad no están claras (Wyllie, 2006).

### **2.6.2. INFECCIÓN RESPIRATORIA**

La neumonía es la segunda infección nosocomial más frecuente y *Staphylococcus aureus* se halla entre las tres primeras etiologías. Los episodios causados por *Staphylococcus aureus* sensibles a la meticilina suelen ser precoces, mientras que los causados por SARM



se asocia con ventilación mecánica prolongada. Aunque los pacientes con otros factores predisponentes tales como EPOC o uso de corticoides pueden desarrollar neumonía precoz por SARM.

### **2.6.3. INFECCIÓN DE PIEL Y PARTES BLANDAS**

Las infecciones cutáneas suelen iniciarse a partir de una lesión en la piel (heridas traumáticas, úlceras de presión...), siendo el espectro clínico muy variable (impétigo, celulitis o fascitis necrotizante). Otros factores que predisponen a ello son la diabetes mellitus, la inmunosupresión, las enfermedades neurológicas, la vasculopatía y las enfermedades cutáneas.

Dado que *Staphylococcus aureus* es un colonizador habitual de la piel, constituye la causa más frecuente y la probabilidad de que el agente causal de una infección cutánea sea SARM depende sobre todo del riesgo de colonización por este microorganismo, que es importante cuando el paciente ha sido tratado con antibióticos de amplio espectro o ha recibido atención sanitaria.

La infección por SARM en la comunidad era excepcional hace una década, pero se han producido casos en pacientes sin relación con la atención sanitaria, involucrando inicialmente a colectivos, afectando a niños y jóvenes, a los que causaba fundamentalmente infecciones cutáneas graves.

## **2.7. LAS ESTRATEGIAS DE VIGILANCIA Y CONTROL DE SARM**

Los conocimientos acerca del control de SARM han sido relativamente escasos hasta mediados de la década de los 80, ya

que dos tercios de los brotes se presentaban en Unidades de Cuidados Intensivos y en el 85% de los hospitales, donde se introducía SARM, las cepas se convertían en patógenos nosocomiales endémicos (Wenzel, 1991). Debido a la repercusión clínica del SARM, el control de la extensión del SARM ha sido una prioridad desde su aparición y por ello se dispone de diversas guías elaboradas por sociedades de reconocido prestigio en el control de la infección (Muto, 2003; Coia, 2006; Siegel 2007). En España, recientemente se ha publicado un documento para el control de SARM (Rodríguez Baño, 2008). Estas guías han sido elaboradas teniendo en cuenta las características del ámbito de aplicación y los conocimientos disponibles de la epidemiología del SARM en el momento de su publicación.

Para prevenir la transmisión de agentes infecciosos en los centros sanitarios se han descrito un conjunto de elementos necesarios. Estos elementos incluyen entre otros, la vigilancia de las infecciones asociadas a la atención sanitaria, las medidas administrativas, la formación de sanitarios pacientes y familiares, la higiene de manos, los equipos de protección personal para los trabajadores sanitarios, la ubicación de los pacientes, las medidas ambientales, los equipos para el paciente. Todas estas medidas pueden ser trasladadas a la prevención de SARM teniendo en cuenta la epidemiología de su transmisión.

### **2.7.1. VIGILANCIA EPIDEMIOLÓGICA DE SARM**

La vigilancia epidemiológica consiste en la recolección sistemática de datos, su análisis, interpretación y difusión para reducir la morbilidad y mortalidad de las infecciones relacionadas, siendo una

herramienta fundamental para el hallazgo de pacientes o agrupamiento de pacientes infectados o colonizados con microorganismos de importancia epidemiológica en los que se requiere la aplicación de las precauciones basadas en la transmisión. Por todo ello, la vigilancia del SARM proporciona información relevante en relación con las características epidemiológicas, identifica prioridades para el control de la infección y las necesidades de ajuste en la política de antibióticos y en los programas de intervención (World Health Organization, 2001).

La efectividad de la vigilancia de la infección y los programas de control para prevenir las infecciones nosocomiales fue calculado por los CDC en el proyecto SENIC (Study on the Efficacy of Nosocomial Infection Control) realizado entre 1970 y 1976 (Haley, 1985). En una muestra representativa de hospitales de Estados Unidos, con un médico para el control de las infecciones y al menos una enfermera para el control de las infecciones por cada 250 camas, estaba asociada con 32% inferior tasa de las infecciones estudiadas (bacteriemia asociada a catéter, neumonía asociada a ventilación mecánica, infección del tracto urinario asociada a sondaje vesical y infecciones del sitio quirúrgico). Actualmente se considera que esta proporción no es adecuada para las necesidades actuales de control de la infección habiéndose calculado que es necesaria una enfermera para el control de la infección por 100 camas en hospitales de agudos. Además se ha considerado que el personal dedicado al control de la infección no puede estar basado solamente en el censo de los pacientes, sino que se debe tener en cuenta el alcance del programa, las características de la población, la complejidad del sistema sanitario y las herramientas disponibles (O'Boyle, 2002).

Los elementos esenciales de un sistema de vigilancia son el uso de definiciones estandarizadas, la identificación de la población de riesgo, análisis estadístico y transmisión de la información (Lee, 1998).

### **2.7.1.1. INDICADORES**

Un componente del análisis de datos es el cálculo de indicadores. Los indicadores deben estar claramente definidos y se deben utilizar aquellos indicadores con más consenso dentro de la comunidad científica internacional, con el fin de obtener datos comparables.

En general, se recomienda los estudios de incidencia ya que son más eficaces que los estudios de prevalencia, porque permiten monitorizar mejor el proceso y son más sensibles. Además se debe utilizar como medida de frecuencia la incidencia acumulada y/o la densidad de incidencia teniendo en cuenta que la medida más directamente comparable entre servicios y hospitales es la densidad de incidencia, pues elimina las distorsiones ocasionadas por las diferencias entre la estancia media. Los resultados obtenidos con una periodicidad anual permiten observar tendencias, aunque periodos más cortos (mensuales o trimestrales) permiten un mayor seguimiento y detecta los problemas de forma más precoz en nuestro centro.

La obtención de indicadores se realiza en función del método de vigilancia realizado:

#### Vigilancia basada en los resultados de cultivos de muestras clínicas

Algunos investigadores han utilizado los resultados de los informes de microbiología para calcular la medida de incidencia de SARM en poblaciones específicas (caso nuevo de SARM/1000 pacientes-día).

Estas medidas pueden ser útiles para monitorizar la tendencia y evaluar el impacto de los programas de prevención aunque tienen sus limitaciones porque están basadas en resultados de cultivos positivos sin información clínica, no diferencian entre colonización e infección y no pueden demostrar totalmente la carga de enfermedad asociada a SARM. Además, este indicador no mide con precisión la adquisición de SARM. El aislamiento de SARM de un cultivo clínico obtenido de un paciente varios días después de la admisión en una unidad o en un centro, no establece que el paciente adquiriera la colonización en esa unidad. Además, pacientes que adquirieron la colonización pueden permanecer sin ser detectados por cultivos clínicos. A pesar de estas limitaciones, la medida de incidencia basada en cultivos clínicos puede estar altamente correlacionado con las tasas de transmisión de SARM (Huang, 2007).

#### Vigilancia basada en la revisión de las historias clínicas y resultados de los cultivos

Los cultivos clínicos pueden ser usados para identificar infecciones por SARM en cierta población de pacientes o unidades. Esta estrategia requiere investigación de las circunstancias clínicas que rodean a un cultivo positivo para diferenciar entre colonización de infección, pero puede ser particularmente de ayuda para definir el impacto clínico de SARM en un centro. La obtención de la incidencia acumulada y/o densidad de incidencia de las infecciones supone un mayor consumo de recursos humanos ya que es necesaria la revisión de la historia clínica para poder diferenciar entre infección y colonización. Además podremos establecer si la adquisición del SARM fue nosocomial o extrahospitalario.

En general, para la vigilancia epidemiológica de la transmisión hospitalaria de SARM se recomiendan indicadores que midan SARM de adquisición nosocomial. El porcentaje de SARM respecto del total de *S. aureus* es un indicador muy utilizado pero deben proporcionarse datos referidos a pacientes y no a cultivos, ya que los pacientes con SARM tienen frecuentemente múltiples cultivos, lo que lleva a sobreestimar la frecuencia de SARM. Además de no proporcionar datos de frecuencia por pacientes o estancias, la mayor limitación de este indicador radica en el hecho de que cambios en la práctica que pueden alterar la frecuencia de aislamientos de *S. aureus* sensible a meticilina (por ejemplo, el uso de antimicrobianos activos frente a estos) tenderá a reducir el denominador, dando una falsa sensación de aumento de la frecuencia de SARM. Además supone un consumo importante de tiempo debido a que es necesario realizar un análisis de los aislamientos de *S. aureus* sensible a meticilina para obtener el denominador de los *S. aureus* nosocomiales.

Por este motivo, se aconseja la utilización de indicadores de incidencia de infección/colonización por SARM. Desde un punto de vista epidemiológico es interesante conocer las tendencias en el tiempo y en determinadas áreas, ya que el análisis de estas tendencias puede permitir correlacionarlas con las intervenciones. Los indicadores de incidencia, algunos de fácil obtención en la mayoría de hospitales de nuestro entorno, permiten una más adecuada comparación entre hospitales y unidades, y los basados en estancias permiten controlar factores de confusión tan importantes como la estancia hospitalaria y son los adecuados para poblaciones dinámicas. La evolución temporal de la incidencia permite conocer la verdadera evolución de SAMR en un hospital.

Con respecto a la comparabilidad de los indicadores, se deben tener en cuenta otros aspectos de gran importancia, como las características de las unidades u hospitales y la gravedad basal de los pacientes. Cuando se usan los indicadores con propósitos de valorar los cambios producidos en la carga de resistencia de SAMR a lo largo del tiempo, es importante tener en cuenta que existen limitaciones metodológicas, sobre todo cuando el número de casos de SAMR es pequeño. Estas limitaciones hacen referencia a la variabilidad aleatoria, la regresión a la media y el bajo poder para detectar verdaderos cambios en la incidencia. Por tanto, se debe tener precaución en la interpretación simple de las tasas año tras año, debiéndose recurrir a las técnicas estadísticas apropiadas. Incluso algunos se recomienda que la valoración de los cambios se haga respecto a determinaciones basales de al menos 3 años, lo que incrementará el poder para detectar cambios verdaderos.

## **2.7.2. LAS MEDIDAS DE CONTROL**

Los distintos tipos de intervenciones utilizadas para controlar o erradicar el SARM pueden agruparse en siete categorías. Estas incluyen las medidas administrativas, el control del consumo de antimicrobianos y política de antibióticos, la formación del personal y familiares, las precauciones de contacto, las medidas ambientales, el tratamiento del paciente colonizado y los cultivos de vigilancia activa.

### **2.7.2.1. LAS MEDIDAS ADMINISTRATIVAS**

Varios factores administrativos pueden afectar al control de la infección incluyendo la cultura institucional, el comportamiento del

personal sanitario y el ambiente de trabajo, siendo todas ellas mejorables (Burke, 2003). Los centros sanitarios pueden demostrar un compromiso en el apoyo para prevenir la transmisión de agentes infecciosos incorporando en los objetivos de la organización los programas para el control de la infección.

Han sido descritas varias intervenciones que requieren el apoyo administrativo, tanto de tipo organizativo, como estructural o disponibilidad de recursos humanos, tales como proporcionar los recursos para la vigilancia activa, implementar sistemas para asegurar la comunicación entre centros sanitarios, de forma que se pueda identificar rápidamente pacientes con historia previa de colonización y/o infección por SARM, proporcionar las estructuras para mejorar el cumplimiento de la higiene de manos por parte del personal sanitario instalando en número y ubicación tanto los lavabos como los dispensadores de soluciones alcohólicas en los centros, así como reforzar la adherencia a otras prácticas recomendadas para el control de la infección y mantener los niveles de personal adecuados a la intensidad de los cuidados requeridos.

La disponibilidad de recursos humanos es una pieza clave en el control de la infección. Numerosos estudios han mostrado la relación entre la diseminación de SARM y la falta de personal suficiente de enfermería. Se considera que la falta de personal de enfermería es incompatible con el control de SARM, por lo que debe considerarse una prioridad. Deben tenerse en cuenta no sólo el número, sino también la preparación y experiencia del personal. En determinados casos, debe considerarse reforzar el personal en determinadas unidades para conseguir el control de la transmisión. Además para llevar a cabo los programas de control deben contar con personal suficiente dedicado al control de infecciones (Friedman, 1999; Pittet,



2005). El disponer del número adecuado de enfermeras hace más probable que las practicas para el control de la infección, incluyendo higiene de manos, precauciones estándar y precauciones basadas en la transmisión serán aplicadas correctamente y de forma constante (O'Boyle, 2002).

### **2.7.2.2. EL CONTROL DEL CONSUMO DE ANTIMICROBIANOS Y POLÍTICA DE ANTIBIÓTICOS.**

Como ocurre con otros microorganismos multirresistentes, el uso de antimicrobianos puede facilitar la adquisición, el mantenimiento del estado de portador del paciente y la transmisión de SARM. Algunos estudios han mostrado una relación entre el consumo de antimicrobianos (sobre todo, de cefalosporinas, macrólidos, y de manera particular, las fluoroquinolonas) y la incidencia de SARM (Muller, 2003; Monnet, 2004). Sin embargo, las intervenciones centradas en el consumo de antimicrobianos han mostrado un impacto que, aunque significativo, parece muy limitado (Madaras-Kelly, 2006). Por todo ello y aunque el efecto de las políticas de control de antibióticos en la prevención del SARM es incierto, algunas guías incluyen medidas genéricas relacionadas con el uso apropiado de antibióticos y en particular sobre el uso de fluoroquinolonas.

El control del uso de antibióticos puede fallar para controlar la resistencia por una combinación de factores tales como, el tiempo insuficiente para observar el impacto de esta intervención, pero los centros sanitarios deben disponer de una política de antibióticos que evite la emergencia de microorganismos resistentes. En esta política de antibióticos se deberá considerar los puntos incluidos en la campaña de los CDC de 2002 para prevenir la resistencia a los antibióticos que proporciona los principios para el uso juiciosos de

antibióticos. En esta campaña, los esfuerzos se enfocaban en un tratamiento efectivo de las infecciones, utilizando agentes de espectro estrecho, tratamiento de las infecciones y no de las colonizaciones, evitar la duración excesiva de los tratamientos y el uso restringido de los antibióticos de amplio espectro cuando el patógeno no se conocía, otros antibióticos no estaban disponibles o eran infecciones graves.

### **2.7.2.3. LA FORMACIÓN DEL PERSONAL Y FAMILIARES**

El objetivo final de la formación es el de producir un cambio sostenible en las prácticas mediante la mejor comprensión del problema y la creación de una cultura que apoye y promueva la actitud deseada. Las guías para el control del SARM recomiendan que la formación del personal sanitario incluya, al menos, las áreas de higiene de manos, precauciones estándar y de contacto y los aspectos epidemiológicos, microbiológicos y clínicos del SAMR. Para asegurar una buena práctica de las medidas de control, recomiendan que se haga énfasis en que la formación sea incluida en los programas de acogida para personal de nueva incorporación y en los programas de formación continuada; asimismo, es necesario que se evalúe periódicamente el grado de cumplimiento de las recomendaciones.

Los programas formativos del personal sanitario se han asociado con mejoras en la adherencia a los protocolos establecidos (Sherertz, 2000). Varios estudios han demostrado que para lograr cambios e identificar las nuevas necesidades educativas además de la educación dirigida, es necesario informar del cumplimiento de estas medidas y de las tasas de infección obtenidas (Pittet, 2000).

Además del personal sanitario, la familia y otros visitantes deben ser informados de las medidas para la prevención de la transmisión por lo que deben recibir la educación necesaria mediante material impreso respecto a las precauciones estándar, las precauciones de contacto, el uso de equipos de protección personal y las implicaciones en el domicilio.

#### **2.7.2.4. LAS PRECAUCIONES DE CONTACTO**

La guía para las precauciones de aislamiento para la prevención de la transmisión de agentes infecciosos en los centros sanitarios publicada en el 2007 por los CDC (Siegel, 2007), se ha elaborado en base a una serie de documentos para la prevención de la infección elaborados desde 1970. En la guía de 1996 se recomendaba por primera vez las precauciones estándar e incluye además de otras actualizaciones, recomendaciones para la prevención de la transmisión de microorganismos multirresistentes.

Las precauciones estándar deben implementarse en todos los pacientes, ya que la disponibilidad de recursos humanos y económicos suele ser insuficiente para la realización de cultivos de vigilancia a todos los ingresos, lo que implica que ingresan pacientes portadores de SAMR que pasan desapercibidos. Las normas básicas de higiene de manos, uso racional de guantes y uso de mascarillas ante riesgo de salpicaduras de líquidos biológicos en el cuidado de todos los pacientes debe ser objetivo fundamental a desarrollar e incrementar para el correcto manejo de los microorganismos multirresistentes (Coia, 2006; Siegel, 2007).

La higiene de manos es considerada uno de los pilares fundamentales del control de la infección nosocomial y,

particularmente, de patógenos multirresistentes (Muto, 2003). Destacando el beneficio de las soluciones alcohólicas con respecto al lavado incluso aunque se utilicen jabones antisépticos, no solo por presentar una mayor eficacia en la reducción de carga microbiana sino que facilita la adherencia a la higiene de manos (su uso requiere menos tiempo y son más accesibles) y son mejor tolerados por parte de los trabajadores sanitarios (Boyce, 2002). La mejora en el cumplimiento de la higiene de manos ha sido asociado con un importante disminución en la incidencia de SARM, fundamentalmente en unidades de cuidados intensivos (Pittet, 2000).

Además de las precauciones estándar, existen las categorías de precauciones basadas en la transmisión: precauciones de contacto, gotas y aéreas. Las precauciones de contacto son usadas cuando la ruta de transmisión no es totalmente interrumpida utilizando únicamente las precauciones estándar. Pero cualquiera de ella debe utilizarse de forma conjunta con las precauciones estándar. Cuando estas precauciones están indicadas, se deben realizar todos los esfuerzos para evitar efectos adversos en pacientes (ansiedad, depresión y otras alteraciones del humor, percepción de estigma, reducir el contacto con el personal y aumento de los efectos adversos prevenibles) (Tarzi, 2001; Stelfox, 2003) para mejorar la aceptación del paciente y la adherencia del personal sanitario.

Las precauciones de contacto están destinadas a prevenir la transmisión de agentes infecciosos, incluyendo microorganismos epidemiológicamente importantes, tales como SARM, los cuales son diseminados por contacto indirecto o directo con el paciente o el ambiente del paciente. La observación de que SARM ha sido exitosamente controlado con una práctica de control de la infección rigurosa, apoya la premisa de que la transmisión es el factor principal

que contribuye al incremento de la prevalencia de SARM. Por ello, se recomienda establecer medidas de aislamiento de contacto cuando se identifica SARM en un paciente ingresado (Garner, 1996). Las principales medidas que se deben adoptar cuando se establecen las precauciones de contacto incluyen:

*a) Habitación individual:*

En general, las guías recomiendan la habitación individual aunque ofrecen la alternativa de que cada centro seleccione su política valorando una serie de factores entre los que estarían los recursos arquitectónicos y económicos disponibles y aspectos relacionados con la seguridad y satisfacción de los pacientes, ya que los pacientes en aislamiento pueden tener un mayor riesgo de efectos adversos prevenibles (Stelfox, 2003), sufrir estrés emocional potenciado por una escasa información sobre el proceso (Newton, 2001), que disminuyan las visitas o las exploraciones por parte del personal sanitario en los pacientes con precauciones de contacto.

Cuando no sea posible la habitación individual, el equipo de control de la infección puede recomendar reunir pacientes en una misma habitación, aunque en estos casos se aconseja una separación entre camas de al menos tres pasos para reducir las oportunidades de compartir materiales de forma inadvertida con otros pacientes.

Las medidas de aislamiento deben prolongarse mientras persista el estado de portador. Cuando la hospitalización se prolongue puede suspenderse el aislamiento tras obtenerse tres tandas de cultivos de cribaje semanales de todas las posibles localizaciones reservorio (fosas nasales, piel, úlceras, etc.) (Siegel, 2007).

Algunas revisiones exhaustivas y estudios recientes han concluido que no existe evidencia científica sólida sobre la utilidad del aislamiento de los pacientes con SAMR, en sus diferentes modalidades, como medida aislada de control de este microorganismo (Cooper, 2004; Loveday, 2006). A pesar de la escasa evidencia científica y de los sesgos en la mayoría de los estudios, dada la fuerte base racional que la sustenta, la indicación del aislamiento es recomendada universalmente para el control del SAMR.

*b) Equipos de protección personal para el personal sanitario (guantes, mascarilla, bata)*

Los equipos de protección personal son elementos utilizados como barreras para proteger las mucosas, vías respiratorias, piel y ropas del contacto con agentes infecciosos. La elección de los equipos de protección personal está basada en la naturaleza del contacto con el paciente. El uso de medidas de barrera ha sido recomendado por todas las guías, ya que la contaminación transitoria de manos y ropa pueden transformarse en vehículo de transmisión para otros pacientes o el propio trabajador. El uso de guantes desechables se recomienda en todo contacto con el paciente colonizado o infectado por SARM o el ambiente (superficies, objetos, etc.) que rodea al mismo. Los guantes deben ser cambiados entre maniobras y retirados antes de salir de la habitación, y no eximen de la higiene de manos. El uso de mascarillas se recomienda sólo cuando exista riesgo de salpicadura sobre la cara de secreciones o fluidos del paciente. Para entrar en la habitación de un paciente colonizado o infectado por SARM se deben usar batas desechables de manga larga, sobre el uniforme habitual de trabajo, que se desecharán al salir de la habitación.

*c) Uso de material no crítico.*

Es razonable dedicar a uso exclusivo del paciente colonizado por SARM el material clínico no crítico de uso frecuente que sea razonable (fonendoscopio, esfigomanómetro, material para curas, etc). El resto de dispositivos deben desinfectarse adecuadamente antes de ser usados con otros pacientes (aparato de radiología portátil, electrocardiograma, etc).

#### **2.7.2.5. LAS MEDIDAS AMBIENTALES**

El papel potencial de los reservorios ambientales, tales como superficies y equipo médico han sido descritos en varios estudios. Aunque los cultivos ambientales no se recomiendan de forma rutinaria, los cultivos ambientales han sido utilizados en varios estudios para documentar la contaminación y han conducido a intervenciones que incluían el uso de equipos médicos no críticos de forma exclusiva, personal asignado para los pacientes afectados e incremento en la frecuencia de la limpieza y desinfección de las zonas más próximas al entorno del paciente y manipuladas con mayor frecuencia (Falk, 2000; Rupp, 2001).

Numerosos estudios sugieren que la limpieza y la desinfección del ambiente en el medio sanitario constituye un elemento importante en el control de la infección por patógenos multiresistentes y, en concreto, de SARM, ya que las superficies ambientales y diversos dispositivos que rodean a los pacientes colonizados por SARM pueden servir de reservorio de estos microorganismos (Hardy, 2006). Con estas medidas se pretende reducir la carga de microorganismos patógenos resistentes y así prevenir la transmisión por contacto indirecto con superficies ambientales contaminadas.

Por ello, además de realizar una selección adecuada de desinfectantes a utilizar, se recomienda realizar con mayor frecuencia la limpieza de superficies y equipos próximos a los pacientes y aquellos que pueda estar contaminados, realización de limpieza terminal de la habitación o cubículo al alta o traslado de un paciente colonizado por SARM y priorizar la limpieza de estas habitaciones (Siegel, 2007).

En estos casos es importante el uso de los detergentes y desinfectantes de acuerdo con las recomendaciones del fabricante para la cantidad, dilución y tiempo de contacto con las superficies para eliminar los patógenos. Con una limpieza adecuada lograremos una reducción en el número de microorganismos, reduciendo así el riesgo de infección para los pacientes en contacto con ese objeto o situado en ese entorno, siendo recomendable concentrar los recursos disponibles en incrementar la limpieza de las zonas al alcance de la mano del entorno del paciente (Dancer, 2008).

#### **2.7.2.6. EL TRATAMIENTO DEL PACIENTE COLONIZADO**

El número de pacientes colonizados por SARM en una unidad de hospitalización determina la probabilidad de transmisión cruzada de dicho microorganismo al resto de pacientes de dicha unidad. Además, la colonización asintomática por SARM es uno de los factores de riesgo más importantes para el desarrollo subsiguiente de infección por este microorganismo (Asensio, 1996; Pujol, 1996). Por dicho motivo el interés en desarrollar estrategias de descolonización que permitan tanto prevenir la transmisión de dicho patógeno como reducir las infecciones por SARM. Sin embargo, los regímenes de descolonización no son lo suficientemente efectivos para justificar su uso rutinario. Así, la mayoría de los centros sanitarios han limitado el



uso de la descolonización a brotes de SARM o a otras situaciones de alta prevalencia, especialmente aquellas que afectan a unidades de cuidados especiales. Varios factores limitan la utilidad de esta medida de control: es necesaria la identificación de candidatos para la descolonización por los que se requiere cultivos de vigilancia; aquellos que reciban tratamiento descolonizador deben ser controlados con cultivos de seguimiento para asegurar su erradicación, se puede producir la recolonización con la misma cepa o la emergencia de la resistencia a mupirocina tras el tratamiento (Kauffman, 1993; Boyce, 2001; Deshpande, 2002; Mody, 2003).

Además de los pacientes, el personal sanitario implicado en la transmisión de SARM son candidatos para la descolonización y deben ser tratados y disponer de cultivos negativos antes de volver al contacto directo con pacientes.

La descolonización de personas portadoras de SARM en sus fosas nasales ha sido posible con varias pautas que incluye mupirocina tópica sola o en combinación con antibióticos orales (por ejemplo rifampicina con trimetoprima sulfametozazol o ciprofloxacino) y el uso de un jabón antimicrobiano para la higiene del paciente (Boyce, 2001):

*a) La higiene del paciente:*

La descontaminación cutánea mediante aplicación de agentes antisépticos en la higiene de los pacientes colonizados por microorganismos multiresistentes, entre ellos SAMR, es recomendada de manera explícita en la mayoría de las guías, ha sido incluido como estrategia de control en muchos estudios y es una medida relevante para diversos autores (Boyce, 2001; Tomic, 2004). Con esta medida se

puede lograr la reducción de la carga bacteriana cutánea del portador y tiene una acción indirecta sobre la contaminación ambiental y de las manos de los profesionales (Peterson, 2006).

En general, el producto utilizado son los baños o duchas, incluido el cabello, con solución acuosa jabonosa de gluconato clorhexidina al 4% o mediante esponjas desechables impregnadas de clorhexidina al 2%, aunque también se ha recomendado el uso de solución jabonosa de povidona yodada.

*b) El tratamiento con antibióticos tópicos y/o sistémicos:*

Algunos estudios han utilizado la colonización nasal por *S. aureus*, tanto sensible como resistente a metilicina, para estudiar la eficacia de diversas pautas de descolonización. Entre las numerosas pautas utilizadas, la mupirocina nasal ha sido la más eficaz (Working Party of the British Society for Antimicrobial Chemotherapy and the Hospital Infection Society, 1998). Los primeros estudios para establecer la eficacia de la mupirocina nasal se efectuaron en voluntarios sanos (Reagan, 1991). En un estudio aleatorizado y doble ciego que comparó mupirocina durante 5 días con placebo, el tratamiento con mupirocina nasal fue seguro y eficaz en la eliminación de la colonización nasal por *S. aureus* durante un periodo de meses y disminuyó la colonización en las manos a las 72 horas del inicio del tratamiento. Un estudio posterior demostró que la erradicación de la colonización nasal en voluntarios sanos podía prolongarse más allá de 1 año (Doebbeling, 1994). Sin embargo, la utilización de mupirocina nasal en el tratamiento de los pacientes colonizados por SARM se ha visto comprometida por:

- Su utilización masiva de forma indiscriminada y por periodos prolongados, generando problemas de resistencia en numerosos hospitales (Miller, 1996; Schmitz, 1998).
- Fracasos terapéuticos en pacientes con múltiples localizaciones cutáneas (Harbarth, 2000).
- Recaídas y recolonizaciones (Peña, 2004).

Aún siendo uno de los antibióticos tópicos más efectivos utilizados para la erradicación del estado de portador de SARM, se han identificado dos fenotipos de resistencia a la mupirocina, la resistencia de bajo nivel y la resistencia de alto nivel con CMI en el rango de 8-256  $\mu\text{g/ml}$  y  $\geq 512\mu\text{g/ml}$  respectivamente (Udo, 2001). La resistencia a la mupirocina parece estar incrementándose en todo el mundo y la emergencia de cepas con resistencia a la mupirocina ha sido asociado al uso prolongado de mupirocina (Upton, 2003; Schmitz, 1998). Además el control en su administración ha logrado disminuir los porcentajes de resistencia (Walker, 2004)

Varios son los mecanismos que han sido empleados para explicar la resistencia a mupirocina en estafilococos. El bajo nivel de resistencia está probablemente mediado por un acceso alterado a los puntos de unión en la isoleucyl-tRNA sintetasa (Gilbart, 1993), mientras que el alto nivel de resistencia parece estar mediado por un plásmido transferible en el gen *mupA* que codifica una isoleucyl-tRNA sintetasa modificada. Se ha sugerido que el alto nivel de resistencia puede estar relacionado por transferencia conjugada de plásmidos desde enterococos, los cuales son intrínsecamente resistentes a la mupirocina.

Por todo ello se debe monitorizar la sensibilidad a la mupirocina, seleccionar los pacientes a los que se realiza descolonización y disponer de alternativas terapéuticas para las cepas resistentes.

Debido a la emergencia de la resistencia de la mupirocina se han propuesto otras alternativas como el ácido fusídico, incluso se ha incorporado la administración sistémica de antibióticos como trimetoprim-sulfametoxazol (Parras, 1995; Gemmell, 2006) o combinaciones que incluyen la rifampicina con doxiciclina (Simor, 2007). Aunque una reciente revisión sugiere que no hay evidencia suficiente para utilizar antibióticos tópicos o sistémicos en la erradicación extranasal del SARM, especialmente si se tiene en cuenta los potenciales efectos adversos de algunos antibióticos y la posibilidad de emergencia de resistencias (Loeb, 2003), algunas de las guías de control de SARM (Muto, 2003; Gemmell, 2006) recomiendan la combinación de mupirocina y antibióticos sistémicos en los pacientes portadores de SARM en diversas localizaciones.

#### **2.7.2.7. LA VIGILANCIA ACTIVA**

La colonización de SARM es especialmente importante en el ambiente hospitalario. Por ello las medidas de control de la diseminación del SARM incluyen su detección precoz (Working Party of the British Society for Antimicrobial Chemotherapy and the Hospital Infection Society., 1998).

Si bien la vigilancia rutinaria a partir de los resultados de las muestras clínicas es la forma más sencilla de seguimiento y suministra información útil para detectar cambios en tendencias y transmisión y para evaluar el impacto de los programas de prevención, ésta no mide la adquisición de colonización en una población determinada y

no permite detectar un porcentaje muy importante de pacientes colonizados, desde los que puede seguir transmitiéndose el microorganismo. Para detectar este importante reservorio de pacientes con colonización asintomática se necesita la realización de cultivos de vigilancia activa (Lucet, 2005).

La realización de cultivos de vigilancia activa se recomienda en todas las guías de control de SARM desde sus primeras ediciones, si bien la identificación de pacientes o situaciones en las que deben realizarse es un punto de especial debate y se ha ampliado la población en la que deben ser realizados en las guías más recientes (Muto, 2003; Coia, 2006; Siegel, 2007). En general se considera aconsejable su realización a los pacientes que ingresan en unidades de alto riesgo (unidades de cuidados intensivos, quemados, trasplantados, cirugía cardiorácica, cirugía ortopédica y traumatológica, cirugía vascular, hemodiálisis...), en pacientes con antecedente de infección o colonización por SARM, con ingresos hospitalarios frecuentes y aquellos trasladados desde instituciones donde SARM es endémico. También se recomienda la búsqueda en pacientes que han compartido habitación y/o sala con pacientes colonizados/infectados y en la investigación de brotes además de identificar otras áreas como de alto riesgo en función de las características de la epidemiología de cada centro.

En aquellos pacientes con antecedentes de infección o colonización por SARM, sería de gran utilidad que este dato apareciera recogido en su historia clínica, permitiendo adoptar en el momento de una posible readmisión medidas de aislamiento precoces hasta confirmar el estado actual.

Para incorporar el uso de la vigilancia activa mediante cultivos de cribaje en los programas de prevención de SARM se recomienda considerar los siguientes aspectos (Siegel, 2007):

- Se requieren recursos adicionales para su implementación: personal para obtener y procesar los cultivos, mecanismos para comunicar los resultados al personal que atiende a los pacientes, toma de decisiones en cuanto al tipo de precauciones a tomar, y posibilidades de llevarlas a cabo.
- Las poblaciones a estudiar deben ser definidas en base a determinantes locales de incidencia, prevalencia y otras consideraciones epidemiológicas.
- El momento e intervalos óptimos para los cultivos de vigilancia activa no están definidos.

Los cultivos de cribaje deben incluir fosas nasales, lesiones cutáneas, orina (en pacientes con sondaje urinario) y aspirado traqueal (en pacientes intubados). Los cultivos de fosas nasales identifican la mayoría de los pacientes colonizados por SARM pero otras localizaciones como faringe, periné pueden incrementar la sensibilidad.

Las muestras se inoculan directamente en medios selectivos para la detección de SARM (Wenzel,1998), entre los que pueden usarse medios de cultivo comerciales que contienen sustratos enzimáticos cromogénicos y cefoxitina, que ofrecen un alto grado de sensibilidad y especificidad (Nahimana, 2006). La sensibilidad mejora si en un paso previo se utilizan caldos de enriquecimiento con NaCl, aunque se demora el tiempo de detección.

Además de los cultivos convencionales, se han desarrollado técnicas rápidas para la detección rápida de SARM, como la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) a tiempo real, que permiten la detección de este patógeno en pocas horas (Bishop, 2006). Estas técnicas tienen un coste elevado, por lo que su aplicación debe realizarse valorando la relación coste-beneficio, además su uso no evita realizar los cultivos convencionales de forma simultánea, para poder realizar estudios de sensibilidad y la tipificación epidemiológica de las cepas.

Son muchos los estudios que concluyen que la vigilancia activa en combinación con el uso de precauciones de contacto para los pacientes colonizados contribuye directamente a la disminución o erradicación de SARM (Huang, 2006; Harbart, 2006; Jans, 2000), aunque algunos no obtienen estos resultados, describiendo un escaso control de SARM a pesar del uso de cultivos de vigilancia activos (Trochè, 2005; Nijssen, 2005). Un modelo matemático que examina el uso de vigilancia activa y aislamiento para el control del SARM predice que esta estrategia puede conducir a un control eficaz incluso en las instituciones donde el SARM es altamente endémico (Bootsma, 2006). Diversos estudios han encontrado evidencia de coste-efectividad de la vigilancia activa, aunque esta evidencia esta basada en asunciones, proyecciones y costes atribuibles estimados (Chaix, 1999).

#### **2.7.2.8. LA DETECCIÓN DE LA COLONIZACIÓN POR SARM EN LOS TRABAJADORES SANITARIOS**

Los trabajadores sanitarios, además de la colonización transitoria suficiente para la transmisión cruzada, pueden sufrir la colonización por SARM de manera persistente o prolongada por SARM como

consecuencia de su contacto con pacientes colonizados. Así, es conocido desde los primeros brotes de SARM que pueden constituirse en reservorios del microorganismo y transmitirlo directamente a los pacientes o sus convivientes (Opal, 1990; Blok, 2003; Faibis, 2005).

Es probable que el papel de los sanitarios colonizados haya sido infravalorado sin embargo, el cribaje de sanitarios y su descolonización ha formado parte de algunos programas que han tenido éxito en el control de situaciones de epidemia (Simor, 2007) y es una medida clave en los programas de control holandeses y neozelandeses, donde incluso se exige que los sanitarios que proceden de otros países sean cribados antes de poder trabajar en un hospital de ese país. La mayoría de las guías recomiendan realizar cultivos de cribaje a sanitarios sólo en situaciones de brote y cuando existan sospechas de que un sanitario está implicado en la transmisión. En España, la realización de cultivos de cribaje en los sanitarios es poco frecuente (Rodríguez Baño, 2004)

Cuando se plantee la realización de cultivos a los sanitarios, las muestras deben tomarse al inicio de la jornada laboral, e incluirán siempre un frotis nasal; se ha recomendado también la realización de frotis faríngeo. Además, en caso de datos clínicos sugestivos, deben tomarse otras muestras (por ejemplo, exudado ótico si presenta otorrea crónica, piel si presenta enfermedad cutánea crónica, etc).

## **2.8. LOS MARCADORES EPIDEMIOLÓGICOS**

Los métodos de tipificación se utilizan en la vigilancia de las enfermedades transmisibles para obtener un nivel más detallado de diferencia entre las especies, siendo importante en el control del



proceso epidémico al reflejar la distribución del agente, la fuente de infección, el mecanismo de transmisión y la dirección en la que se distribuye entre la población susceptible. Hay suficiente diversidad en el nivel de especie para que los microorganismos aislados de diferentes fuentes en diferentes momentos y en diferentes regiones geográficas puedan ser diferenciados en subtipos o cepas.

El proceso de tipificación es importante tanto para la epidemiología local o de periodos cortos de tiempo permitiendo la detección de brotes como para la epidemiología global o de largo tiempo.

En el ambiente hospitalario la determinación del significado epidemiológico de ciertas cepas permite saber si provienen de focos anteriores, si se trata de cambios en la población hospitalaria en su evolución endémica o si es una cepa recientemente introducida. La existencia de un mismo tipo en varios pacientes o su incremento alerta a los comienzos de una epidemia.

La tipificación de cepas como medida de control de las infecciones hospitalarias es de suma importancia, ya que ello nos permitiría conocer además del estado endémico relacionado con un microorganismo determinado, detectar y localizar en el espacio y en el tiempo la aparición de brotes infecciosos de naturaleza epidémica.

La posibilidad de identificar las cepas específicas para una especie de patógeno es una importante ayuda en el desarrollo racional de medidas efectivas para prevenir y controlar la infección nosocomial. Los estudios de vigilancia de la flora en el hospital podrían proporcionar luz en cuanto a la dinámica de los microorganismos

circulantes en estos ambientes, especialmente en relación con microorganismos multirresistentes.

Los marcadores epidemiológicos para que sean efectivos deberán ser altamente discriminatorios, reproducibles, estandarizados, basados en características estables, disponibles, baratos y que se hayan utilizado satisfactoriamente en investigaciones epidemiológicas. La diferenciación de clones de microorganismos de la misma especie se obtiene mediante la tipificación de estas cepas con métodos fenotípicos o con métodos genotípicos. Los métodos fenotípicos han sido ocasionalmente útiles, pero generalmente se consideran demasiados variables, laboriosos y lentos para tener valor práctico en investigaciones epidemiológicas, por lo que se prefieren los métodos genotípicos.

*Staphylococcus aureus* resistente a meticilina es uno de los microorganismos más frecuentemente relacionados con brotes. Teniendo en cuenta la importancia epidemiológica del mismo, su caracterización genotípica es importante para el mejor control de la infección nosocomial y se han empleado varios métodos de tipificación molecular con el SARM, presentando cada uno de ellos sus ventajas e inconvenientes.

### **2.8.1. LA LEUCOCIDINA DE PANTON-VALENTINE (LPV)**

La leucocidina de Pantón-Valentine (LPV), identificada en 1932, es una exotoxina específica de *Staphylococcus aureus* y se realiza una reacción en cadena de la polimerasa (PCR) para el gen *luk-PV* para detectar la producción de LPV.

Algunos artículos han sugerido que ciertas cepas de SARM comunitario pueden ser más virulentas que el SARM asociado a la atención sanitario por la expresión de LPV que ha sido relacionado con el con SARM comunitario y por ello ha querido ser utilizado como un marcador para SARM comunitario. Sin embargo, estudios realizados en cepas de SARM comunitario 78% no eran productoras de LPV mientras que 25% de las cepas que pertenecían al grupo de SARM asociado a la atención sanitaria eran productoras de LPV (Rossney, 2007). Estos resultados coinciden con otros artículos en los que se indica que LPV no puede ser usada como un único marcador de SARM comunitario (Boyle-Vavra; 2007).

### **2.8.2. LA ELECTROFORESIS EN CAMPO PULSANTE (PFGE)**

De ellos, el método de tipado molecular más ampliamente usado para el estudio de la epidemiología local y global del SARM es la electroforesis en campo pulsante (PFGE) y en la cual se estudia el ADN genómico del microorganismo (Tenover, 1995). Su reproducibilidad y su poder discriminatorio, su interpretación es excelente y su realización es buena. Una desventaja importante del PFGE y de todos los métodos que comparan patrones de fragmentos de ADN en geles es la dificultad de comparar los resultados de diferentes laboratorios. Además el PFGE puede detectar determinadas regiones del genoma caracterizadas por una elevada variabilidad la cual se acumula evolutivamente de forma muy rápida. Esta gran variabilidad les confiere, en general, un elevado poder discriminativo, resultando de gran utilidad para llevar a cabo estudios epidemiológicos a corto plazo (detección de brotes), no son útiles en cambio para conocer la estructura genética de la población y su historia evolutiva. El estudio con PFGE presenta la dificultad de la comparación de clones espaciados en el tiempo, ya que pequeñas

modificaciones podrían alterar el patrón de bandas. Durante brotes hospitalarios que duran unos pocos años, se han descrito variantes de PFGE variantes de cepas de SARM mostrando una variación de una a tres fragmentos cromosómicos (Struelensl, 1992). Mayores variaciones en pulsotipos han sido observados durante la evolución subclonal de SARM endémicos durante tres décadas en un hospital (Givney, 1998). En el estudio de vigilancia realizado entre cepas de SARM asociadas con brotes en una gran número de hospitales de países europeos durante más de una década, el análisis de PFGE indica una heterogeneidad genotípica sustancial tanto a nivel nacional como internacional. Sin embargo, usando una definición conservadora definición de relación próxima entre perfiles de PFGE (>80% de similitud), una mayoría de estas cepas de SARM se agrupan en un número limitado pulsotipos cercanos, sugiriendo que pertenecen al mismo grupo clonal y comparten el mismo origen. El uso de marcadores adicionales genotípicos podrían necesitarse para establecer la exacta relación clonal entre estas cepas (Deplano, 2000).

Desde la descripción original del sistema, se diseñaron distintos aparatos con diferencias en la geometría de los electrodos o en la trayectoria migratoria del ADN. Todos los sistemas eran capaces de separar un amplio rango de moléculas de ADN de diferentes tamaños (entre 1 y 7000 kb), aunque diferían en la velocidad de separación y en la resolución obtenida en un rango de peso molecular dado. De todos los sistemas desarrollados, el más extendido ha sido el CHEF (*clamped homogeneous electric field electrophoresis*). Sus mayores ventajas son la facilidad de manejo y la capacidad de separar múltiples muestras generando patrones de bandas rectos, que hacen mucho más fácil la comparación entre ellos. Este sistema dispone de

veinticuatro electrodos dispuestos periféricamente y fijos a un contorno hexagonal.

Las condiciones para obtener la mejor resolución por PFGE están, por supuesto, en función del rango de tamaño de las moléculas a separar y del enzima de restricción seleccionado, pero también intervienen variables técnicas como la duración y alternancia de los pulsos eléctricos, el tiempo de electroforesis, el voltaje, la temperatura de la cubeta, o el tampón utilizado:

*Pulsos, duración y alternancia.* Los sistemas de PFGE consiguen separar fragmentos grandes de ADN al inducir la reorientación de las moléculas mediante cambios periódicos en el campo eléctrico. La duración de los campos eléctricos que se alternan determina el tamaño del ADN que puede separarse. Así pues, denominamos *pulso* al campo eléctrico alternante, y su *duración* o *intervalo* hace referencia a cuánto tiempo está actuando en una dirección u otra.

*Tiempo de electroforesis.* Debe intentarse mantener el tiempo mínimo de electroforesis necesario para obtener una resolución adecuada.

*Voltaje.* El gradiente de voltaje es la diferencia entre el potencial eléctrico de los electrodos, este valor representa la fuerza que conduce el ADN a través del gel.

El objetivo final de las técnicas de tipificación molecular aplicadas al análisis de brotes de infección, es el poner de manifiesto que los aislamientos relacionados epidemiológicamente, lo están también genéticamente. Es imprescindible conocer los fundamentos de las

técnicas de PFGE y cómo ciertos cambios genéticos pueden alterar los patrones de bandas obtenidos por PFGE, para interpretar correctamente los resultados.

### 2.8.3. LAS TÉCNICAS BASADAS EN LA AMPLIFICACIÓN DEL ADN

Son múltiples las técnicas basadas en la amplificación del ADN que se han descrito para la tipificación de SARM y se han desarrollado intentando encontrar técnicas simples y rápidas de realizar. La **RAPD** (ADN polimórfico amplificado al azar) se ha utilizado con éxito en términos de resolución y facilidad para el estudio de brotes epidémicos (VandenBergh, 1999; Alonso, 1997; Schmitz, 1998; Tambic, 1997) aunque con un poder discriminativo un poco inferior al PFGE. Los mismos resultados se han obtenido con la **RS-PCR** (ribosome spacer-PCR) (Kumari, 1997; Schmitz, 1998), la **AP-PCR** (PCR mediante primers arbitrarios) (Van Belkum, 1997; Wildemauwe, 1996), la **ERIC-PCR** (PCR de secuencias intragénicas repetitivas) (Struelens, 1993), la **tar 916-shida-PCR** (Cuny, 1996). La **REP-PCR** (PCR de secuencias palindrómicas extragénicas repetitivas) aparece como un marcador con mejor resolución y reproductividad que los anteriores (VanderZee, 1999; Cotter, 1997). Otras PCR muy utilizadas en la tipificación de SARM son las **PCR-RFLP del gen de la coagulasa** y el **polimorfismo del gen de la proteína A**, teniendo una buena correlación con los tipos obtenidos por PFGE (Schmitz, 1998; Nada, 1996; Hoefnagels-Schuermans, 1997; Hookey, 1998; Goh, 1992). Pueden ser muy útiles, igual que otras PCR, en el estudio preliminar de un brote epidémico y, en combinación con PFGE, aportar discriminación en el subtipado. La región X del gen de la proteína A se caracteriza por un número variable de pequeñas repeticiones (entre 3 y 15) y su secuenciación ha revelado 25 repeticiones distintas (Frénay, 1996). Se ha postulado,

incluso, que el número de repeticiones que contiene la región X del gen de la proteína A está relacionado con el potencial epidémico de una cepa. Así, a medida que aumenta el número de repeticiones, aumenta su capacidad epidémica (Frénay, 1994; Walker, 1998). El Tipaje Binario o “Binary Typing” es una técnica recientemente descrita con el objetivo de encontrar una técnica más fácil de interpretar y menos tediosa (Van Leeuwen, 1999).

#### **2.8.4. EL MULTILOCUS SEQUENCE TYPING (MLST)**

En los últimos años, se ha presentado un nuevo método para la tipificación de *S. aureus*, el *Multilocus Sequence Typing* (MLST) que ya ha sido aplicado en el estudio de otras especies bacterianas (*N. meningitidis*, *S. pneumoniae*). El MLST es una técnica desarrollada y diseñada para identificar clones y/o líneas clonales, fundamentalmente en poblaciones bacterianas. Es un marcador molecular de aplicación en epidemiología global o a largo plazo (identificación de grupos poblacionales con independencia de pequeñas variaciones que puedan surgir geográfica y/o temporalmente), aunque ha sido ocasionalmente utilizado para dar respuesta a interrogantes planteados en epidemiología local o a corto plazo (caracterización de brotes, diferenciación de recidivas, reinfecciones y/o fallos terapéuticos, etc). EL MLST está basado en la secuenciación de genes esenciales (*housekeeping genes*) con la finalidad de conseguir un método de tipificación preciso, de elevado poder discriminativo y exportable entre laboratorios. El principio teórico del MLST está basado en el análisis de genes esenciales (*arcC*, *aroE*, *glpF*, *gmk*, *pta*, *tpi* y *yqil*), en los cuales la variabilidad genética se acumula muy lentamente en la población a través de mutaciones puntuales neutras. Los datos obtenidos por MLST pueden ser usados

para dirigir cuestiones básicas acerca de la biología evolucionaria y población de las especies bacterianas y se trata de evaluar el uso del MLST como técnica para conocer la epidemiología local y si permite evaluarla a lo largo del tiempo (Enright, 2000).

Los resultados obtenidos por MLST son comparables entre laboratorios lo que le confiere una gran ventaja que difícilmente ofrecía PFGE. Existe una base de datos actualmente que ofrece la Welcome Trust Centre for Epidemiology of Infectious Diseases (Universidad de Oxford) accesible por Internet que permite comparar los clones circulantes en tu ambiente hospitalario con otros clones identificados en otros países. Así se han identificado 5 grandes clones que circulan en el sur y este de Europa, Latino América y Estados Unidos que se han denominado Ibérico, Brasileño, Húngara, Nueva York/Japonés y Pediátrico que reflejan el área geográfica donde primero se identificaron y/o su característica epidemiológica. Recientemente incluso se ha podido sugerir combinando MLST con otras técnicas de secuenciación la deriva genética de estos clones proponiéndose dos linajes distintos. Al primero pertenecerían el con Ibérico, Brasileño y Húngaro y al segundo el clon Nueva York/Japonés y Pediátrico (Oliveira, 2001).

### **2.8.5. LOS TIPOS DE SCCmec**

Una notable característica del genoma de *S. aureus* es la presencia de un gran número de elementos móviles que portan a menudo determinantes patogénicos de resistencia a fármacos. Comprenden secuencias de inserción, transposones, virus e islas de patogenicidad o genómicas.



SARM contienen una isla de resistencia llamada SCCmec, donde SCC significa casete cromosómico estafilocócico y mec, elemento genético que confiere resistencia a la meticilina. SCCmec es un fragmento de ADN exógeno que puede oscilar entre 15 y 60kb, y no se encuentra en estafilococos sensibles a la meticilina. Sus límites están marcados por repeticiones directas e inversas, que permiten su integración en un sitio homólogo del cromosoma. Los genes decisivos de SCCmec son las recombinasas *ccrA* y *ccrB* que pueden intervenir en la movilización de todo el elemento, y el gen *mecA*, que interviene en la resistencia a  $\beta$ -lactámicos. El resto de SCCmec contiene varios determinantes adicionales y se denomina J (*junkyard*).

Se han distinguido cuatro tipos de SCCmec basándose en la estructura de sus complejos *ccrA-B* y *mecA*. Es probable que estos cuatro tipos de correspondan con los principales clones originales de SARM. En particular, los tipos I, II y III transportan determinantes de resistencia múltiple, tienen tamaños relativamente grandes (de 35 a 60 kb) por lo que son difíciles de movilizar. Se ha identificado un cuarto tipo (tipo IV) de SCCmec, que se ha detectado en los SARM comunitarios pero también en SARM hospitalarios, es más pequeño (alrededor de 15 kb) y puede ser más fácil de transportar.

#### **2.8.6. EPIDEMIOLOGÍA MOLECULAR DE SARM**

Los estudios epidemiológicos realizados proporcionan la evidencia de una extensión internacional de las cepas epidémicas (Deplano, 2000). Los estudios moleculares epidemiológicos han demostrado la extensión de clones dominantes en varios países europeos incluyendo Reino Unido, Francia, España y Portugal. Estos eventos han estado unidos a la transferencia interhospitalaria tanto de pacientes colonizados como de trabajadores.

Históricamente las infecciones de SARM hospitalario han sido causadas por clones diseminados internacionalmente, que incluyen 5 clonas principales (Ibérico, Brasileño, Húngaro, Nueva Cork/Japonés y Pediátrico) que han sido descritos por MLST y PFGE con el uso de nomenclatura diferente (Enright, 2000; McDougal, 2003; Tenover, 2006):

<u>Clones SARM</u>	<u>Otras denominaciones</u>
ST1-MRSA-IV	USA400, MW2
ST5-MRSA-I	UK EMRSA-3
ST5-MRSAII	Nueva York/Japonés, USA100
ST5-MRSAIV	Pediátrico
ST228-MRSA-I	Southern Germany
ST8-MRSA-II	Irish-1
ST8-MRSA-IV	UK EMRSA-2, USA300, USA500
ST239-MRSA-III	UK EMRSA-1, -4, -11, Portugues, Brasileño, Vienés
ST247-MRSA-I	UK EMRSA-5, 17, Ibérico
ST250-MRSA-I	Arcaico
ST22-MRSA-IV	UK EMRSA-15, Barnim
ST36-MRSA-II	UK EMRSA-16, USA200
ST30-MRSA-IV	Southwest Pacific
ST45-MRSAIV	Berlin, USA6900
ST72-MRSA-IV	USA700

Estos clones fueron diseminados por el mundo y suponen la mayoría de las infecciones hospitalarias por SARM en varias regiones, pero no esta claro por qué clones particulares son tan transmisibles y son capaces de establecerse. Ciertamente la resistencia a múltiples antibióticos juega un papel en el dominio en un hospital, aunque los investigadores también han postulado que estos clones tienen una

mayor virulencia, tal y como demuestra su transmisibilidad incrementada o para colonizar al huésped, por ejemplo el clon Brasileño tiene mejorada su capacidad para unir, persistir e invadir (Amaral, 2005). Aunque clones como el Ibérico, que presentaban estas características, han sido desplazados por otros clones.

### **3. MATERIAL Y MÉTODO**

### 3. MATERIAL Y MÉTODO

#### 3.1. CASOS

La definición de caso incluye a todos los pacientes hospitalizados en el Hospital Universitario de Canarias en los que se obtuvo un primer aislamiento de *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina (SARM) en una muestra clínica o en una muestra de vigilancia epidemiológica (exudado nasal o exudado faríngeo) desde el día uno de mayo del 2000 hasta el 31 de diciembre de 2004. Durante el periodo de estudio se identificaron 490 casos.

El Hospital Universitario de Canarias (HUC) es un hospital docente de tercer nivel afiliado a la Facultad de Medicina de La Universidad de La Laguna. El HUC dispone de 657 camas y sirve de hospital de referencia para la atención sanitaria especializada a unos 419.925 habitantes.

El HUC cuenta con catorce Servicios dentro del Área Médica, once Servicios dentro del Área Quirúrgica, un Área de Ginecología y Obstétrica, un Área Pediátrica y Neonatal y podemos diferenciar seis Unidades de Cuidados Intensivos (UCIs) en función de las características de los pacientes a los que atienden:

- **UVI:** UCI médico-quirúrgica de adultos con 24 camas.
- **UCI Coronarias:** UCI médica de adultos con patología cardiaca con 12 camas
- **URPA:** UCI quirúrgica de adultos con 4 camas.
- **UCSI:** Unidad de cuidados semi-intensivos de adultos con 4 camas
- **UCIN:** UCI neonatal con 8 camas.
- **UCIP:** UCI pediátrica con 4 camas.

En la siguiente tabla se presenta la ubicación de las unidades de hospitalización por plantas de las camas de hospitalización de los distintos Servicios del HUC:

<b>PLANTA</b>		<b>SERVICIOS</b>		
<b>SEMISOTANO</b>	URPA			
<b>BAJA</b>	UVI	UCI	CARDIOLOGÍA	
<b>1ª PAR</b>	PEDIATRÍA			
<b>1ª IMPAR</b>	PSIQUIATRIA			
<b>2ª PAR</b>	C CARDIACA	ONCOLOGIA RT		
<b>2ª IMPAR</b>	PSIQUIATRIA			
<b>3ª PAR</b>	GINECOLOGÍA			
<b>4ª PAR</b>	OBSTETRICIA			
<b>4ª IMPAR</b>	NIDOS	NEONATOLOGÍA	UCIN	UCIP
<b>5ª PAR</b>	COT	C VASCULAR	C PLÁSTICA	
<b>5ª IMPAR</b>	COT			
<b>6ª PAR</b>	M INTERNA	ONCOLOGÍA MEDICA		
<b>7ª PAR</b>	CGD			
<b>7ª IMPAR</b>	CGD			
<b>8ª PAR</b>	UROLOGÍA			
<b>8ª IMPAR</b>	NEUMOLOGÍA	C PLASTICA	ENDOCRINO	
<b>9ª PAR</b>	NEUROLOGÍA	REHABILITACIÓN		
<b>9ª IMPAR</b>	NEUROCIRUGÍA			
<b>10ª PAR</b>	M INTERNA	DERMATOLOGÍA	CMF	
<b>10ª IMPAR</b>	HEMATOLOGÍA	DIGESTIVO		
<b>2ª CUERPO D</b>	ORL	ONCOLOGÍA RT		
<b>3ª CUERPO D</b>	NEFROLOGÍA	REUMATOLOGÍA	OFTALMOLOGÍA.	
<b>4ª CUERPO D</b>	NEFROLOGÍA			
<b>5ª CUERPO D</b>	NEFROLOGÍA			

Excepto las unidades de cuidados intensivos, nidos y neonatología, el personal de enfermería (DUE y auxiliares de enfermería) están asignados a una Unidad de Hospitalización, por lo que existen plantas en las que pacientes pertenecientes a distintos servicios son atendidos por el mismo personal de enfermería.

### **3.2. DATOS DEMOGRÁFICOS Y CLÍNICOS**

Mediante las historias clínicas se obtuvo la información correspondiente a las características demográficas y clínicas de los pacientes. La información se recopiló utilizando un formato estandarizado de colección de datos que incluye:

- Datos personales y de identificación del enfermo (nombre, n° de historia clínica, edad y sexo)
- Datos administrativos (fecha de ingreso en el hospital, servicio, fecha de alta).
- Datos clínicos (diagnóstico principal al alta, patología subyacente- diabetes, neoplasia, enfermedad respiratoria crónica...-).
- Datos en relación con el aislamiento de SARM (fecha y tipo de muestra).
- Datos correspondientes a las medidas de control adoptadas tras el aislamiento del SARM (días de aislamiento de contacto, estado de portador, tratamiento descolonizador).

La adquisición del SARM se clasificó en cuatro grupos según el documento de consenso del grupo de estudio de la infección hospitalaria (GEIH) de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC) y de la Sociedad Española de Medicina Preventiva, Salud Pública e Higiene (SEMPSPH) (Rodríguez Baño, 2008):

SARM de adquisición nosocomial (AN) cuando se aísla de un paciente que lleva más de 48 horas ingresado.

SARM de adquisición nosocomial importada (ANI) cuando se aísla de un paciente trasladado desde otro hospital o centro sociosanitario en las primeras 48 horas de estancia en nuestro hospital.

SARM de adquisición relacionada con los cuidados sanitarios (ARCS) cuando se aísla en un durante las primeras 48 horas de ingreso si se cumple alguna de las siguientes circunstancias en el último año:

- Ingreso más de 48 horas en un hospital o centro sociosanitario
- Atención domiciliaria especializada
- Diálisis o tratamiento en hospital de día
- Intervención quirúrgica o algún procedimiento invasivo.

SARM de adquisición comunitaria (AC) cuando se aísla de un paciente en las primeras 48 horas de ingreso, sin que se de ninguna de las circunstancias anteriores.

Los casos de SARM de adquisición nosocomial importada, de adquisición relacionada con los cuidados sanitarios y de adquisición comunitaria son denominados SARM extrahospitalarios.



Todos los aislamientos de SARM correspondientes a muestras clínicas se catalogaron como infecciones según las definiciones de los CDC (Garner, 1988). Los aislamientos que no los cumplieran fueron catalogados como colonizaciones.

### **3.3. MUESTRAS DEL SISTEMA DE VIGILANCIA EPIDEMIOLÓGICA**

Los exudados de las fosas nasales se obtuvieron siguiendo el programa de vigilancia epidemiológica del HUC que establece la toma de exudado nasal en los siguientes casos:

- Pacientes con aislamiento de SARM en muestra clínica
- Compañero de habitación de un paciente con aislamiento de SARM
- Paciente con aislamiento de SARM previo al ingreso
- Pacientes ingresados en una unidad de hospitalización con un brote por SARM
- Pacientes que ingresan en la Unidad de Cuidados Semi-intensivos (UCSI) del HUC durante más de 24 horas (a partir del 20 de julio de 2001)

Los exudados faríngeos se obtuvieron siguiendo el programa de vigilancia epidemiológica de la unidad de cuidados intensivos médico-quirúrgica de adultos (UVI) del HUC que establece la toma de exudado faríngeo de los pacientes con ventilación mecánica dos veces por semana durante su ingreso en la unidad.

La toma de muestras, su transporte y su procesamiento se realizó siguiendo los protocolos del Servicio de Microbiología del HUC. Los

medios de cultivo empleados fueron agar sangre y agar manitol-sal (medio de Chapman). A partir de junio de 2003, para el cultivo de los exudados de fosas nasales, se sustituyó el agar manitol-sal por Oxacillin Resistance Screening Agar Base (ORSAB) (Oxoid).

### **3.4. PROCEDIMIENTO DE VIGILANCIA Y CONTROL DE LA INFECCIÓN**

El equipo de control de la infección del HUC está constituido por el Jefe de Departamento de Microbiología y Medicina Preventiva, Médicos Adjuntos con dedicación exclusiva al control de la infección, Diplomados Universitarios de Enfermería y Técnicos Especialistas de Laboratorio. Además existe un Comité de Infecciones presidido por el Jefe del Departamento y el cual incluye a otros representantes de distintas disciplinas y servicios clínicos.

El conjunto de medidas de vigilancia y control de la infección por SARM en el HUC fueron establecidas y aprobadas en el Comité de Infecciones, Profilaxis y Política Antibiótica en 1997 que incluyen además de la obtención de indicadores, el aislamiento de contacto en habitación individual con señalización en la puerta, la obtención de cultivos de vigilancia, la descontaminación y la promoción de las medidas básicas para el control de la infección tales como la higiene de manos y la limpieza y desinfección de materiales y superficies (Murray-Leisure, 1990; Jerningan, 1995).

### **3.5. INDICADORES UTILIZADOS PARA LA VIGILANCIA DE SARM**

#### **3.5.1. INDICADORES POR PACIENTES**

Densidad de incidencia de infección/ colonización por SARM de adquisición nosocomial: número de pacientes con aislamiento de SARM de adquisición nosocomial X1000 / suma de estancias

Densidad de incidencia de infección/ colonización por SARM de adquisición nosocomial de ingreso previo, relacionada con cuidados sanitarios o comunitario: número de pacientes con aislamiento de SARM de adquisición nosocomial de ingreso previo, relacionada con cuidados sanitarios o comunitario X1000 / suma de estancias

#### **3.5.2. INDICADORES POR INFECCIONES**

Densidad de incidencia de infección nosocomial por SARM: número de infecciones nosocomiales por SARM X1000 / suma de estancias

Densidad de incidencia de bacteriemia por SARM: número de bacteriemias de adquisición nosocomial por SARM X1000 / suma de estancias

Porcentaje de SARM: número de infecciones de SARM de adquisición nosocomial X100 / número infecciones de *S. aureus* de adquisición nosocomial

Porcentaje de bacteriemias por SARM: número de bacteriemias por SARM X100/número de bacteriemias por *S. aureus*

### **3.6. MEDIDAS ADOPTADAS EN EL AISLAMIENTO DE CONTACTO**

En los pacientes con aislamiento de SARM se establecieron las siguientes medidas:

- Habitación individual
- Uso de guantes y bata desechable al entrar a la habitación. Se indicaba el uso de las mascarillas cuando se fueran a realizar maniobras con riesgo de transmisión de SARM
- Uso de material no crítico de uso exclusivo del paciente.
- Lavado de manos al entrar y al salir de la habitación.

Estas medidas se suspenden cuando se obtienen tres tandas de cultivo negativos obtenidos con periodicidad semanal y correspondientes a todas las localizaciones en donde se aisló inicialmente y los posibles reservorios (exudado nasal, lesiones cutáneas, etc.).

### **3.7. TRATAMIENTO DE PORTADORES**

En los pacientes con aislamiento de SARM en el exudado nasal se realizaba tratamiento tópico con mupirocina nasal al 2% cada 8 horas durante 3 días. En el año 2003 tras una revisión de la bibliografía el Comité de Infecciones del HUC modificó la pauta, incrementando la duración del tratamiento a 5 días.

Como alternativa para la descontaminación nasal, se utilizaba el ácido fusídico tópico al 2% cada 8 horas durante 7 días. El ácido

fúsidico se utilizó en aquellos casos en los que las cepas aisladas en fosas nasales presentaban alto nivel de resistencia a la mupirocina.

De forma simultánea al tratamiento descolonizador de las fosas nasales se realizaba la descontaminación cutánea mediante la aplicación de jabón de povidona yodada al 7.5% en la higiene diaria de los pacientes. En aquellos casos que existía alguna contraindicación para uso del jabón de povidona yodada al 7.5% se utilizaba jabón de clorhexidina al 4% para la descontaminación cutánea.

### **3.8. CONTROLES MICROBIOLÓGICOS DEL ESTADO DE PORTADOR**

Se obtenían exudados de fosas nasales de los pacientes hospitalizados al finalizar el tratamiento descontaminación y semanalmente hasta obtener tres muestras negativas para valorar el tratamiento. Si se obtenía un aislamiento de SARM en alguno de estos controles, el tratamiento se repetía hasta un máximo de dos cursos y tras la valoración individualizada de cada caso.

### **3.9. DEFINICIÓN Y MEDIDAS ADOPTADAS EN LOS BROTES**

Un brote de SARM se definió como un incremento en la tasa o un agrupamiento de nuevos casos de SARM (Wenzel, 1998). La definición de caso abarca a los pacientes infectados o colonizados (identificados por muestras clínicas o por cultivos de vigilancia) excluyendo los pacientes en los que en ingresos previos o en el

momento del ingreso se aisló SARM porque no representan transmisión cruzada.

En los casos de brotes que fueron detectados se adoptaron estrategias para su control en función de las circunstancias y características de cada uno de ellos tales como cultivos de vigilancia del personal sanitario y de todos los pacientes ingresados en la unidad, establecimiento de cohortes, personal sanitario específico para atender a los pacientes infectado/colonizado por SARM y charlas formativas al personal sanitario de la unidad.

### **3.10. IDENTIFICACIÓN Y ESTUDIO DE SENSIBILIDAD ANTIBIÓTICA DE LOS AISLAMIENTOS DE SARM.**

Los aislamientos de SARM fueron identificados con pruebas clásicas (morfología Gram, catalasa y coagulasa) y con las tarjetas de identificación para gram positivos por el Sistema automático Vitek (ID-GPC; bioMerieux, Vitek Systems, Hazelwood, Mo., USA).

El estudio de sensibilidad antibiótica se realizó con la tarjeta de antibiograma de estafilococos del sistema automático Vitek (AST-P515; bioMerieux, Vitek Systems, Inc., Hazelwood, Mo.). Para la confirmación de la resistencia a la meticilina se realizó el método de disco-difusión recomendado por el NCCLS (NCCLS, 1999) y la detección del gen *mecA* por PCR (Murakami, 1991).

En los aislamientos SARM obtenidos de exudados nasales, se estudio la resistencia a mupirocina y ácido fusídico mediante la técnica de difusión en disco.

Para la mupirocina (5 µg), la zona de diámetro de >14 mm es interpretada sensible y ≤13 mm resistente (Finlay, 1997). La concentración mínima inhibitoria (CMI) de mupirocina para las cepas resistentes a mupirocina fue determinada por E-test (AB Biodisk, Solna, Sweden) para poder diferenciar el bajo nivel de resistencia (8-256 mg/L) y alto nivel de resistencia (≥512mg/L).

Para el ácido fusídico (10 µg), la zona de diámetro de >21 mm es interpretada sensible (Toma, 1995).

Los aislados clínicos fueron conservados a -20°C en caldo corazón cerebro con un 15% de glicerol.

### **3.11. TIPIFICACIÓN MOLECULAR**

Se realizó la tipificación molecular al primer aislamiento de cada paciente mediante análisis del ADN cromosómico mediante macrorrestricción y electroforesis en campo pulsante, análisis del ADN por secuenciación, por polimorfismo del gen de la proteína A y por el tipo de casete cromosómico estafilocócico *mec*.

### **3.11.1 ANÁLISIS DEL ADN CROMOSÓMICO MEDIANTE MACRORRESTRICCIÓN Y ELECTROFORESIS EN CAMPO PULSANTE (PFGE)**

A partir de cultivos puros en medios sólidos no selectivos, de no más de 18-24 horas de incubación, se inoculó de una a tres colonias en caldo LB (Luria Bertani) y se incubó a 37°C durante 18-24 horas en agitación.

Se estandarizó el inóculo mediante espectrofotometría. Se midió la absorbancia a 540 nm y se escogió el volumen según la densidad óptica (D.O.): 10 ml para una D.O. de 0.6 a 0.7, 7 ml para una D.O. de 1.3 y 5 ml para una D.O. mayor de 1.5. El volumen escogido se centrifugó a 3.000 rpm durante 10 minutos, descartando el sobrenadante y resuspendiendo el sedimento en 4-5ml de PET IV (10mM Tris base; 1 M NaCl). Se centrifugó 10 minutos a 3.000 rpm, se decantó el sobrenadante y se resuspendió en 1 ml de PET IV.

Seguidamente, se mezcló parte del inóculo con el mismo volumen de agarosa de bajo punto de fusión (InCert agarose FMC Bioproducts;EEUU), y se dejó solidificar en un molde especialmente diseñado para ello.

Una vez solidificados, los insertos se sumergieron en el tampón de lisis I (6 mM Tris HCl pH 7.6, 1 M NaCl, 100mM EDTA pH 7.5, 0.2% deoxicolato de sodio, 0.5% sarcosilato, 0.5% brij 58, lisozima 100 mg/ml, lisostafina 15 mg/ml, RNAsa 10 mg/ml) y después de 24 horas de incubación a 37°C, se descartó y se le añadió la solución de lisis II (



EDTA 0.5 M (pH 9-9.5); Sarcosilato 1%, proteinasa K 10 mg/ml). Se incubó a 50°C durante 48h.

Una vez que las células estaban lisadas, los bloques eran sometidos a sucesivos lavados con una solución TE (10 mM Tris-HCl pH 8.0, 0.1 mM EDTA ). Los lavados consistían en introducir los insertos en TE durante una hora, esta operación se repitió tres veces.

A continuación se realizó la macro-restricción del ADN genómico. El volumen final es de 200 µl por lo que siguiendo este orden se añadieron en un tubo de microcentrífuga estéril:

143 µl de agua estéril

20µl del tampón específico del enzima *SmaI* (Promega)

2µl de BSA a una concentración de 10mg/ml (Promega)

Menos de un cuarto del inserto

30U de *SmaI* (Promega).

Se dejó incubando 16-18 horas a 30°C

El aparato utilizado fue el CHEFII (BioRad). Las condiciones de electroforesis que se eligieron fueron las siguientes:

Bloque 1: 5-15 pulsos (segundos) en 12 horas

Bloque 2: 15-40 pulsos (segundos) en 12 horas

Voltaje: 6V/cm

Temperatura: 14°C

Tampón de electroforesis: TBE 0,5X.

En todos los geles de PFGE además de las muestras se incluyeron controles de peso molecular adecuados que facilitan la comparación entre patrones y la identificación de determinados fragmentos de ADN. El peso molecular utilizado es el ADN de concatámeros del fago lambda (Lambda ladder PFGE marker, Promega) que genera fragmentos entre 50 y 500kb en incrementos progresivos de 50 KB.

A la hora de interpretar los patrones de PFGE, se examinó la colección completa de cepas a estudiar en busca de un patrón más común entre los aislamientos. A continuación todos los otros patrones se compararon con éste y a la vez entre sí. Es preciso contabilizar el número de fragmentos distintos de cada cepa con todas las demás, fragmento a fragmento.

En función del número de diferencias entre dos patrones se clasificaron los aislamientos en tipos y subtipos, según los criterios de Tenover (Tenover, 1995):

*Idénticos.* Cuando los dos aislamientos presentan el mismo número de bandas y éstas tienen aparentemente el mismo tamaño. En este caso ambos aislamientos representan la misma cepa.

*Probablemente relacionados.* Cuando el número de diferencias entre los dos aislamientos sea inferior o igual a 3. Esto es debido a que un único cambio genético, en el más desfavorable de los casos (mutación espontánea que afecte a un lugar de restricción: creando uno nuevo o haciendo desaparecer uno ya existente), se traduce en un máximo de

tres diferencias entre los patrones de un aislamiento y su ancestro. En este caso, las dos cepas pueden considerarse genéticamente relacionadas (una subtipo de la otra o ambas derivadas de un ancestro común) y sus diferencias pueden ser la consecuencia de los cambios genéticos que se acumulan en las sucesivas generaciones bacterianas.

*Posiblemente relacionados.* Cuando los cambios entre los dos patrones pueden ser atribuidos a dos hechos genéticos independientes, el número de cambios puede llegar a ser hasta de 6 (inserciones o deleciones de ADN; o ganancia o pérdida de lugares de restricción). Aunque estos aislamientos puedan también corresponder a una línea evolutiva común, su relación genética no es tan cercana y por tanto, es menos probable su relación epidemiológica. Este número de variaciones puede verse entre aislamientos separados por largos periodos de tiempo (> 6 meses), entre aislamientos que proceden de brotes que han afectado a un gran número de personas o entre aislamientos que proceden de situaciones endémicas prolongadas. En estos casos, antes de llegar a una conclusión sería interesante analizar las características fenotípicas de los aislamientos, su sensibilidad antibiótica y aplicar otros marcadores genotípicos si fuera necesario.

*No relacionados.* Cuando los cambios entre los dos patrones son atribuibles a tres o más cambios genéticos independientes, lo cual se traduce en un número de diferencias entre los dos patrones superior a 6. En este caso interpretaremos que las dos cepas pertenecen a clones distintos, sin relación epidemiológica.

Se utilizó el sistema informático BIO-1D V.96 (Vilber Loumart, Francia). Los patrones obtenidos fueron comparados con el algoritmo matemático UPGMA (*Unweighted Pair Group with Mathematical Averaging*) (tolerancia 1% y margen de confianza 0.5%) utilizando el Coeficiente de Dice.

El patrón de restricción considerado como el patrón epidémico se designó con la letra A. Los patrones que están probablemente o posiblemente relacionados se consideran subtipos de A y se designaron como A1, A2, etc. Los patrones no relacionados se designaron continuando con el alfabeto.

### **3.11.2. ANÁLISIS DEL ADN POR SECUENCIACIÓN: *MULTILOCUS SEQUENCE TYPING (MLST)***

A cada uno de los tipos encontrados mediante PFGE fue analizado por el "*Multilocus Sequence Typing*" (MLST) siguiendo el protocolo de Enright y colaboradores (Enright, 2000). Se realizó la extracción convencional de los aislamientos para la amplificación de los 7 genes esenciales:

- Carbamato Kinasa (*arcC*)
- Shikimate dehidrogenasa (*aroE*)
- Glicerol kinasa (*glpF*)
- Guanilato kinasa (*gmk*)
- Fosfato acetiltransferasa (*pta*)
- Trioseofosfato isomerasa(*tpi*)
- Acetil coenzima A acetiltransferasa (*yqiL*)

Los fragmentos amplificados fueron purificados mediante electroforesis en agarosa y microcolumnas de afinidad, cuantificados y sometidos a secuenciación independiente de ambas hebras por la técnica de extensión cíclica de iniciador en presencia de dideoxinucleótidos fluoresceinados. Los productos de la reacción de secuenciación fueron purificados y analizados mediante electroforesis capilar con excitación por laser y asignación automática de bases (CEQ 2000 XL, Beckman). Tras secuenciar los fragmentos internos de los genes esenciales, cada secuencia diferente de un determinado gen se considera un alelo. La identificación de cada uno de los 7 alelos genera un "perfil alélico" que consiste en una secuencia de 7 números. Cada perfil alélico define lo que se conoce como "tipo de secuencia" o "*sequence type*" (ST). La aplicación de un algoritmo matemático de agrupación, concretamente el método UPGMA, al conjunto de STs permite estimar las relaciones genéticas entre cepas. Las secuencias obtenidas se introdujeron en la página web <http://www.mlst.ox.ac.uk> para la obtención de un perfil numérico que nos permitirá reconocer los clones con otros ya descritos internacionalmente y poder establecer un estudio poblacional.

### **3.11.3. POLIMORFISMO DEL GEN DE LA PROTEINA A (*spa*)**

La proteína A es una proteína especie-específica que se encuentra en el 95% de los *S. aureus*. La región X del gen *spa* ha demostrado ser polimórfica conteniendo un número variable de fragmentos repetitivos de 24 pares de bases. Si se amplifica esta región, se puede determinar el número de repeticiones que tiene una cepa dependiendo del peso molecular de la banda obtenida en la electroforesis.

A cada uno de los tipos y subtipos encontrados mediante PFGE se estudió el polimorfismo del gen de la proteína A (*spa*).

Los iniciadores utilizados fueron los siguientes:

Spa-1:5´-(1522) TCA AGC ACC AAA AGA GGA AGA (1544)-3´

Spa-2:5´-(1784) GTT TAA CGA CAT GTA CTC CGT TG (1806)-3´

Los números de pares de bases corresponden a la posición en gen *spa* (número de acceso X61307).

En un tubo de PCR (la reacción en cadena de la polimerasa) se pipetearon 24µl de la solución de PCR y 1µl de ADN. La composición por reacción es la siguiente:

30.85µl de agua destilada estéril

10µl de Polymejor 5X

5µl de tampón de PCR 10X (15mM Mg(pH 9.0))

2µl de dNTPs 2.5 mM(deoxinucleótidos)

1µl de una mezcla de *spa*-1 y *spa*-2 a 25 µM

0.15µl de Taq polimerasa a 10 U/µ

La amplificación del ADN se realizó utilizando los siguientes parámetros:

Desnaturalización:95°C durante 3 minutos

30 ciclos de desnaturalización a 94°C 1 minuto, hibridación a 60°C 1 minuto y extensión a 72°C 1 minuto

Al final de los ciclos: extensión a 72°C durante 10 minutos.

Los productos de PCR se corrieron en un gel de agarosa al 3% con un marcador de peso molecular (pUC19/HaeIII), mediante una electroforesis convencional. El alelo de 9 repeticiones tiene 263 pares

de base mientras que los otros alelos correspondían a bandas variables en 24 pares de base. Con los diferentes alelos encontrados se elaboró un marcador de referencia para la identificación inequívoca del número de repeticiones.

#### **3.11.4. TIPO DE CASETE CROMOSÓMICO ESTAFILOCÓCICO *mec* (SCC*mec* typing)**

El análisis del entorno genético en el que se encuentra insertado el gen *mecA* proporciona una importante información para determinar las posibles relaciones epidemiológicas entre diferentes cepas. El "casete cromosómico estafilocócico *mec*" (SCC*mec* –"staphylococcal cassette chromosome *mec*"-) se caracteriza por la presencia de dos componentes genéticos esenciales, el complejo del gen *mec* y el complejo del gen *ccr*. Las diferentes combinaciones entre las cuatro clases del complejo del gen *mec* y los tres alotipos del *ccr* definen los tipos de elementos SCC*mec*.

A cada uno de los tipos y subtipos encontrados mediante PFGE se estudió el tipo del SCC*mec* siguiendo el protocolo de Oliveira y colaboradores (Oliveira, 2002).

Se realizó una PCR múltiple y los iniciadores utilizados en la PCR múltiple fueron los siguientes:

CIF2 F2: 5´-(18398) TTC GAG TTG CTG ATG AAG AAG G (18419)-3´

CIF2 R2:5´-(18892) ATT TAC CAC AAG ACT ACC AGC (18871)-3´

Los números de pares de bases (495 pb) corresponden al gen SCCmec tipo I (número de acceso AB033763).

KDP2 F1: 5´-(10445) AAT CAT CTG CCA TTG GTG ATG C (10467)-3´  
KDP R1:5´-(10728) CGA ATG AAG TGA AAG AAA GTG G (10707)-3´

Los números de pares de bases (284 pb) corresponden al gen SCCmec tipo II (número de acceso D86934).

MECI P2: 5´-(42428) ATC AAG ACT TGC ATT CAG GC (42447)-3´  
MECI P3:5´-(42636) GCG GTT TCA ATT CAC TTG TC (42617)-3´

Los números de pares de bases (209 pb) corresponden al gen SCCmec tipo II, III (número de acceso D86934).

DCS F2: 5´-(38011) CAT CCT ATG ATA GCT TGG TC (37992)-3´  
DCS R1:5´-(37670) CTA AAT CAT AGC CAT GAC CG (37689)-3´

Los números de pares de bases (342 pb) corresponden al gen SCCmec tipo I, II, IV (número de acceso AB033763).

RIF4 F3: 5´-(45587) GTG ATT GTT CGA GAG ATA TGT GG (45607)-3´  
RIF4 R9:5´-(45829) CGC TTT ATC TGT ATC TAT CGC (45809)-3´

Los números de pares de bases (243 pb) corresponden al gen SCCmec tipo III (número de acceso AB037671).

RIF5 F10: 5´-(59573) TTC TTA AGT ACA CGC TGA ATC G (59594)-3´  
RIF5 R13:5´-(59986) GTC ACA GTA ATT CCA TCA ATG C (59965)-3´



Los números de pares de bases (414 pb) corresponden al gen SCCmec tipo III (número de acceso AB037671).

IS431 P4: 5'-(49963) CAG GTC TCT TCA GAT CTA CG (49982)-3'  
pUB110 R1:5'-(50343) GAG CCA TAA ACA CCA ATA GCC (50323)-3'

Los números de pares de bases (381 pb) corresponden al gen SCCmec tipo IA (número de acceso D86934).

IS431 P4: 5'-(29654) CAG GTC TCT TCA GAT CTA CG (29673)-3'  
pT181 R1:5'-(29976) GAA GAA TGG GGA AAG CTT CAC (2956)-3'

Los números de pares de bases (303 pb) corresponden al gen SCCmec tipo IIIA (número de acceso AB037671).

La composición por reacción es la siguiente:

10 µl de agua destilada estéril  
5 µl de Polymejor 5X  
2.5 µl de tampón de PCR 10X (30mM Cl<sub>2</sub>Mg )  
2 µl de dNTPs 2.5 mM (deoxinucleótidos)  
2.5 µl de una mezcla de iniciadores a 10X (100µM)  
0.1 µl de Taq polimerasa a 10 U/µl  
1.5 µl de Cl<sub>2</sub>Mg  
1µl de ADN.

La amplificación del ADN se realizó utilizando los siguientes parámetros:

Desnaturalización: 95 °C durante 4 minutos

30 ciclos de desnaturalización a 94°C 30 segundos, hibridación a 53°C 90 segundos y extensión a 72°C 1 minuto

Al final de los ciclos: extensión a 72°C durante 15 minutos.

Los productos de PCR se corrieron en un gel de agarosa al 2% con un marcador de peso molecular (pUC19/HaeIII), mediante una electroforesis convencional.

### **3.11. ANÁLISIS ESTADÍSTICO**

Los resultados se expresan con porcentaje, incidencia acumulada y densidad de incidencia según procediera.

Las comparaciones de proporciones se llevaron a cabo con la prueba de Chi-cuadrado, la prueba exacta de Fisher o la prueba de Kruskal-Wallis según procediera.

## **4. RESULTADOS**

## 4. RESULTADOS

### 4.1. LAS CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS Y CLÍNICAS DE LOS PACIENTES

Durante el periodo de estudio, desde el 1 de mayo de 2000 hasta el 31 de diciembre de 2004, se obtuvieron aislamientos de *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (SARM) en 490 pacientes hospitalizados en el HUC. De los cuales, 400 fueron identificados tras aislarse SARM en una muestra clínica obtenida con la intención de descartar o diagnosticar una infección y 90 pacientes fueron identificados tras aislarse SARM en los cultivos de vigilancia.

Los pacientes presentaban las siguientes características demográficas y clínicas:

**Edad:** 66.38 años (DE 15.08)

**Sexo:**

- Mujeres: 160 (32.65%)
- Hombres: 330 (67.35%)

**Enfermedad subyacente:** 344 (70.20%)

**Diagnóstico al ingreso:**

- Infección: 126 (25.71%)
- Trauma: 31 (6.33%)
- Neoplasia: 52 (10.61%)
- Cardiovascular: 113 (23.06%)
- Otros: 168 (34.29%)

**Cirugía previa:** 176 (35.92%)

De los 400 pacientes con aislamiento de SARM en muestra clínica, en 305 casos el primer aislamiento se correspondía con una infección, los cuales presentaban las siguientes características demográficas y clínicas:

**Edad:** 64.43 años (DE 16.36)

**Sexo:**

- Mujeres: 96 (31.48%)
- Hombres: 209 (68.52%)

**Enfermedad subyacente:** 219 (71.80%)

**Diagnóstico al ingreso:**

- Infección: 81 (26.56%)
- Trauma: 21 (6.89%)
- Neoplasia: 36 (11.80%)
- Cardiovascular: 65 (21.31%)
- Otros: 102 (33.44%)

**Cirugía previa:** 116 (38.03%)

Mientras que los 95 pacientes en los que el primer aislamiento se correspondía con una colonización de los 400 pacientes con aislamiento de SARM en muestra clínica, presentaban las siguientes características demográficas y clínicas:

**Edad:** 65.93 años (DE 16.07)

**Sexo:**

- Mujeres: 31 (32.63%)
- Hombres: 64 (67.37%)

**Enfermedad subyacente:** 65 (68.42%)**Diagnóstico al ingreso:**

- Infección: 17 (17.90%)
- Trauma: 5 (5.26%)
- Neoplasia: 7 (7.37%)
- Cardiovascular: 24 (25.26%)
- Otros: 42 (44.21%)

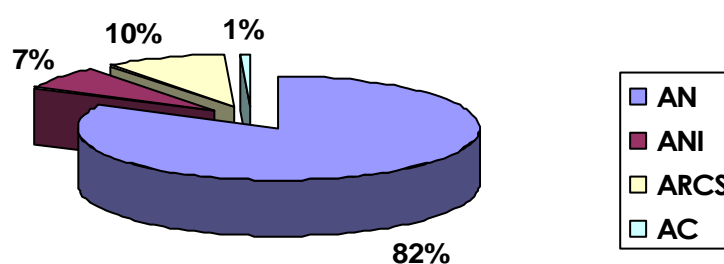
**Cirugía previa:** 36 (37.89%)**4.2. PACIENTES CON AISLAMIENTOS DE SARM EN MUESTRAS CLÍNICAS**

Durante el periodo de estudio se obtuvieron aislamientos de *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (SARM) en 490 pacientes hospitalizados en el HUC. De los cuales, 400 fueron identificados tras aislarse SARM en una muestra clínica obtenida con la intención de descartar o diagnosticar una infección: 35 desde el 1 de mayo hasta el 31 de diciembre de 2000, 97 en el año 2001, 65 en el año 2002, 80 en el año 2003 y 123 pacientes en el año 2004.

El aislamiento de SARM se consideró de adquisición nosocomial (AN) en 329 pacientes, de adquisición nosocomial importada (ANI) en 29 pacientes que procedían de 14 instituciones diferentes, de adquisición relacionada con los cuidados sanitarios (ARCS) en 39 pacientes (de los cuales el 85% habían estado ingresados

previamente en nuestro hospital) y de adquisición comunitaria (AC) en 3 pacientes. En el gráfico 1 se representa el porcentaje de cada uno de ellos.

**Gráfico 1: Distribución de los pacientes en relación a la adquisición de SARM con respecto al total de pacientes con SARM aislados de muestra clínica**



El número de pacientes en relación a la adquisición de SARM por años se representa en la tabla 1.

**Tabla 1: Número de pacientes en relación a la adquisición de SARM por años**

	2000*	2001	2002	2003	2004	TOTAL
<b>AN</b>	35	83	54	63	94	329
<b>ANI</b>	0	7	5	6	11	29
<b>ARCS</b>	0	7	6	10	16	39
<b>AC</b>	0	0	0	1	2	3

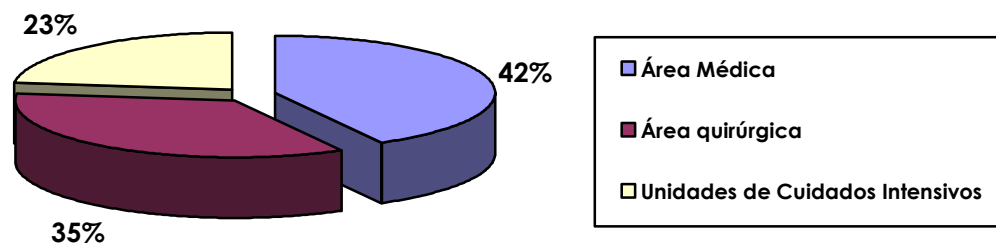
\*Desde 1 de mayo hasta 31 de diciembre de 2000

#### 4.2.1. PACIENTES CON AISLAMIENTO DE SARM DE ADQUISICIÓN NOSOCOMIAL (AN)

De los 400 pacientes que fueron identificados tras aislarse SARM en una muestra clínica obtenida con la intención de descartar o diagnosticar una infección, la adquisición fue nosocomial en 329 pacientes.

En el momento del aislamiento, de los 329 pacientes, 137 pacientes estaban hospitalizados en el área médica, 116 en el área quirúrgica y 76 en las Unidades de Cuidados Intensivos. En el gráfico 2 se representan la distribución por especialidades.

**Gráfico 2: Distribución por especialidades de los pacientes con aislamiento de SARM de AN**



La densidad de incidencia de SARM (número de pacientes con aislamiento de SARM de adquisición nosocomial x1000/ suma de estancias) de todo el hospital en el periodo de estudio fue de 0.34 por 1000 pacientes-día. La densidad de incidencia (DI) por años del total del hospital fue de 0.25, 0.40, 0.27, 0.30 y 0.44 por 1000 pacientes-día para el año 2000 (mayo-diciembre), 2001, 2002, 2003 y 2004 respectivamente.



La DI de SARM en el área quirúrgica, área médica y en las UCIs fue de 0.32, 0.45 y 0.99 por 1000 pacientes-día respectivamente. La DI de pacientes con SARM de AN por servicios, por años y de todo el periodo de estudio se representan en la tabla 2.

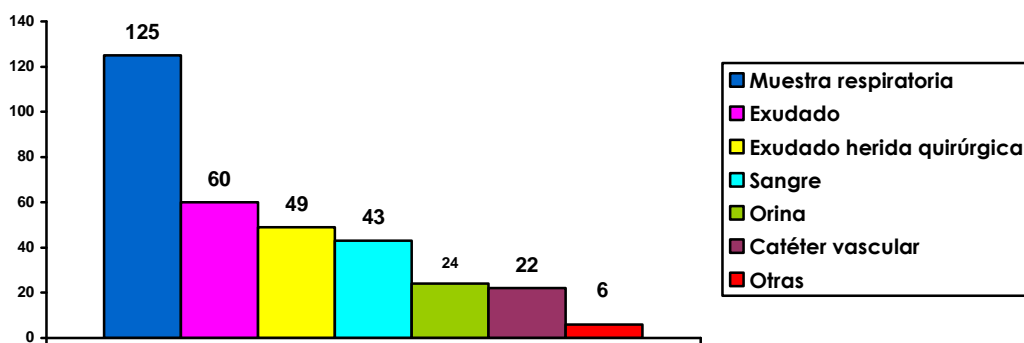
**Tabla 2: Densidad de Incidencia (por 1000 pacientes-día) de los pacientes con SARM de AN**

	2000*	2001	2002	2003	2004	2000-2004
UVI	1,40	3,05	1,17	1,73	1,67	<b>1,81</b>
URPA	0,00	0,00	0,00	3,90	0,00	<b>1,06</b>
UCSI	0,00	0,30	0,75	2,98	3,71	<b>0,76</b>
M INTERNA	0,33	1,16	0,51	0,72	0,94	<b>0,75</b>
C VASCULAR Y TORÁCICA	0,16	0,66	0,69	0,36	0,92	<b>0,57</b>
DERMATOLOGÍA	0,00	0,00	0,00	0,00	1,36	<b>0,51</b>
UROLOGÍA	0,55	0,58	0,41	0,11	0,87	<b>0,51</b>
C MAXILOFACIAL	0,00	2,20	0,00	0,66	0,00	<b>0,50</b>
NEUMOLOGÍA	0,34	0,25	0,28	0,44	0,65	<b>0,41</b>
NEUROLOGÍA	0,85	0,46	0,10	0,23	0,52	<b>0,39</b>
RADIOTERAPIA	0,00	0,25	0,66	0,00	0,69	<b>0,35</b>
C GENERAL Y DIGESTIVA	0,15	0,21	0,26	0,51	0,54	<b>0,34</b>
ONCOLOGÍA MEDICA	1,09	0,13	0,27	0,35	0,14	<b>0,34</b>
NEUROCIRUGÍA	0,00	0,22	0,35	0,44	0,20	<b>0,26</b>
COT	0,37	0,19	0,31	0,06	0,28	<b>0,23</b>
UCI PEDIÁTRICA	0,00	0,00	0,00	0,00	0,98	<b>0,22</b>
NEFROLOGÍA	0,21	0,29	0,00	0,00	0,47	<b>0,20</b>
OTORRINOLARINGOLOGÍA	0,00	0,20	0,45	0,00	0,24	<b>0,19</b>
REHABILITACIÓN	0,00	0,46	0,00	0,00	0,00	<b>0,17</b>
DIGESTIVO	0,00	0,32	0,00	0,17	0,17	<b>0,15</b>
GINECOLOGÍA	0,25	0,00	0,20	0,00	0,20	<b>0,12</b>
UCI NEONATAL	0,00	0,00	0,00	0,00	0,43	<b>0,12</b>
HEMATOLOGÍA	0,00	0,00	0,00	0,00	0,36	<b>0,08</b>
UCI CORONARIAS	0,00	0,00	0,00	0,00	0,28	<b>0,08</b>
C CARDIOVASCULAR	0,00	0,00	0,00	0,00	0,22	<b>0,05</b>

\*Desde 1 de mayo hasta 31 de diciembre de 2000

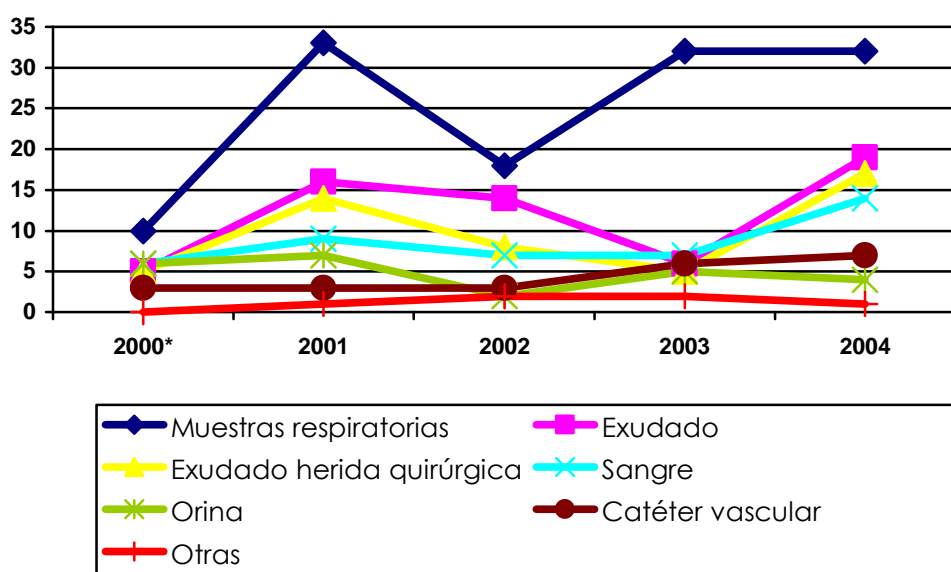
En el gráfico 3 se representan la distribución de los 329 pacientes con SARM de AN por tipo de muestra.

**Gráfico 3: Tipo de muestras en las que se aisló SARM en los pacientes con SARM de AN**



En el gráfico 4 se representa la evolución por años de las distintas muestras clínicas en las que se aisló el SARM en los 329 pacientes con SARM de adquisición nosocomial.

**Gráfico 4: Evolución por tipo de muestras en las que se aisló SARM en los pacientes con SARM de AN**



\*Desde 1 de mayo hasta 31 de diciembre de 2000

De los 329 pacientes con SARM de adquisición nosocomial que fueron detectados por el aislamiento del SARM en una muestra clínica obtenida con la intención de descartar o diagnosticar una infección, 239 casos (72.64%) cumplían los criterios para ser catalogadas como infección, mientras que los 90 casos restantes fueron catalogados como colonizaciones (48 muestras respiratorias (53.33%), 20 exudados, 8 punta de catéter, 6 orina, 5 herida quirúrgica y 3 otras localizaciones).

En la tabla 3 se representa la evolución durante el periodo de estudio del número de pacientes con aislamiento de SARM en muestra clínica de adquisición nosocomial que presentaban criterios de infección y los que presentaban criterios de colonización.

**Tabla 3: Número de pacientes con aislamiento de SARM en muestra clínica de AN en función del significado clínico**

	2000*	2001	2002	2003	2004	TOTAL
<b>Con criterios de infección</b>	30	63	40	36	70	239
<b>Con criterios de colonización</b>	5	20	14	27	24	90

\*Desde 1 de mayo hasta 31 de diciembre de 2000

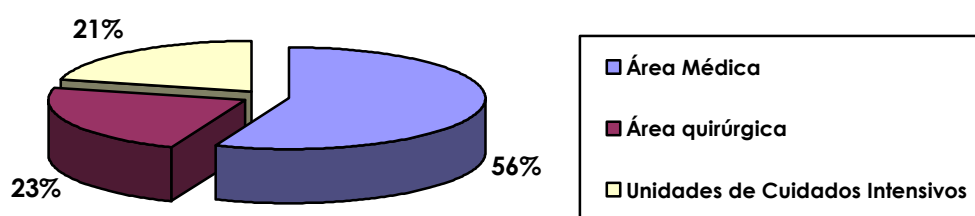
La edad media de los pacientes con criterios de infección fue de 65.63 años (DE 15.34), mientras que la edad media de los 90 pacientes con criterios de colonización fue de 66.95 años (DE 14.45).

#### 4.2.2. PACIENTES CON AISLAMIENTO DE SARM EXTRAHOSPITALARIO: ADQUISICIÓN NOSOCOMIAL IMPORTADA (ANI), ADQUISICIÓN RELACIONADA CON LOS CUIDADOS SANITARIOS (ARCS) O ADQUISICIÓN COMUNITARIA (AC)

De los 400 pacientes que fueron identificados tras aislarse SARM en una muestra clínica obtenida con la intención de diagnosticar una infección, 71 pacientes se correspondían con SARM extrahospitalario (ANI, ARCS o AC)

En el momento del aislamiento, de los 71 pacientes, 40 pacientes estaban hospitalizados en el área médica, 16 en el área quirúrgica y 15 en las Unidades de Cuidados Intensivos. En el gráfico 5 se representan la distribución por especialidades.

**Gráfico 5: Distribución por especialidades de los pacientes con aislamiento de SARM extrahospitalario**



La densidad de incidencia de SARM (número de pacientes con aislamiento de SARM extrahospitalario x1000/ suma de estancias) de todo el hospital en el periodo de estudio fue de 0.07 por 1000 pacientes-día. La densidad de incidencia (DI) por años del total del hospital fue de 0.00, 0.07, 0.05, 0.08 y 0.14 por 1000 pacientes-día para el año 2000 (mayo-diciembre), 2001, 2002, 2003 y 2004 respectivamente.

La densidad de incidencia de pacientes con SARM extrahospitalario por servicios, por años y de todo el periodo de estudio se representan en la tabla 4.

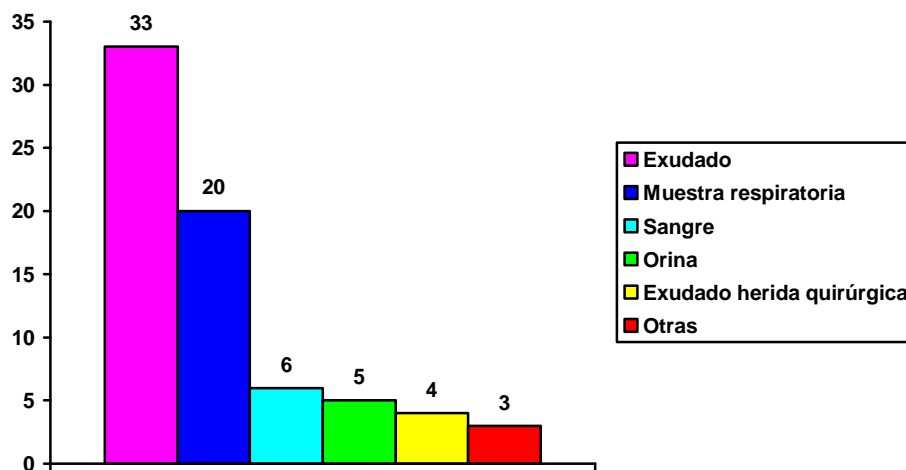
**Tabla 4: Densidad de Incidencia (por 1000 pacientes-día) de los pacientes con SARM extrahospitalario**

	2000*	2001	2002	2003	2004	2000-2004
<b>DERMATOLOGÍA</b>	0,00	0,00	0,00	2,28	0,00	0,43
<b>UVI</b>	0,00	0,32	0,15	0,27	0,83	0,34
<b>MEDICINA INTERNA</b>	0,00	0,14	0,25	0,18	0,38	0,21
<b>RADIOTERAPIA</b>	0,00	0,00	0,22	0,44	0,23	0,20
<b>ENDOCRINOLOGÍA</b>	0,00	0,00	0,00	0,00	0,92	0,16
<b>DIGESTIVO</b>	0,00	0,16	0,17	0,17	0,00	0,11
<b>ONCOLOGÍA MÉDICA</b>	0,00	0,25	0,00	0,00	0,28	0,11
<b>UCSI</b>	0,00	0,07	0,00	0,74	0,00	0,11
<b>UROLOGÍA</b>	0,00	0,10	0,10	0,23	0,11	0,11
<b>NEFROLOGÍA</b>	0,00	0,15	0,00	0,18	0,16	0,10
<b>UCI NEONATAL</b>	0,00	0,54	0,00	0,00	0,00	0,10
<b>C PLÁSTICA</b>	0,00	0,00	0,41	0,00	0,00	0,09
<b>UCI CORONARIAS</b>	0,00	0,00	0,00	0,00	0,28	0,08
<b>C VASCULAR Y TORÁCICA</b>	0,00	0,00	0,00	0,09	0,12	0,05
<b>COT</b>	0,00	0,00	0,00	0,06	0,17	0,05
<b>OTORRINOLARINGOLOGÍA</b>	0,00	0,20	0,00	0,00	0,00	0,05
<b>C GENERAL Y DIGESTIVA</b>	0,00	0,05	0,00	0,00	0,06	0,02
<b>NEUROLOGÍA</b>	0,00	0,00	0,00	0,00	0,13	0,02
<b>NEUROCIROLOGÍA</b>	0,00	0,00	0,00	0,11	0,00	0,02

\*Desde 1 de mayo hasta 31 de diciembre de 2000

En el gráfico 6 se representan la distribución de los 71 pacientes con SARM extrahospitalario por tipo de muestra.

**Gráfico 6: Tipo de muestras en las que se aisló SARM en los pacientes con SARM extrahospitalario**



De los 71 pacientes con SARM extrahospitalario que fueron detectados por el aislamiento del SARM en una muestra clínica obtenida con la intención de descartar o diagnosticar una infección, 66 de casos (92.96%) cumplían los criterios para ser catalogadas como infección, mientras que los 5 casos restantes fueron catalogados como colonizaciones.

En la tabla 5 se representa la evolución durante el periodo de estudio del número de pacientes con aislamiento de SARM extrahospitalario en muestra clínica que presentaban criterios de infección y de los que presentaban criterios de colonización.

**Tabla 5: Número de pacientes con aislamiento de SARM extrahospitalario en muestra clínica en función del significado clínico**

	2000*	2001	2002	2003	2004	TOTAL
<b>Con criterios de infección</b>	0	14	10	16	26	66
<b>Con criterios de colonización</b>	0	0	1	1	3	5

\*Desde 1 de mayo hasta 31 de diciembre de 2000

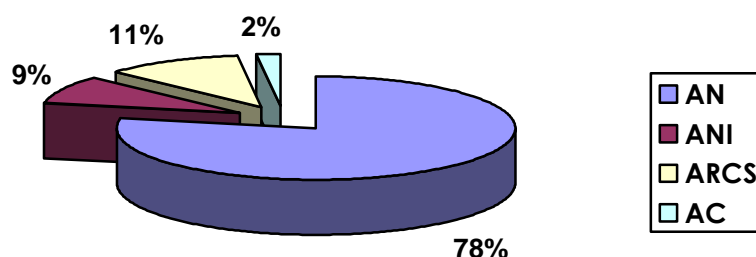
La edad media de los pacientes con criterios de infección fue de 64.56 años (DE 18.38), mientras que la edad media de los 5 pacientes con criterios de colonización fue de 60.80 años (DE 18.21).

#### **4.3. PACIENTES CON AISLAMIENTO DE SARM EN MUESTRAS DE VIGILANCIA EPIDEMIOLÓGICA**

Durante el periodo de estudio se obtuvieron aislamientos de *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (SARM) en 490 pacientes hospitalizados en el HUC. De los cuales, 90 fueron identificados tras aislarse SARM en una muestra de vigilancia epidemiológica (exudado nasal o exudado faringeo) : 2 desde el 1 de mayo hasta el 31 de diciembre de 2000, 15 en el año 2001, 19 en el año 2002, 23 en el año 2003 y 31 pacientes en el año 2004.

El aislamiento de SARM se consideró de adquisición nosocomial (AN) en 70 pacientes, de adquisición nosocomial importada (ANI) en 8 pacientes, de adquisición relacionada con los cuidados sanitarios (ARCS) en 10 pacientes y de adquisición comunitaria (AC) en 2 pacientes. En el gráfico 7 se representa el porcentaje de cada uno de ellos.

**Grafico 7: Distribución de los pacientes en relación a la adquisición de SARM con respecto al total de pacientes con SARM aislados de muestra de vigilancia**



El número de pacientes en relación a la adquisición de SARM por años se representa en la tabla 6.

**Tabla 6: Número de pacientes en relación a la adquisición de SARM por años**

	2000*	2001	2002	2003	2004	TOTAL
<b>AN</b>	2	13	17	16	22	70
<b>ANI</b>	0	0	1	3	4	8
<b>ARCS</b>	0	2	1	3	4	10
<b>AC</b>	0	0	0	1	1	2

\*Desde 1 de mayo hasta 31 de diciembre de 2000

Estos pacientes fueron estudiados como portadores del SARM por cumplir alguna de las indicaciones establecidas en el programa de vigilancia epidemiológica del HUC. En la tabla 7 se representa la distribución de los 90 pacientes en función de la indicación por la fueron sometidos a cultivos de vigilancia.



**Tabla 7: Número de pacientes en función de la indicación para realizar el cultivo de vigilancia**

	2000*	2001	2002	2003	2004	TOTAL
<b>Ventilación mecánica en UVI</b>	0	0	5	12	14	31
<b>Ingreso en UCSI &gt;24h</b>	0	0	5	5	10	20
<b>Compañero de SARM</b>	2	8	7	2	6	25
<b>Estudio de brote</b>	0	2	0	2	0	4
<b>SARM en ingreso previo</b>	0	0	1	1	1	3
<b>Otras indicaciones</b>	0	5	1	1	0	7

\*Desde 1 de mayo hasta 31 de diciembre de 2000

Los siete pacientes incluidos en "Otras indicaciones" corresponden a pacientes a los que se les realizó la vigilancia epidemiológica según el criterio de su médico responsable por considerar que era un paciente de riesgo al proceder de otro centro socio-sanitarios.

Durante el seguimiento realizado a los 90 pacientes que fueron detectados como colonizados por SARM mediante las muestras de vigilancia epidemiológica, en 33 de ellos se aisló SARM en al menos una muestra clínica: 24 en muestras respiratorias, 13 en exudados, 3 en sangre y 3 en dispositivos intravasculares. De los cuales, 25 muestras correspondientes a 21 pacientes fueron catalogadas como infecciones (16 infecciones respiratorias, 4 infecciones de piel y partes blandas, 3 bacteriemias, una infección del sistema nervioso central y una infección de sitio quirúrgico).

#### 4.4. MANIFESTACIONES CLÍNICAS

De los 490 pacientes incluidos en el estudio, 336 (68.57%) desarrollaron durante su ingreso al menos una infección, identificando un total de 365 infecciones.

Durante el seguimiento de los pacientes se detectaron 288 infecciones de AN, de las cuales, 259 se produjeron en 239 pacientes catalogados de SARM de adquisición nosocomial en muestra clínica con criterios de infección, 10 en 10 pacientes de los 90 catalogados de SARM de adquisición nosocomial en muestra clínica con criterios de colonización, 17 se produjeron en 14 pacientes de los 70 pacientes en los que se detectó el estado de portador mediante cultivo de vigilancia durante su ingreso y 2 en un paciente de los 20 en los que se detectó el estado de portador mediante cultivo de vigilancia al ingreso.

De las 77 infecciones extrahospitalarias, 71 se produjeron en 66 pacientes catalogados de SARM extrahospitalario en muestra clínica con criterios de infección y 6 en 6 pacientes de los 20 en los que se detectó el estado de portador mediante cultivo de vigilancia al ingreso.

En la tabla 8 se representan la distribución por años de SARM por localización de la infección.

**Tabla 8: Distribución por años por localización de la infección**

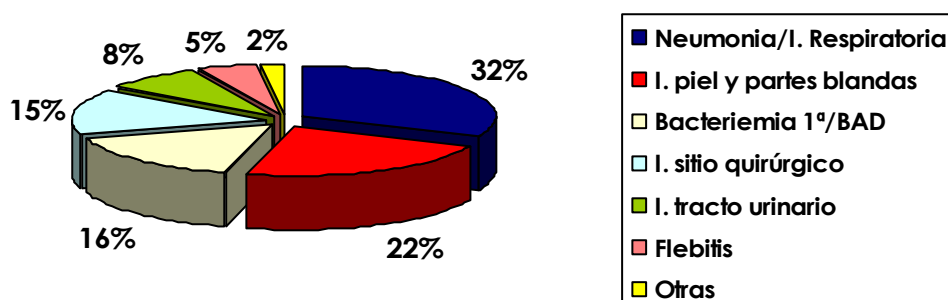
	2000*	2001	2002	2003	2004	TOTAL
Neumonía/I respiratoria	5	30	23	32	28	118
Infección de piel y partes blandas	5	17	20	11	27	80
Bacteriemia primaria/BAD**	7	14	8	11	17	57
Infección de sitio quirúrgico	6	15	8	4	23	56
Infección del tracto urinario	7	7	4	5	6	29
Flebitis	5	3	1	3	6	18
Infección del oído	0	2	0	0	0	2
Infección digestiva no quirúrgica	0	0	1	0	1	2
Infección del sistema nervioso central	0	0	0	0	1	1
Infección osteoarticular	0	1	0	0	0	1
Infección genital	0	1	0	0	0	1

\*Desde 1 de mayo hasta 31 de diciembre de 2000

\*\*BAD: Bacteriemia asociada a dispositivo

En el gráfico 8 se representa el porcentaje para cada una de las distintas localizaciones de las infecciones por SARM.

**Gráfico 8: Porcentaje por localización de la infección por SARM**



De los 56 pacientes con infección del sitio quirúrgico por SARM se pudo estudiar el estado de portador en fosas nasales en 54, de los cuales, en 36 (66.67%) de ellos se aisló SARM.

#### 4.4.1. LAS BACTERIEMIAS POR SARM

Durante el periodo de estudio se registraron 88 episodios de bacteriemia por SARM en 87 pacientes. Se trataba de 53 hombres y 34 mujeres con edades comprendidas entre 27 días y 99 años (media 60.54 años). En la tabla 9 se representa la distribución por rango de edades de los episodios de bacteriemia.

**Tabla 9: Distribución por edades de las bacteriemias por SARM**

Edad (años)	Nº de pacientes	%
0-4	1	1.15
5-19	2	2.30
20-64	46	52.87
≥64	38	43.68

En el momento del diagnóstico de la bacteriemia, 41.38% (36) de los pacientes estaban hospitalizados en el área médica, 32.18% (28) en las Unidades de Cuidados Intensivos y 26.44% (23) en el área quirúrgica.

El número de pacientes en relación a la adquisición del SARM por años se representa en la tabla 10.

**Tabla 10: Número de pacientes en relación a la adquisición de SARM por años**

	2000*	2001	2002	2003	2004	TOTAL
<b>AN</b>	7	13	15	15	24	74
<b>ANI</b>	0	1	0	2	4	7
<b>ARCS</b>	0	2	0	1	3	6
<b>AC</b>	0	0	0	0	0	0

\*Desde 1 de mayo hasta 31 de diciembre de 2000

De los 87 pacientes con bacteriemia por SARM se pudo estudiar el estado de portador en fosas nasales en 80, de los cuales, en 49 (61.25%) de ellos se aisló SARM.

De las 88 bacteriemias diagnosticadas en el periodo de estudio, 36 (40.91%) fueron catalogadas como bacteriemia primaria, 21 (23.86%) bacteriemia asociada a catéter y 31 (35.23%) fueron bacteriemias secundarias (17 a neumonía, 5 a infección del sitio quirúrgico, 4 a infección de piel y partes blandas, 4 a infección del tracto urinario y una a infección del sistema nervioso central).

La tasa de incidencia acumulada (IA) de bacteriemia por SARM ( $n^{\circ}$  de bacteriemias por SARM X100/  $n^{\circ}$  de bacteriemias por *S. aureus*) de todo el periodo de estudio y por años se representa en la tabla 11:

**Tabla 11: Tasa de incidencia acumulada de bacteriemia por SARM**

	2000*	2001	2002	2003	2004	TOTAL
<b>N° BACTERIEMIAS SARM</b>	7	16	15	18	32	88
<b>N° BACTERIEMIAS <i>S. aureus</i></b>	45	72	67	57	93	334
<b>IA BACTERIEMIAS SARM (%)</b>	<b>15.56</b>	<b>22.22</b>	<b>22.39</b>	<b>31.58</b>	<b>34.41</b>	<b>26.35</b>

\*Desde 1 de mayo hasta 31 de diciembre de 2000

#### 4.4.2. LAS INFECCIONES NOSOCOMIALES POR SARM

De los 490 pacientes incluidos en el estudio, 264 desarrollaron durante el periodo de seguimiento 288 infecciones nosocomiales por SARM. En la tabla 12 se representa la distribución por años de las infecciones nosocomiales (IN) por SARM y el global de las infecciones hospitalarias por *Staphylococcus aureus*

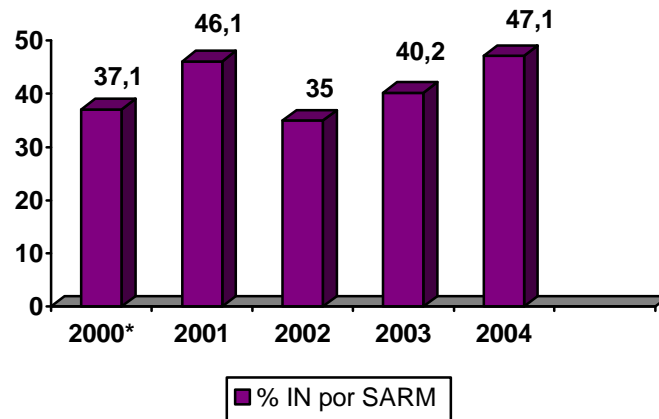
**Tabla 12: Número de infecciones nosocomiales (IN) por SARM y el global de las infecciones hospitalarias por *Staphylococcus aureus***

	2000*	2001	2002	2003	2004
<b>Nº de IN por SARM</b>	34	75	53	49	77
<b>Nº de IN por <i>S.aureus</i></b>	92	163	152	122	163

\*Desde 1 de mayo hasta 31 de diciembre de 2000

El porcentaje de infecciones nosocomiales por SARM con respecto al total de las infecciones hospitalarias por *Staphylococcus aureus* durante el periodo de estudio fue de 43.51%. El porcentaje anual de infección hospitalaria por SARM con respecto al total de las infecciones hospitalarias por *S. aureus* se representa en el gráfico 9.

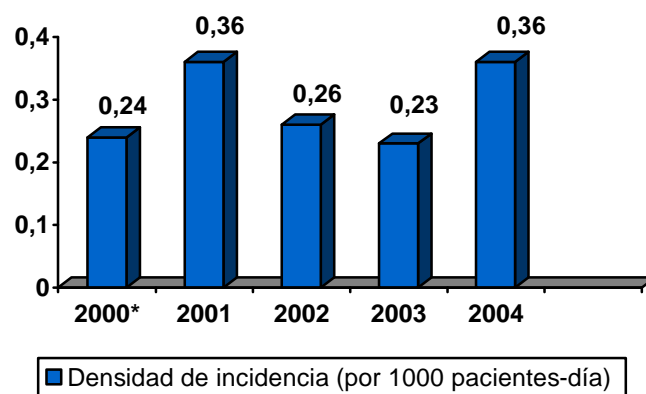
**Gráfico 9: Porcentaje de infección nosocomial por SARM con respecto al total de las infecciones hospitalarias por *S. aureus***



\*Desde 1 de mayo hasta 31 de diciembre de 2000

La densidad de incidencia de infección nosocomial por SARM (número de infecciones nosocomiales por SARM x1000/ suma de estancias) obtenida en el periodo de estudio de 0.30 por 1000 pacientes-día. En el gráfico 10 se representa la evolución de la densidad de Incidencia (por 1000 pacientes-día) de las infecciones nosocomiales por SARM.

**Gráfico 10: Densidad de Incidencia (por 1000 pacientes-día) de las infecciones nosocomiales por SARM**



\*Desde 1 de mayo hasta 31 de diciembre de 2000

La densidad de incidencia de las infecciones nosocomiales por SARM (número de infecciones nosocomiales por SARM x1000/ suma de estancias) por servicios, por años y de todo el periodo de estudio se representan en la tabla 13.

**Tabla 13: Densidad de Incidencia (por 1000 pacientes-día) de las infecciones nosocomiales por SARM por servicios**

	2000	2001	2002	2003	2004	2000-2004
<b>UVI</b>	0,93	3,37	1,17	2,14	1,25	<b>1,81</b>
<b>UCSI</b>	0,00	0,30	2,99	2,23	5,19	<b>0,98</b>
<b>M INTERNA</b>	0,33	0,98	0,51	0,40	0,64	<b>0,58</b>
<b>URPA</b>	-	-	0,00	1,95	0,00	<b>0,53</b>
<b>DERMATOLOGÍA</b>	0,00	0,00	0,00	0,00	1,36	<b>0,51</b>
<b>UROLOGÍA</b>	0,41	0,58	0,41	0,11	0,98	<b>0,51</b>
<b>C MAXILOFACIAL</b>	0,00	2,20	0,00	0,66	0,00	<b>0,50</b>
<b>C VASCULAR Y TORÁCICA</b>	0,16	0,66	0,46	0,00	0,69	<b>0,38</b>
<b>NEUROLOGÍA</b>	0,85	0,34	0,21	0,23	0,39	<b>0,37</b>
<b>RADIOTERAPIA</b>	0,00	0,00	0,66	0,22	0,69	<b>0,35</b>
<b>ONCOLOGÍA MÉDICA</b>	1,09	0,13	0,27	0,35	0,14	<b>0,34</b>
<b>C GENERAL Y DIGESTIVA</b>	0,15	0,21	0,21	0,34	0,48	<b>0,28</b>
<b>NEUROCIRUGÍA</b>	0,00	0,22	0,46	0,33	0,20	<b>0,26</b>
<b>COT</b>	0,47	0,13	0,25	0,06	0,28	<b>0,22</b>
<b>UCI PEDIÁTRICA</b>	0,00	0,00	0,00	0,00	0,98	<b>0,22</b>
<b>NEFROLOGÍA</b>	0,41	0,15	0,00	0,00	0,47	<b>0,20</b>
<b>OTORRINOLARINGOLOGÍA</b>	0,00	0,20	0,23	0,00	0,24	<b>0,15</b>
<b>GINECOLOGIA</b>	0,25	0,00	0,20	0,00	0,20	<b>0,12</b>
<b>DIGESTIVO</b>	0,00	0,32	0,00	0,17	0,00	<b>0,11</b>
<b>NEUMOLOGÍA</b>	0,34	0,00	0,00	0,22	0,00	<b>0,10</b>
<b>HEMATOLOGÍA</b>	0,00	0,00	0,00	0,00	0,36	<b>0,08</b>
<b>C CARDIOVASCULAR</b>	0,00	0,00	0,00	0,00	0,22	<b>0,05</b>

\*Desde 1 de mayo hasta 31 de diciembre de 2000



En la tabla 14 se representan la distribución por años de las distintas localizaciones de las 288 infecciones nosocomiales por SARM.

**Tabla 14: Distribución por años de las infecciones nosocomiales por SARM**

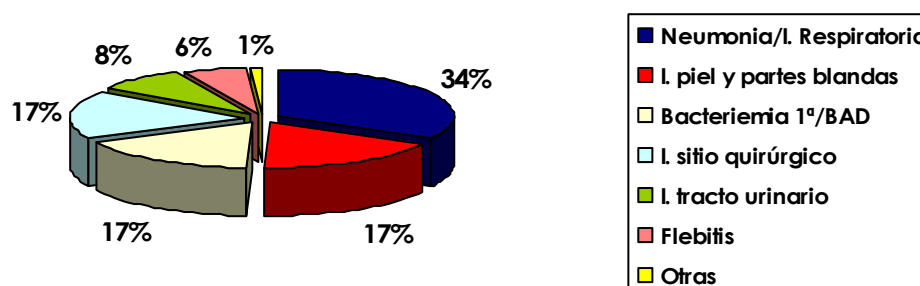
	2000*	2001	2002	2003	2004	TOTAL
Neumonía/l respiratoria	5	26	18	27	19	95
Infección de piel y partes blandas	5	11	14	2	17	49
Bacteriemia primaria/BAD**	7	12	8	9	14	50
Infección de sitio quirúrgico	6	15	8	4	17	50
Infección del tracto urinario	7	6	3	4	3	23
Flebitis	4	3	1	3	6	17
Infección del oído	0	1	0	0	0	1
Infección digestiva no quirúrgica	0	0	1	0	0	1
Infección del sistema nervioso central	0	0	0	0	1	1
Infección osteoarticular	0	1	0	0	0	1

\*Desde 1 de mayo hasta 31 de diciembre de 2000

\*\*BAD: Bacteriemia asociada a dispositivo

En el gráfico 11 se representa el porcentaje para cada una de las distintas localizaciones de las infecciones por SARM.

**Gráfico 11: Porcentaje por localización de la infección por SARM**



De las 288 infecciones nosocomiales por SARM, 74 se correspondían con bacteriemias. En la tabla 15 se representa la distribución por años.

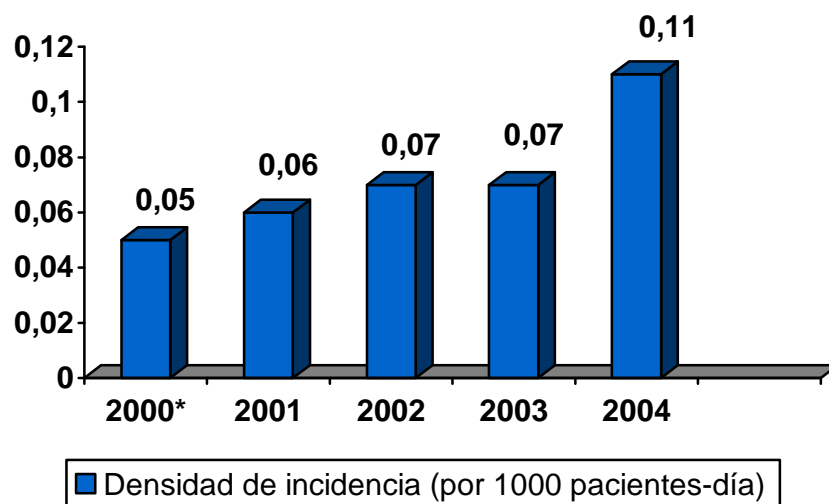
**Tabla 15: Número de bacteriemias nosocomiales por SARM**

	2000*	2001	2002	2003	2004
<b>Nº bacteriemias nosocomiales</b>	7	13	15	15	24

\*Desde 1 de mayo hasta 31 de diciembre de 2000

La densidad de incidencia de bacteriemia nosocomial por SARM (número de bacteriemias nosocomiales por SARM x1000/ suma de estancias) obtenida en el periodo de estudio de 0.08 por 1000 pacientes-día. En el gráfico 12 se representa la evolución de la densidad de Incidencia (por 1000 pacientes-día) de las bacteriemias nosocomiales por SARM.

**Gráfico 12: Densidad de Incidencia (por 1000 pacientes-día) de las bacteriemias nosocomiales por SARM**



\*Desde 1 de mayo hasta 31 de diciembre de 2000

## **4.5. LAS ESTRATEGIAS DE CONTROL**

### **4.5.1. LAS PRECAUCIONES DE CONTACTO**

En 425 pacientes de los 490 pacientes con SARM, se establecieron las medidas indicadas en las precauciones de contacto. En 156 pacientes, estas medidas se pudieron mantener hasta la obtención de al menos tres muestras negativas obtenidas en semanas consecutivas desde que se obtuvo el aislamiento, variando la duración de las precauciones desde 23 días en aquellos pacientes en los que exclusivamente se aisló SARM en fosas nasales hasta 55 días en aquellos pacientes en los que se aisló inicialmente en fosas nasales y en muestra clínica con posterioridad. Por otra parte, 159 pacientes fueron dados de alta y 110 pacientes fallecieron sin que se llegaran a obtener las 3 muestras negativas en semanas consecutivas.

Sin embargo, en 65 pacientes no fue posible iniciar estas medidas ya que el paciente había fallecido (29 casos) o había sido dado de alta (36 casos) cuando se obtuvo el resultado de las muestras.

### **4.5.2. LOS CULTIVOS DE VIGILANCIA**

Desde el 1 de mayo de 2000 hasta el 31 de diciembre de 2004, se estudió el estado de portador de SARM en fosas nasales en el 1.16% (1093 pacientes) de los pacientes hospitalizados por cumplir alguna de las indicaciones establecidas en el programa de vigilancia epidemiológica del HUC. En la tabla 16 se representa la distribución de los 1093 pacientes en función de la indicación por la que fueron sometidos a cultivos de vigilancia.

**Tabla 16: Distribución de los pacientes en función de la indicación por la que fueron sometidos a cultivos de vigilancia**

	2000*	2001	2002	2003	2004
<b>Paciente con ingreso en UCSI</b>	-	53	128	149	145
<b>Paciente compañero de SARM</b>	58	119	55	56	71
<b>Estudio de brote</b>	26	95	60	19	0
<b>Paciente con SARM en ingreso previo</b>	0	6	17	15	21

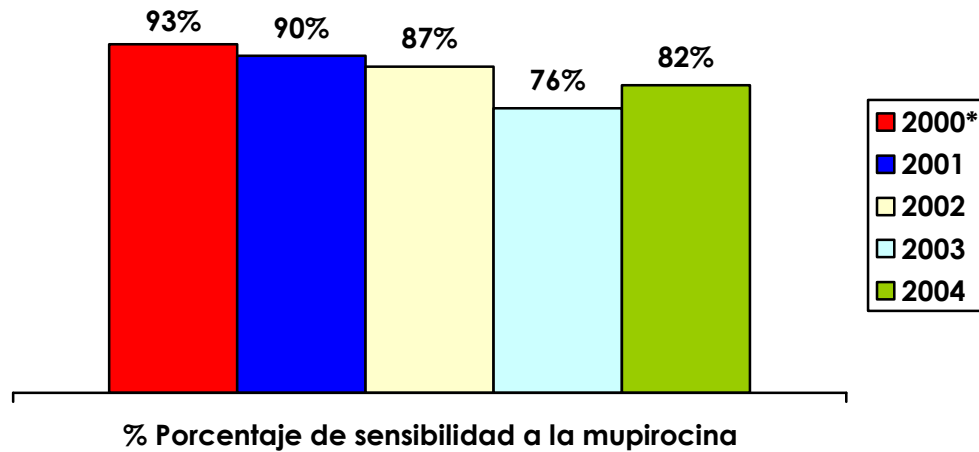
\*Desde 1 de mayo hasta 31 de diciembre de 2000

De los 475 pacientes estudiados por ingresar en UCSI más de 24 horas, 20 fueron portadores de SARM (4.21%). De los 359 pacientes estudiados por compartir la habitación o unidad de hospitalización con un paciente con SARM, 25 fueron portadores de SARM (6.96%). De los 200 pacientes estudiados en brotes de SARM, 4 fueron portadores de SARM (2%). De los 59 pacientes con SARM en ingreso previo, 3 fueron portadores de SARM (5.08%).

#### 4.5.3. EL TRATAMIENTO DE DESCOLONIZACIÓN

De los 490 pacientes incluidos en el periodo de estudio, 326 pacientes eran portadores nasales de SARM (66.53%). El tratamiento de descolonización se iniciaba una vez que se obtenía el resultado del estudio de sensibilidad *in vitro* de la mupirocina, siendo el 84.36% sensibles a la mupirocina, mientras que el 11,35% de los aislamientos presentaban alto nivel de resistencia a la mupirocina y el 4.29% bajo nivel de resistencia a la mupirocina. En el gráfico 13 se representa la distribución por años del porcentaje de sensibilidad a la mupirocina.

**Gráfico 13: Distribución por años del porcentaje de sensibilidad a la mupirocina**



\*Desde 1 de mayo hasta 31 de diciembre de 2000

En el año 2000 el 93% de los aislamientos fueron sensibles a mupirocina y en el año 2003 solo el 76% de los aislamientos fueron sensibles ( $p=0.08$ ).

Además se estudió la sensibilidad al ácido fusídico, detectándose exclusivamente un aislamiento resistente (1.96%).

Una vez valorada la sensibilidad *in vitro* de la mupirocina y el ácido fusídico y de las particularidades clínicas de los pacientes 268 fueron tratados con mupirocina nasal, 15 fueron tratados con ácido fusídico tópico ya que los aislamientos presentaban alto nivel de resistencia a la mupirocina y 43 no fueron tratados (24 fueron dados de alta antes de obtener los resultados, 16 fallecieron antes de obtener los resultados y en tres pacientes se decidió no realizar el tratamiento descolonizador hasta obtener cultivos negativos de las muestras clínicas).

#### 4.5.3.1 LAS PAUTAS DEL TRATAMIENTO CON MUPIROCINA

Durante el periodo de estudio se utilizaron dos pautas de tratamiento descolonizador con mupirocina.

Hasta enero de 2003, el tratamiento de portadores se realizaba con mupirocina nasal cada 8 horas durante 3 días y esta pauta se utilizó en 146 pacientes incluidos en el estudio.

Al 89% de los 146 pacientes que fueron tratados con mupirocina durante 3 días, se les pudo realizar estudio para la detección de SARM en fosas nasales al finalizar el tratamiento con la mupirocina. Este control no pudo ser realizado en 16 pacientes por haber sido dados de alta o haber fallecido.

En la tabla 17 se representa el número de pacientes en los que se obtuvo cultivo negativo de SARM después del tratamiento con mupirocina durante 3 días, estratificado en función de la sensibilidad *in vitro*.

**Tabla 17: Respuesta al tratamiento con mupirocina (3 días) en función de la sensibilidad *in vitro* de mupirocina (Mup)**

	N ° de pacientes	Pacientes con cultivo negativo de SARM en fosas nasales (Nº)
<b>Mup. sensible</b>	118	97
<b>Bajo nivel de resistencia a Mup.</b>	7	6
<b>Alto nivel de resistencia a Mup.</b>	5	2
<b>TOTAL</b>	130	105

De los 25 pacientes que no respondieron al tratamiento con mupirocina durante 3 días, en 20 pacientes se repitió la misma pauta de mupirocina, en 3 pacientes se inicio el tratamiento con ácido fusídico y en 2 pacientes no se inicio ningún tratamiento descolonizador porque fallecieron. De los 20 pacientes tratados con mupirocina, se obtuvo una buena respuesta en 15 pacientes, en 3 pacientes no fue posible realizar el control postratamiento y en 2 pacientes se obtuvieron aislamientos resistentes a mupirocina por lo que fueron tratados con ácido fusídico. En todos los pacientes tratados con ácido fusídico se obtuvo una buena respuesta.

A partir de febrero de 2003, la administración de la mupirocina se realizaba cada 8 horas durante 5 días y esta pauta se utilizo en 122 pacientes incluidos en el estudio.

Al 84% de los 122 pacientes que fueron tratados con mupirocina durante 5 días, se les pudo realizar estudio para la detección de SARM en fosas nasales al finalizar el tratamiento con la mupirocina. Este control no pudo ser realizado en 20 pacientes por haber sido dados de alta o haber fallecido.

En la tabla 18 se representa el número de pacientes en los que se obtuvo cultivo negativo de SARM después del tratamiento con mupirocina durante 5 días, estratificado en función de la sensibilidad *in vitro*.

**Tabla 18: Respuesta al tratamiento con mupirocina (5 días) en función de la sensibilidad *in vitro* de mupirocina (Mup)**

	N ° de pacientes	Pacientes con cultivo negativo de SARM en fosas nasales (Nº)
<b>Mup. sensible</b>	91	84
<b>Bajo nivel de resistencia a Mup.</b>	3	1
<b>Alto nivel de resistencia a Mup.</b>	8	3
<b>TOTAL</b>	102	88

De los 14 pacientes que no respondieron al tratamiento con mupirocina durante 5 días, en 7 pacientes se repitió la misma pauta de mupirocina, en 2 pacientes se inicio el tratamiento con ácido fusídico y en 5 pacientes no se inicio ningún tratamiento descolonizador porque fallecieron o fueron dados de alta. De los 7 pacientes tratados con mupirocina, se obtuvo una buena respuesta en todos los pacientes. En todos los pacientes tratados con ácido fusídico se obtuvo una buena respuesta.

En el 82% y en el 92% de los pacientes tratados con mupirocina durante 3 y 5 días respectivamente, se obtuvieron cultivos negativos después del tratamiento ( $p=0.03$ ).

#### **4.6. DETECCIÓN DE LA RESISTENCIA A LA OXACILINA DE LOS AISLAMIENTOS DE SARM**

Todos los aislamientos de SARM amplificaron mediante PCR el gen *mecA* y no produjeron halo de inhibición mediante la técnica de difusión en disco.

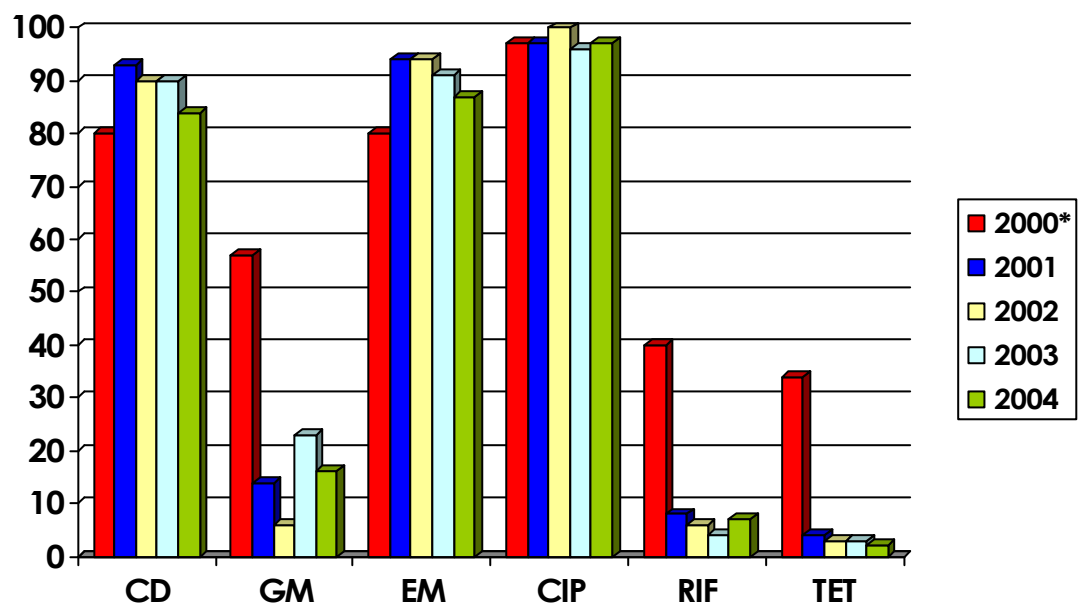


#### 4.7. PORCENTAJE DE RESISTENCIA A LOS ANTIBIÓTICOS ESTUDIADOS EN LOS AISLAMIENTOS DE SARM OBTENIDOS EN MUESTRAS CLÍNICAS

El porcentaje de resistencia a clindamicina, gentamicina, eritromicina, ciprofloxacino, rifampicina y tetraciclina de los aislamientos de SARM obtenidos en muestras clínicas durante el periodo de estudio fue del 88%, 19%, 90%, 98%, 9% y 6%, respectivamente. Todos los aislamientos fueron sensibles a vancomicina, teicoplanina y trimetoprim/ sulfametoxazol.

En el gráfico 14 se representa la evolución de la resistencia a clindamicina (CD), gentamicina (GM), eritromicina (EM), ciprofloxacino (CIP), rifampicina (RIF) y tetraciclina (TET) de los aislamientos de SARM obtenidos durante el periodo de estudio.

**Gráfico 14: Porcentaje de la resistencia de los aislamientos de SARM obtenidos durante el periodo de estudio**



\*Desde 1 de mayo hasta 31 de diciembre de 2000

#### 4.8 GENOTIPADO DE *Staphylococcus aureus* RESISTENTES A METICILINA

De los 490 pacientes incluidos en el estudio, fue posible realizar el genotipado del *S. aureus* resistente a meticilina en 457 de ellos (93.27%): 36 aislados desde el 1 de mayo hasta el 31 de diciembre de 2000, 109 en el año 2001, 78 en el año 2002, 97 en el año 2003 y 137 pacientes en el año 2004.

Mediante las distintas técnicas de tipificación molecular (PFGE, MLSTS SCCmec y el tipo *spa*) se identificaron un total de cinco clones:

- ⇒ ST 247-MRSA I (Ibérico)
- ⇒ ST 5- MRSA IVA (Pediátrico)
- ⇒ ST 5- MRSA II (Nueva York-Japonés)
- ⇒ ST 36- MRSA II (EMRSA-16)
- ⇒ ST 22- MRSA IV (EMRSA-15)

El 9% de los aislamientos pertenecía al clon ST 247-MRSA I (Ibérico), el 8% al clon ST 5- MRSA IVA (Pediátrico), el 11% al clon ST 5- MRSA II (Nueva York-Japonés), el 65% al clon ST 36- MRSA II (EMRSA-16) y el 7% al clon ST 22- MRSA IV (EMRSA-15).

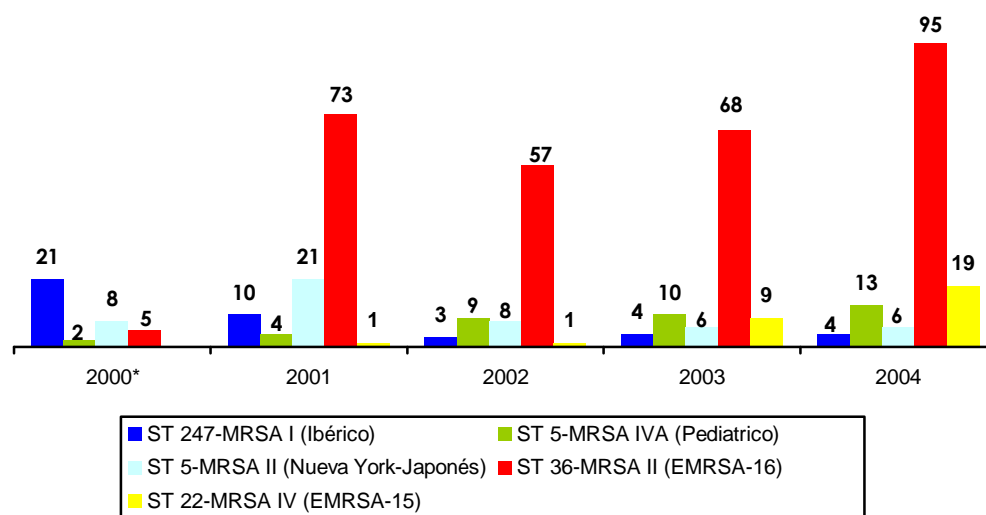
En la tabla 19 se representan la distribución de los aislamientos estudiados entre los tipos y subtipos de PFGE obtenidos, así como los resultados del MLST, SCCmec y el tipo *spa*.

Tabla 19: Tipos y subtipos de PFGE, MLST, SCCmec y el tipo spa

Tipo PFGE: n° aislamientos (%)	Subtipo PFGE: n° de aislamientos	MLST	SCCmec	tipo spa (n° repeticiones)
A (Ibérico): 42 (9.19)				
	A1: 29	247	I	1(11)
	A13: 12		I	1(11)
	A14: 1		IA	2(10)
B (Pediátrico): 38 (8.32)				
	B1: 16	5	IVA	3(9)
	B2: 14		IVA	3(9)
	B3: 4		IVA	3(9)
	B4: 2		IVA	3(9)
	B5: 1		IVA	3(9)
	B6: 1		IVA	3(9)
D (Nueva York-Japonés): 49 (10.72)				
	D1: 41	5	II variante	3(9)
	D2: 8		II variante	3(9)
E (EMRSA-16): 298 (65.21)				
	E1: 233	36	II	3(9)
	E2: 3		II	3(9)
	E3: 43		II	3(9)
	E4: 1		II	3(9)
	E5: 11		II	3(9)
	E6: 3		II	3(9)
	E7: 1		II	3(9)
	E8: 1		II	3(9)
	E9: 1		II	3(9)
	E10: 1		II	3(9)
F (EMRSA-15): 30 (6.56)				
	F1: 20	22	IV	5(17)
	F2: 5		IV	5(17)
	F3: 4		IV	6(16)
	F4: 1		IV	5(17)

En el gráfico 15 se representan por años, el número de aislamientos pertenecientes a cada una de los clones encontradas en el estudio.

**Gráfico 15: Evolución de los clones (número de aislamientos)**



\*Desde 1 de mayo hasta 31 de diciembre de 2000

En la tabla 20 se representa el porcentaje de aislamientos pertenecientes a cada uno de los clones para cada uno de los años incluidos en el estudio.

**Tabla 20: Porcentaje de aislamientos pertenecientes a cada uno de los clones para cada año**

	2000*	2001	2002	2003	2004
<b>ST 247-MRSA I (Ibérico)</b>	58.33	9.17	3.85	4.12	2.92
<b>ST 5- MRSA IVA (Pediátrico)</b>	5.56	6.67	11.54	10.31	9.49
<b>ST 5- MRSA II (Nueva York-Japonés)</b>	22.22	19.27	10.26	6.19	4.38
<b>ST 36- MRSA II (EMRSA-16)</b>	13.89	66.97	73.08	70.10	69.34
<b>S ST 22- MRSA IV (EMRSA-15)</b>	0	0.92	1.28	9.28	13.87

\*Desde 1 de mayo hasta 31 de diciembre de 2000

#### **4.8.1. APARICIÓN Y EMERGENCIA DE NUEVOS CLONES DURANTE EL PERIODO DE ESTUDIO**

Durante el periodo de estudio se identificaron tres clones que no habían sido identificados previamente en nuestro hospital: ST 5- MRSA II (Nueva York-Japonés), ST 36- MRSA II (EMRSA-16) y ST 22- MRSA IV (EMRSA-15).

##### **4.8.1.1. ST 5- MRSA II (Nueva York-Japonés)**

Durante el periodo de estudio se identificaron 49 aislamientos correspondientes al clon ST 5- MRSA II (Nueva York-Japonés).

El primer caso se aisló a principios de julio del 2000 en un paciente ingresado en Nefrología y en este mismo mes se detectaron 4 casos más. Todos ellos fueron catalogados de adquisición nosocomial que cumplían criterios de infección (bacteriemia primaria, infección del tracto urinario, infección del sitio quirúrgico y dos infecciones de piel y partes blandas). Los pacientes pertenecían a los servicios de Neurología (dos casos), Oncología Médica y Ginecología. Los ingresos se habían producido desde sus domicilios y en el momento del aislamiento del ST 5- MRSA II llevaban hospitalizados al menos 18 días. Desde agosto hasta diciembre del 2000 se identificaron 3 casos más en pacientes hospitalizados en Neurología (2) y en Cirugía General.

En los años siguientes, se continuaron aislando SARM pertenecientes al clon ST 5- MRSA II (Nueva York-Japonés) en nuestro hospital (21 en el año 2001, 8 en el 2002, 6 en el 2003 y 6 en el 2004). Los aislamientos se produjeron en pacientes hospitalizados en Cirugía Cardiovascular,

Cirugía Vascular, Cirugía General y Digestiva, Cirugía Maxilofacial, COT, Digestivo, Ginecología, Medicina Interna, Nefrología, Neurología, Oncología Médica, Rehabilitación, Oncología Radioterápica, Urología y UVI.

#### **4.8.1.2. ST 36- MRSA II (EMRSA-16)**

Durante el periodo de estudio se identificaron 298 aislamientos correspondientes al clon ST 36- MRSA II (EMRSA-16). El primer caso se aisló a principios de junio del 2000 en un paciente ingresado en Cirugía General y en este mismo año se detectaron 4 casos más. Todos ellos fueron catalogados de adquisición nosocomial que cumplían criterios de infección (bacteriemia asociada a dispositivo, infección de piel y partes blandas, flebitis, infección respiratoria e infección del tracto urinario). El resto de los pacientes pertenecían a los servicios de Medicina Interna (2), UVI y COT. Los ingresos se habían producido desde sus domicilios, excepto un caso procedente de otro centro sanitario. En el momento del aislamiento del SARM los pacientes llevaban hospitalizados al menos 21 días.

En los años siguientes, se continuaron aislando SARM pertenecientes al clon ST 36- MRSA II (EMRSA-16) (71 en el año 2001, 58 en el 2002, 67 en el 2003 y 95 en el 2004) distribuidas prácticamente por todos los servicios del hospital y representando el clon dominante.

#### **4.8.1.3. ST 22- MRSA IV (EMRSA-15)**

Durante el periodo de estudio se identificaron 30 aislamientos correspondientes al clon ST 22- MRSA IV (EMRSA-15).

En la tabla 21 se presentan los casos por orden cronológico en que fue aislado, así como el servicio y la planta de hospitalización en la que se encontraba el paciente en el momento del aislamiento.

**Tabla 21: Pacientes con aislamientos de SARM pertenecientes al clon. ST 22- MRSA IV (EMRSA-15)**

<b>AÑO</b>	<b>MES</b>	<b>SERVICIO</b>	<b>PLANTA DE HOSPITALIZACIÓN</b>
<b>2001:</b>	Diciembre	M. INTERNA	6ª impar (Paciente 1)
<b>2002:</b>	Noviembre	M. INTERNA	6ª impar (Paciente 2)
<b>2003:</b>	Abril	M. INTERNA	10ª par (Paciente 3)
	Julio	CGD	7ª par (Paciente 4)
		CGD	3ª par (Paciente 5)
	Agosto	CGD	7ª par (Paciente 6)
		NEUROCIR	9ª impar (Paciente 7)
		NEUROCIR	9ª impar (Paciente 8)
	Noviembre	NEUROLOGÍA	9ª par (Paciente 9)
		DIGESTIVO	2ª par (Paciente 10)
	Diciembre	M. INTERNA	4ª CD (Paciente 11)
<b>2004:</b>	Febrero	M. INTERNA	10ª par (Paciente 12)
		M. INTERNA	6ª par (Paciente 13)
	Abril	ENDOCRINO	8ª impar (Paciente 14)
		M. INTERNA	6ª impar (Paciente 15)
		COT	7ª impar (Paciente 16)
	Mayo	NEUMOLOGÍA	8ª impar (Paciente 17)
		UVI	UVI (Paciente 18)
	Junio	M. INTERNA	6ª par (Paciente 19)
		M. INTERNA	10ª par (Paciente 20)
		NEFROLOGÍA	10ª par (Paciente 21)
	Julio	C VASCULAR	5ª par (Paciente 22)
	Agosto	C VASCULAR	6ª par (Paciente 23)
	Septiembre	UCSI	UCSI (Paciente 24)
		O. RADIOTERAPIA	2ª CD (Paciente 25)
		NEUROLOGIA	9ª par (Paciente 26)
	Octubre	M. INTERNA	6ª impar (Paciente 27)
		NEFROLOGÍA	5ª CD (Paciente 28)
	Noviembre	UVI	UVI (Paciente 29)
	Diciembre	M. INTERNA	3ª CD (Paciente 30)

De los 30 casos, tres de ellos eran nosocomiales importados de tres centros sanitarios distintos (Paciente 18, 26 y 29) y siete eran de adquisición relacionada con los cuidados sanitarios (Paciente 10, 11, 14, 15, 21, 23, 24). Los veinte casos restantes fueron considerados nosocomiales.

La media de estancia después del aislamiento del ST 22- MRSA IV (EMRSA-15) fue de 26.30 días (DE 24.63; Rango 0-93 días).

Durante el ingreso, 11 permanecieron en la misma planta de hospitalización, 13 fueron trasladados una vez, 2 fueron trasladados dos veces y 4 fueron trasladados tres veces.

Tras la revisión de las historias clínicas se detectaron coincidencias de tiempo y espacio entre algunos de los 30 pacientes:

- ⇒ El paciente 2 coincidió con el paciente 4 en la UVI durante 11 días en los que el paciente 2 estaba en aislamiento de contacto por haber sido aislado el SARM dos días antes del ingreso del paciente 4.
- ⇒ El paciente 4 permaneció ingresado en UVI durante 82 días, tras los cuales fue trasladado a la planta 7ª par, en donde permaneció hospitalizado durante 172 días hasta que fue dado de alta. A los 150 días de estar ingresado en esta planta se aisló SARM. Durante su ingreso en la planta 7ª par coincidió con el paciente 5 durante 10 días y con el paciente 6 durante 17 días. El paciente 5 y el paciente 6 coincidieron en la 7ª par durante 2 días.

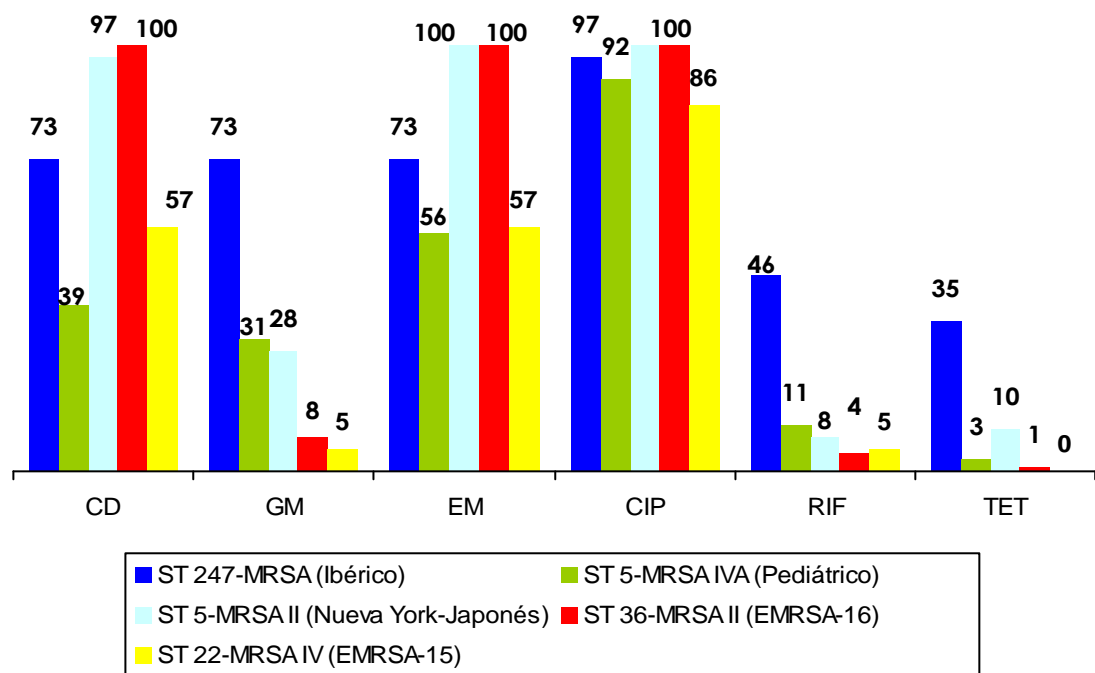


- El paciente 5 coincidió durante 3 días con el paciente 8 en UVI.
- ⇒ El paciente 8 cuando fue dado de alta de la UVI lo trasladaron a la planta 9ª impar el mismo día que ingreso en el hospital el paciente 7. Al paciente 7 y al paciente 8 se les aisló el SARM a los 6 días y 21 días de estar hospitalizado en la unidad respectivamente.
- ⇒ El paciente 11 ingresó en el hospital durante 10 días y en una muestra de una lesión cutánea obtenida en el momento del ingreso se aisló ST 22- MRSA IV (EMRSA-15). Durante ese ingreso coincidió en la misma planta de hospitalización (4ªCD) durante 12 días con el paciente 12, quien fue dado de alta y reingresó 28 días después y durante este ingreso se obtuvo un aislamiento de SARM en una muestra respiratoria 17 días después.
- Al paciente 24 se aisló el SARM en un cultivo de vigilancia al ingresar en el HUC en UCSI y fue trasladado a la planta 6ª impar a los 7 días. El paciente 27, en el que se aisló el SARM 21 días de su ingreso, coincidió con el paciente 24 desde su ingreso durante 13 días en la planta 6ª impar previos a obtener el aislamiento de ST 22- MRSA IV (EMRSA-15).

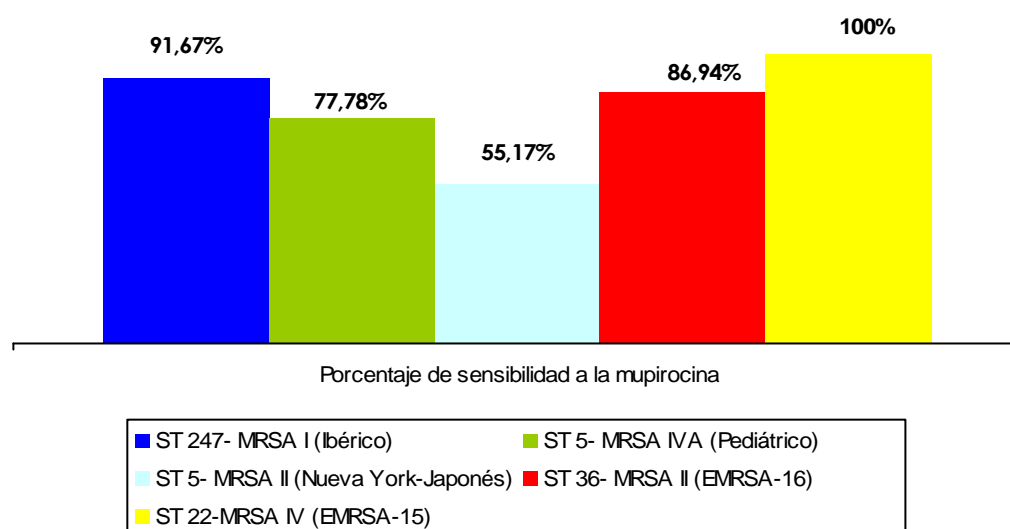
#### 4.8.2. PORCENTAJE DE RESISTENCIA A LOS ANTIBIÓTICOS ESTUDIADOS EN LOS AISLAMIENTOS DE SARM PARA CADA CLON

En el gráfico 16 se representa el porcentaje de resistencia a clindamicina (CD), gentamicina (GM), eritromicina (EM), ciprofloxacino (CIP), rifampicina (RIF) y tetraciclina (TET) de los aislamientos de SARM para cada uno de los clones obtenidos.

**Gráfico 16: Porcentaje de resistencia para cada uno de los clones**



En el gráfico 17 se representa el porcentaje de sensibilidad a la mupirocina para cada uno de los clones obtenidos.

**Gráfico 17: Porcentaje de sensibilidad a la mupirocina**

El 55.17% de los aislamientos ST 5- MRSA II (Nueva York-Japonés) fueron sensibles a mupirocina frente al 91.67% de ST 247-MRSA I (Ibérico) ( $p=0.005$ ) y al 86.94% de ST 36- MRSA II (EMRSA-16) ( $p<0.001$ ).

En la tabla 22 se representan los porcentajes de resistencia de la mupirocina (bajo y alto nivel de resistencia) para cada uno de los clones identificados durante el periodo de estudio.

**Tabla 22: Porcentajes de resistencia de la mupirocina para cada uno de los clones**

	% Bajo nivel de resistencia	% Alto nivel de resistencia
ST 247-MRSA I (Ibérico)	0	8.33
ST 5- MRSA IVA (Pediátrico)	11.11	11.11
ST 5- MRSA II (Nueva York-Japonés)	24.14	20.69
ST 36- MRSA II (EMRSA-16)	2.25	10.81
ST 22- MRSA IV (EMRSA-15)	0	0

### 4.8.3. DISTRIBUCIÓN POR UNIDADES DE HOSPITALIZACIÓN DE LOS DISTINTOS CLONES

En la tabla 23 se representan la distribución de los aislamientos de SARM por unidades de hospitalización en función de los distintos clones que han sido identificados.

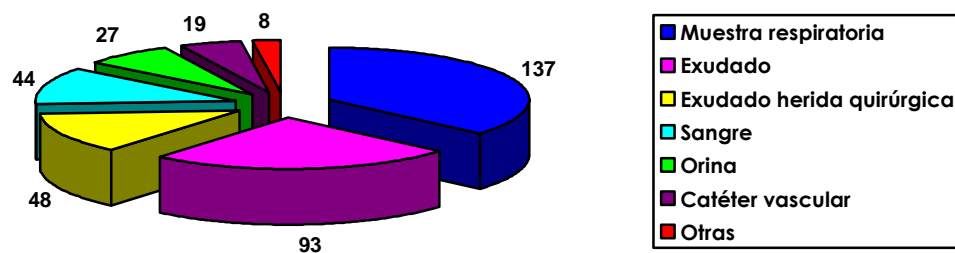
**Tabla 23: Distribución de los clones por unidades de hospitalización**

	ST 247- MRSA I (Ibérico)	ST 5- MRSA IVA (Pediátrico)	ST 5- MRSA II (Nueva York-Japonés)	ST 36- MRSA II (EMRSA-16)	ST 22- MRSA IV (EMRSA-15)	TOTAL
URPA		1		1		2
UVI	11	6	10	61	2	90
UCI				1		1
2ª PAR			1	3	1	5
3ª PAR			1	1	1	3
UCI P				1		1
UCI N				1		1
5ª PAR	3	2	2	14	1	22
5ª IMPAR	2	7	3	4		16
6ª PAR	3		6	30	3	42
6ª IMPAR	4	4	4	28	4	44
UCSI	1			33	1	35
7ª PAR	4	2	1	11	2	20
7ª IMPAR			1	10	1	12
8ª PAR	5	2	1	21		29
8ª IMPAR	1	3		6	2	12
9ª PAR	3	2	11	7	2	25
9ª IMPAR		1		10	2	13
10ª PAR	3	5	6	32	4	50
10ª IMPAR	1	1		4		6
2ª CUERPO D		1	1	11	1	14
3ª CUERPO D				2	1	3
4ª CUERPO D	1	1	1	4	1	8
5ª CUERPO D				2	1	3

#### 4.8.4. DISTRIBUCIÓN POR MUESTRAS CLÍNICAS DE LOS DISTINTOS CLONES

De los 457 SARM aislados que fueron estudiados genótipicamente, 376 correspondían a muestras clínicas. En el gráfico 18 se representa las muestras clínicas en las que fueron aislados.

**Gráfico 18: SARM estudiados genótipicamente en función del tipo de muestra clínica en la que fue aislado**



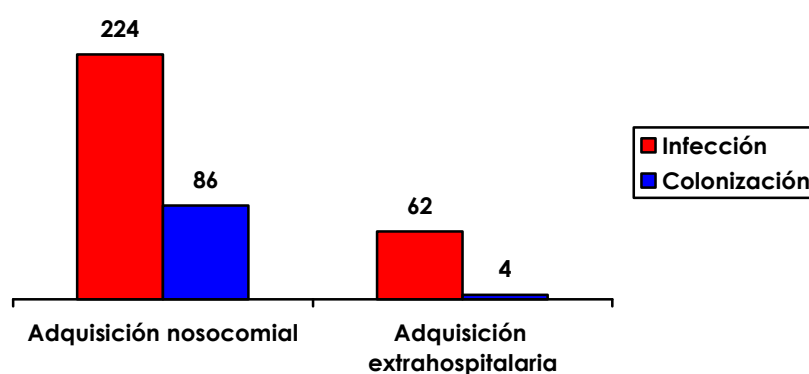
En la tabla 24 se representa para cada uno de los clones identificados en el periodo de estudio, las muestras clínicas en las que se había aislado SARM (muestra respiratoria (MR), exudado, exudado de herida quirúrgica (E. QX), sangre, orina, catéter vascular (CV), líquido ascítico, uretral, ótico, ocular y bilis (Otras)).

**Tabla 24: Porcentaje de muestras clínicas en las que se ha aislado SARM para cada clon**

	MR	Exudado	E. QX	Sangre	Orina	CV	Otras
ST 247-MRSA I (Ibérico)	43.24	8.11	21.62	8.11	13.51	5.41	0.00
ST 5- MRSA IVA (Pediátrico)	14.71	44.12	17.65	14.71	8.82	0.00	0.00
ST 5- MRSA II (Nueva York-Japonés)	17.95	43.59	15.38	5.13	12.82	5.13	0.00
ST 36- MRSA II (EMRSA-16)	42.74	20.33	10.79	12.86	4.98	5.39	2.90
ST 22- MRSA IV (EMRSA-15)	24.00	36.00	8.00	12.00	8.00	8.00	4.00

De los 376 SARM aislados en muestras clínicas que fueron estudiados genótipicamente, 286 habían sido catalogadas como infección (224 de adquisición nosocomial y 62 de adquisición extrahospitalaria) y 90 como colonización (86 de adquisición nosocomial y 4 de adquisición extrahospitalaria). En el gráfico 19 se representa la distribución de los 376 SARM aislados en muestras clínicas que fueron estudiados genótipicamente en función del significado clínico (infección o colonización) y de la adquisición (nosocomial o extrahospitalaria).

**Gráfico 19: Distribución de los 376 SARM aislados en muestras clínicas que fueron estudiados genótipicamente en función del significado clínico y de la adquisición**



En la tabla 25 se representa el número de aislamientos para cada clon en función del significado clínico y de la adquisición del SARM, siendo catalogados como infección de adquisición nosocomial (IN), colonización de adquisición nosocomial (CN), infección de adquisición extrahospitalaria (IE) o colonización de adquisición extrahospitalaria (CE).

**Tabla 25: Número de aislamientos para cada clon en función del significado clínico (infección o colonización) y de la adquisición (nosocomial o extrahospitalaria)**

	IN	CN	IE	CE	TOTAL
<b>ST 247-MRSA I (Ibérico)</b>	27	9	1	0	37
<b>ST 5- MRSA IVA (Pediátrico)</b>	16	5	12	1	34
<b>ST 5- MRSA II (Nueva York-Japonés)</b>	26	8	5	0	39
<b>ST 36- MRSA II (EMRSA-16)</b>	144	58	38	1	241
<b>ST 22- MRSA IV (EMRSA-15)</b>	11	6	6	2	25
<b>TOTAL</b>	224	86	62	4	376

De las infecciones de adquisición extrahospitalaria, 2 de ellas fueron clasificadas como adquisición comunitaria y los clones identificados fueron ST 5- MRSA IVA (Pediátrico) y ST 36- MRSA II (EMRSA-16). De las colonizaciones de adquisición extrahospitalaria, 3 de ellas fueron clasificadas como adquisición comunitaria y los clones identificados fueron ST 36- MRSA II (EMRSA-16) en dos casos y ST 22- MRSA IV (EMRSA-15) en un caso.

En la tabla 26 se representan la distribución de los clones identificados por localizaciones de las 224 infecciones de adquisición nosocomial.

**Tabla 26: Distribución de los clones identificados (Nº de aislamientos) por localizaciones de las infecciones de adquisición nosocomial**

	ST 247-MRSA I (Ibérico)	ST 5- MRSA IVA (Pediátrico)	ST 5- MRSA II (Nueva York- Japonés)	ST 36- MRSA II (EMRSA-16)	ST 22- MRSA IV (EMRSA- 15)	TOTAL
Neumonía/I respiratoria	8	4	6	55	1	74
Infección de piel y partes blandas	2	2	6	25	4	39
Bacteriemia primaria/BAD	3	5	2	27	3	40
Infección de sitio quirúrgico	8	2	6	22	1	39
Infección del tracto urinario	4	3	4	7	0	18
Flebitis	2	0	2	5	2	11
Infección del oído	0	0	0	1	0	1
Infección digestiva no quirúrgica	0	0	0	1	0	1
Infección osteoarticular	0	0	0	1	0	1
<b>TOTAL</b>	<b>27</b>	<b>16</b>	<b>26</b>	<b>144</b>	<b>11</b>	<b>224</b>

\*BAD: Bacteriemia asociada a dispositivo



#### 4.8.5. DISTRIBUCIÓN POR MUESTRAS DE VIGILANCIA DE LOS DISTINTOS CLONES

De los 457 aislamientos de SARM estudiados genótipicamente, 81 fueron aislados en muestras obtenidas para vigilancia (fosas nasales o exudados faríngeos).

De estos 81 aislamientos de SARM, 64 habían sido catalogados como colonización de adquisición nosocomial (CN) y 17 como colonización de adquisición extrahospitalaria (CE).

En la tabla 27 se representa el número de aislamientos para cada clon en función de la adquisición del SARM, siendo catalogados como colonización de adquisición nosocomial (CN) o colonización de adquisición extrahospitalaria (CE).

**Tabla 27: Número de aislamientos para cada clones en función de la adquisición (nosocomial o extrahospitalaria)**

	CN	CE	TOTAL
<b>ST 247-MRSA I (Ibérico)</b>	3	2	5
<b>ST 5- MRSA IVA (Pediátrico)</b>	3	1	4
<b>ST 5- MRSA II (Nueva York-Japonés)</b>	10	0	10
<b>ST 36- MRSA II (EMRSA-16)</b>	45	12	57
<b>ST 22- MRSA IV (EMRSA-15)</b>	3	2	5
<b>TOTAL</b>	64	17	81

## **4.9. DESCRIPCIÓN DE LOS BROTES EPIDÉMICOS**

A continuación se describen los doce brotes por SARM que se identificaron durante el periodo de estudio y en los que se adoptaron medidas de control adicionales.

### **4.9.1. DESCRIPCIÓN DE UN BROTE EN LA PLANTA DE HOSPITALIZACIÓN 6ª PAR (MEDICINA INTERNA/ONCOLOGÍA MÉDICA). MAYO-JUNIO DE 2000.**

En el brote ocurrido en mayo-junio de 2000 en la 6ª par estuvieron involucrados 3 pacientes con infección hospitalaria (infección del tracto urinario, l. respiratoria, bacteriemia primaria), todos con el clon Ibérico (PFGE A1).

Se estudió el estado de portador nasal de 26 pacientes que se encontraban ingresados en la unidad pero no se detectó ningún caso. Se estudió el estado de portador nasal de 33 trabajadores sanitarios, encontrándose un portador nasal (3.03%).

### **4.9.2. DESCRIPCIÓN DE UN BROTE EN LA UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS. ABRIL DE 2001**

En el brote se inició a mediados de abril y el último caso se aisló el 2 de mayo de 2001 estuvieron involucrados 6 pacientes, dos de ellos con colonización en muestras respiratorias y cuatro con infección: neumonía (2), infección respiratoria (1) y bacteriemia primaria (1). Se identificaron dos clones, dos casos con el clon Nueva York-Japonés (ambos PFGE D1) y cuatro casos con el clon EMRSA-16 (tres PFGE E1 y

uno PFGE E2). Con lo cual podemos concluir que realmente hubo dos brotes simultáneamente.

Se estudió el estado de portador nasal de 14 pacientes que se encontraban ingresados en la unidad pero no se detectó ningún caso.

#### **4.9.3. DESCRIPCIÓN DE UN BROTE EN LA PLANTA DE HOSPITALIZACIÓN 6ª PAR (MEDICINA INTERNA/ ONCOLOGÍA MÉDICA). ABRIL DE 2001**

Se identificaron dos pacientes con infección de piel y partes blandas, ambos con el clon Nueva York-Japonés (aunque uno con PFGE D1 y el otro PFGE D2), por lo que no se considera un brote.

Se estudió el estado de portador nasal de 30 pacientes que se encontraban ingresados en la unidad pero no se detectó ningún caso.

#### **4.9.4. DESCRIPCIÓN DE UN BROTE EN LA PLANTA DE HOSPITALIZACIÓN 6ª IMPAR (MEDICINA INTERNA). MAYO DE 2001**

Se identificaron tres pacientes: uno con colonización de las vías respiratorias y dos con infección (neumonía y bacteriemia primaria), todos ellos con el clon EMRSA-16 (todos PFGE E1).

Se estudió el estado de portador nasal de 22 pacientes que se encontraban ingresados en la unidad, encontrándose dos casos (9.09%). Estos dos casos presentaron también el clon EMRSA-16 (PFGE E1). Por lo que se puede concluir que se produjo un brote.

#### **4.9.5. DESCRIPCIÓN DE UN BROTE EN LA UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS. AGOSTO DE 2001**

El brote que se inició el 2 de agosto y el último caso se aisló el 9 de agosto y estuvieron involucrados 4 pacientes, dos de ellos con colonización en muestras respiratorias y dos con neumonía. Se identificaron dos tipos de PFGE, tres casos con el clon Ibérico (PFGE A subtipo 1) y un caso con el clon EMRSA-16 (PFGE E subtipo 1). Con lo cual hubo un brote por el clon Ibérico.

Se estudió el estado de portador nasal de 16 pacientes que se encontraban ingresados en la unidad pero no se detectó ningún caso.

#### **4.9.6. DESCRIPCIÓN DE UN BROTE EN LA PLANTA DE HOSPITALIZACIÓN 6ª IMPAR (MEDICINA INTERNA). AGOSTO DE 2001**

El brote que se inició el 2 de agosto de 2001 y el último caso se aisló el 27 de agosto de 2001 y estuvieron involucrados 5 pacientes, uno de ellos con colonización en muestras respiratorias y cuatro con infección: neumonía (2), infección de piel y partes blandas (1) y bacteriemia primaria (1). Se identificaron dos tipos de PFGE, cuatro casos con el clon EMRSA-16 (PFGE E subtipo 1) y un caso con el clon Ibérico (PFGE A subtipo 13). Con lo cual hubo un brote por el clon EMRSA-16.

Se estudió el estado de portador nasal de 13 pacientes que se encontraban ingresados en la unidad pero no se detectó ningún caso.

#### **4.9.7. DESCRIPCIÓN DE UN BROTE EN LA PLANTA DE HOSPITALIZACIÓN 5ª IMPAR (COT). FEBRERO DE 2002**

El brote que se inició el 13 de febrero y el último caso se aisló el 22 de febrero y estuvieron involucrados 3 pacientes, uno de ellos con colonización en muestras de herida quirúrgica y dos con infección: infección del sitio quirúrgico (1) y bacteriemia secundaria a infección del tracto urinario (1), todos ellos con el clon Pediátrico (PFGE B1). Con lo cual se puede concluir que hubo un brote por el clon Pediátrico.

Se estudió el estado de portador nasal de 22 pacientes que se encontraban ingresados en la unidad pero no se detectó ningún caso.

#### **4.9.8. DESCRIPCIÓN DE UN BROTE EN LA UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS. MARZO DE 2002**

El brote que se inició el 7 de marzo y el último caso se aisló el 14 de marzo y estuvieron involucrados 3 pacientes, uno de ellos con colonización en muestras respiratorias y dos con neumonía (uno de ellos con bacteriemia secundaria). Se identificaron dos tipos de PFGE, dos casos con el clon EMRSA-16, PFGE E aunque con distinto subtipo (1 y 3) y un caso con el clon Pediátrico (PFGE B subtipo 4). Por lo tanto no se considera brote.

Se estudió el estado de portador nasal de 20 pacientes que se encontraban ingresados en la unidad pero no se detectó ningún caso.

#### **4.9.9. DESCRIPCIÓN DE UN BROTE EN LA UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS. ABRIL DE 2002**

El brote que se inició el 8 de abril y el último caso se aisló el 25 de abril y estuvieron involucrados 4 pacientes, dos de ellos con colonización en muestras respiratorias y dos con infección: una infección respiratoria y una bacteriemia asociada a dispositivo intravascular. Se identificaron dos tipos de PFGE, tres casos con el clon EMRSA-16 (PFGE E subtipo 3) y un caso con el clon Pediátrico (PFGE B subtipo 1). Con los que se puede concluir que se produjo un brote por el clon EMRSA-16.

Se estudió el estado de portador nasal de 18 pacientes que se encontraban ingresados en la unidad pero no se detectó ningún caso.

#### **4.9.10. DESCRIPCIÓN DE UN BROTE EN LA PLANTA DE HOSPITALIZACIÓN 10º PAR (M. INTERNA/INFECCIOSOS/DIGESTIVO/CMF/DERMATOLOGÍA). JUNIO DE 2003**

El brote que se inició el 16 de junio y el último caso se aisló el 17 de junio y estuvieron involucrados 4 pacientes presentando colonización en muestras respiratorias (1), colonización en lesión cutánea (1), infección del tracto urinario (1) y bacteriemia primaria (1).

Se estudió el estado de portador nasal de 20 pacientes que se encontraban ingresados en la unidad, encontrándose tres portadores (15%).

Todos ellos presentaron el clon EMRSA-16 (PFGE E1). Por lo que se puede concluir que se produjo un brote por el clon EMRSA-16.

#### **4.9.11. DESCRIPCIÓN DE UN BROTE EN LA UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS. MAYO DE 2004**

El brote que se inició el 6 de mayo y el último caso se aisló el 27 de mayo y estuvieron involucrados 6 pacientes presentando tres de ellos colonización en muestras respiratorias y los tres restantes infección respiratoria Cuatro de ellos presentaron el clon EMRSA-16 (PFGE E pero se identificaron dos subtipos (1 y 3)). Por lo que se puede concluir se produjo un brote por el clon EMRSA-16.

No se estudio el estado de portador de los pacientes que se encontraban ingresados en la unidad.

#### **4.9.12. DESCRIPCIÓN DE UN BROTE EN LA PLANTA DE HOSPITALIZACIÓN 8ª PAR (UROLOGÍA). AGOSTO DE 2004**

El brote que se inició el 3 de agosto y el último caso se aisló el 27 de agosto y estuvieron involucrados 4 pacientes con infección: infección del sitio quirúrgico (2, en uno de los casos se asocio a bacteriemia secundaria), infección de piel y partes blandas (1) y bacteriemia asociada a dispositivo intravascular (1). Todos ellos presentaron el clon EMRSA-16 (PFGE E1), por lo que se puede concluir que se produjo un brote por el clon EMRSA-16.

No se estudio el estado de portador de los pacientes que se encontraban ingresados en la unidad.

## **5. DISCUSIÓN**



## 5. DISCUSIÓN

### 5.1. LAS CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS Y CLÍNICAS DE LOS PACIENTES

La edad promedio de los 490 pacientes incluidos en este estudio fue de 66.38 años y la edad de los pacientes que ingresaron en el Hospital Universitario de Canarias durante el mismo periodo fue de 51.42 años. De los pacientes incluidos en el estudio, el 67.35% fueron hombres y el 32.65% mujeres, mientras que los pacientes que ingresaron en el Hospital Universitario de Canarias durante el mismo periodo, el 46% fueron hombres y el 54% mujeres. Ténganse en cuenta, no obstante que la edad media de las mujeres que ingresaron en el hospital fue de 48.89 años y la de los hombres de 55.33 años. Es bien conocido que la infección por SARM se produce sobretodo en edades avanzadas (Montesinos, 2006) con medias que superan los 60 años. Esto justifica por lo tanto la referida edad media de los pacientes incluidos en el estudio. El hecho de que predominen los varones está relacionado con la diferencia de edad en los pacientes ingresados en relación con las mujeres, con todo lo que ello lleva implícito. Otros autores han observado también esta mayor frecuencia de aislamiento de SARM en varones de edad avanzada (Suh, 1998; Tiemersma, 2004).

El 70.20% de los pacientes tenían al menos una enfermedad subyacente grave (enfermedad cardiopulmonar, diabetes mellitus, neoplasias, inmunosupresión...), tal y como han descrito otros autores (Parras, 1992).

De los 490 pacientes incluidos en el estudio, 400 fueron identificados tras aislarse SARM en una muestra clínica, de los cuales, en 305 casos

el primer aislamiento se correspondía con una infección y 95 con una colonización. Entre los pacientes infectados y colonizados no se encontraron rasgos diferenciales ni en el sexo, edad ni enfermedad subyacente, pero si en el diagnóstico al ingreso, siendo el más frecuente la enfermedad cardiovascular en los pacientes colonizados, atribuido a los pacientes hospitalizados en la UVI tras ser sometidos a cirugía cardíaca, dado que casi el 50% de los pacientes ingresados en dicha unidad corresponden a pacientes en el postoperatorio inmediato.

## **5.2. PACIENTES CON AISLAMIENTOS DE SARM EN MUESTRAS CLÍNICAS**

De los 400 pacientes en los que se aisló SARM en muestra clínica, el 82% fueron de adquisición nosocomial. De los casos extrahospitalarios, únicamente tres pacientes fueron clasificados SARM de adquisición comunitaria y tanto los casos de adquisición nosocomial importada como los de adquisición relacionada con los cuidados sanitarios aumentaron cada año (0 en 2000, 14 en 2001, 11 en 2002, 16 en 2003 y 27 en 2004).

El incremento de los casos de SARM extrahospitalario y de que la mayoría hubieran tenido cuidados sanitarios, enfatiza la importancia de la colonización crónica después de su adquisición en el entorno sanitario. Incluso en los tres casos catalogados de adquisición comunitaria no podemos descartar que estos pacientes hubiesen tenido contacto previo con el sistema sanitario ya que la clasificación se realizó en función de la información recogida en la historia clínica.

En nuestro hospital el porcentaje de SARM de adquisición nosocomial fue del 82% y aunque un estudio reciente (Rodríguez-

Baño, 2009) señala que sus casos de adquisición nosocomial eran tan solo del 55%, destaca que la mayoría de los casos extrahospitalarios habían tenido un estrecho contacto previo con el sistema sanitario, donde probablemente adquirieron el microorganismo al igual que en nuestro estudio. Esta variabilidad, guarda relación con que la propia vigilancia se realice a través de muestras clínicas.

La obtención del número de pacientes con aislamiento de SARM en muestra clínica como indicador de la epidemiología de SARM en un centro sanitario aunque es un dato fácil de obtener, presenta algunos inconvenientes como indicador, ya que puede variar en función de los pacientes que ingresan en nuestro centro con SARM extrahospitalario y de los protocolos de obtención de muestras para cultivo microbiológico ya que no se diferencia entre infección y colonización, por lo que consideramos recomendable que los indicadores distingan entre infección y colonización.

Por otra parte, los indicadores de todos los casos de SARM relacionados con la atención sanitaria (AN, ANI y ARCS) frente a los indicadores que utilizan exclusivamente los casos de SARM de AN, puede suponer que las tasas de SARM sean sobreestimadas. Sin embargo, la determinación de tasas exclusivamente con los SARM de adquisición nosocomial puede ser insuficiente para proporcionar una idea de la epidemiología global del SARM (Rodríguez-Baño, 2009).

### **5.2.1 PACIENTES CON AISLAMIENTO DE SARM DE ADQUISICIÓN NOSOCOMIAL (AN)**

La densidad de incidencia de SARM (número de pacientes con aislamiento de SARM de adquisición nosocomialx1000/suma de

estancias) fue de 0.34 por 1000 pacientes-día en todo el hospital, 0.32 en el área quirúrgica, 0.45 en el área médica y 0.99 en las UCIs. En un estudio multicéntrico realizado recientemente en España con la participación de 66 hospitales (24% con menos de 200 camas, 35% 200-499 camas y 41% más de 500 camas), la densidad de incidencia global ha sido 0.21 por 1000 pacientes-día, 0.17 en el área quirúrgica, 0.19 en el área médica y 1.18 en las UCIs (Rodríguez-Baño, 2009). La densidad de incidencia global obtenida en nuestro hospital es superior, así como en el área médica y en el área quirúrgica pero inferior en las UCIs. Sin embargo, las características de los pacientes que se atiende en los distintos centros sanitarios y los procedimientos a los que son sometidos pueden condicionar las tasas de SARM nosocomiales obtenidas.

La UVI es la unidad con mayor densidad de incidencia, seguida por la URPA, la UCSI, Medicina Interna y Cirugía Vascular y Torácica (1,81; 1,06; 0,76; 0,75 y 0,57 por 1000 pacientes-día). La UVI, URPA y UCSI son unidades en las que los pacientes son sometidos a numerosos dispositivos invasivos y a tratamientos antibióticos de amplio espectro, los pacientes hospitalizados en Medicina Interna suelen ser pacientes de edad avanzada, con múltiples patologías de base y con ingresos repetidos en centros sanitarios y en Cirugía Vascular y Torácica son fundamentalmente pacientes tratados de patologías vasculares periféricas que ocasionan lesiones cutáneas y heridas quirúrgicas con dificultades para la cicatrización, que sirven de entrada a SARM.

De forma global y por años, la muestra respiratoria fue la más frecuente, de forma que en el 38% de los pacientes, SARM fue aislado en una muestra respiratoria.

De los 329 pacientes, el 72.64% fueron catalogados de infección, siendo la edad media de los pacientes infectados y de los pacientes colonizados similar.

### **5.2.2. PACIENTES CON AISLAMIENTO DE SARM EXTRAHOSPITALARIO: ADQUISICIÓN NOSOCOMIAL IMPORTADA (ANI), ADQUISICIÓN RELACIONADA CON LOS CUIDADOS SANITARIOS (ARCS) O ADQUISICIÓN COMUNITARIA (AC)**

La densidad de incidencia de SARM (número de pacientes con aislamiento de SARM extrahospitalario $\times$ 1000/suma de estancias) fue de 0.07 por 1000 pacientes-día, obteniendo hasta un 0.14 por 1000 pacientes-día en el 2004. Cada vez con mayor frecuencia, muchos pacientes reciben cuidados médicos fuera de los hospitales y se ha acortado la estancia media postquirúrgica, contribuyendo a un incremento de los aislamientos de SARM extrahospitalarios, de forma que algunos autores han sugerido que deben incrementarse las medidas de control en este tipo de pacientes (Casas, 2007; Manzur, 2008).

Aunque los casos extrahospitalarios pueden aparecer en cualquier unidad del hospital, al igual que en los pacientes con SARM de adquisición nosocomial, la densidad de incidencia fue alta en UVI y en Medicina Interna probablemente relacionado con pacientes con enfermedades subyacentes, edad avanzada y en muchos casos con ingresos previos en centros sanitarios. En otras unidades, como Dermatología, Oncología Radioterápica y Endocrinología los casos de SARM extrahospitalario podrían estar relacionados con los pacientes con lesiones cutáneas producidas por enfermedades subyacentes

(por ejemplo, pénfigo, pie diabético) o por cuidados médicos (como la radioterapia) y la atención sanitaria reiterada.

Los exudados (úlceras, heridas no quirúrgicas) fueron las muestras clínicas en las que con mayor frecuencia se aisló SARM en estos pacientes (46.48%), seguida por las muestras respiratorias (28.17%). Las muestras cutáneas se incrementan en este grupo de pacientes, debido a que en ocasiones puede tratarse de pacientes derivados de centros de crónicos o pacientes con enfermedades subyacentes con complicaciones cutáneas y las muestras respiratorias de pacientes con enfermedades respiratorias crónicas. Los cultivos microbiológicos de ambas muestras son solicitadas para descartar posibles focos de infección aunque no siempre se confirman como tales.

De los 71 pacientes, el 92.96% fueron catalogados de infección, siendo la edad media de los pacientes infectados ligeramente superior a la de los pacientes colonizados.

### **5.3. PACIENTES CON AISLAMIENTO DE SARM EN MUESTRAS DE VIGILANCIA EPIDEMIOLÓGICA**

De los 90 pacientes en los que se aisló SARM en una muestra de vigilancia epidemiológica, el 78% fueron de adquisición nosocomial. De los casos extrahospitalarios, únicamente 2 pacientes fueron clasificados SARM de adquisición comunitaria y tanto los casos de adquisición nosocomial importada como los de adquisición relacionada con los cuidados sanitarios aumentaron cada año (2 en 2001, 2 en 2002, 6 en 2003 y 8 en 2004), al igual que sucedió con los pacientes con aislamiento de SARM en muestra clínica.

En el 23.33% de los 90 pacientes con aislamiento de SARM en muestras de vigilancia epidemiológica se produjo al menos una infección por SARM durante su seguimiento, lo que en los últimos años ha contribuido a resaltar la necesidad de la vigilancia activa.

#### **5.4. MANIFESTACIONES CLÍNICAS**

En el 68.57% de los 490 pacientes con SARM incluidos en el estudio, se diagnosticó al menos una infección durante su ingreso, con las consiguientes consecuencias para los pacientes de morbi-mortalidad.

En el 16.76% de los 185 pacientes en los que el aislamiento de SARM se había producido en fosas nasales, exudado faríngeo o en una muestra clínica catalogada de colonización en el estudio, se produjo al menos una infección durante su seguimiento o se detectó casi de forma simultánea al hallazgo de la colonización. Se ha descrito que la colonización nasal por SARM es un factor de riesgo importante para el desarrollo de infección por SARM (Huang, 2003). Por otra parte, se ha descrito que casi un tercio de los pacientes infectados por SARM no estaban colonizados en las fosas nasales (Robicsek, 2008), tal y como encontramos en los pacientes con infección de sitio quirúrgico o bacteriemia de nuestro estudio.

Las localizaciones más frecuentes fueron las infecciones respiratorias (32%) las infecciones de piel y partes blandas (22%), las bacteriemias (16%) y las infecciones del sitio quirúrgico (15%).

#### 5.4.1. LAS BACTERIEMIAS POR SARM

De los pacientes con bacteriemia por SARM que se produjeron en el periodo de estudio, el 84% eran de adquisición nosocomial, aunque en todas ellas, los pacientes habían tenido relación con la atención sanitaria.

La tasa de incidencia acumulada de bacteriemia por SARM durante todo el periodo de estudio ( $n^{\circ}$  de bacteriemia  $\cdot 100/n^{\circ}$  de bacteriemia por *S. aureus*) fue del 26.35%, produciéndose incrementos cada año, de forma que en el año 2000 fue del 15.56% y en el año 2004 se llegó hasta el 34.41%.

Si comparamos los datos obtenidos en nuestro hospital con los datos proporcionados por España al EARSS en este mismo periodo, aunque el global es similar (24.94%), es preocupante la tendencia al incremento de bacteriémias en nuestro hospital cada año, mientras que en el conjunto de hospitales españoles participantes en el EARSS la tasa más elevada fue del 28.11% en el año 2002. En otros países, también se ha observado incremento de bacteriémias por SARM, tales como Reino Unido (Wyllie, 2006). Además se observan grandes variaciones geográficas, de forma que mientras en países como Suecia, Dinamarca e Islandia se han obtenido tasas menores del 5%, en otros, tales como España, Italia, Francia, Reino Unido e Irlanda las tasas superaban el 20% (Tiemersma, 2004).

La obtención de la tasa de incidencia acumulada de bacteriémias de SARM es un indicador de gran valor por diversas razones: las bacteriémias constituyen una infección grave que se suele incluir en los sistemas de vigilancia de la infección, es relativamente fácil la obtención de los datos y mediante el EARSS disponemos de un



indicador que nos permite comparar nuestros resultados con los datos del conjunto de hospitales españoles y del resto de países europeos que participan.

#### **5.4.2. LAS INFECCIONES NOSOCOMIALES POR SARM**

En este estudio se han obtenido los siguientes porcentajes de infecciones hospitalarias por SARM con respecto al total de las infecciones hospitalarias por *S. aureus*: 37.1% en 2000 (desde mayo hasta diciembre), 46.1% en 2001, 35% en 2002, 40.2% en 2003 y 47.1% en 2004. Mientras que en el estudio realizado en el período 1997-abril 2000 se obtuvieron los siguientes porcentajes: 32% en 1997, 18% en 1998, 14 % en 1999 y 25 % en los cuatro primeros meses del año 2000 (Montesinos, 2002). De forma que en 2004 alcanzamos las tasas más altas de infecciones nosocomiales por SARM en nuestro hospital.

Además de utilizar como indicador el porcentaje de SARM en relación con el total de las infecciones nosocomiales por *S. aureus*, también se utilizó la densidad de incidencia de infecciones nosocomiales por SARM por 1000 pacientes-día. Con este indicador se pudo observar la misma tendencia, pero este indicador presenta varias ventajas: no es necesario realizar el seguimiento de todos los cultivos positivos en los que se ha aislado *Staphylococcus aureus* sensible a meticilina con lo que se optimizan los recursos humanos dedicados a la vigilancia y se relaciona los casos de infección nosocomial por SARM directamente con las estancias de los pacientes atendidos en cada centro, evitando que fluctuaciones en las infecciones por *S. aureus* sensibles a meticilina puedan suponer tasas más elevadas aunque se produzca una disminución en las infecciones por SARM, tal y como sucedió en el año 2003.

Se ha recomendado que para la monitorización de SARM nosocomial se debe utilizar los días de estancia, evaluando los casos de infección y colonización y además del dato global del centro, por unidades de hospitalización, de forma que cuando se proporcione esta información al personal sanitario se sienta involucrado en el control del SARM (Arnold, 2002).

El porcentaje de SARM que encontramos en nuestro estudio (43.51%) y el incremento progresivo, también ha sido descrito al analizar los datos obtenidos en el estudio de prevalencia de la infección nosocomial en los hospitales españoles (EPINE) (Asensio, 2006), en los que la tasa de infección nosocomial por SARM se incrementó durante el periodo 1993-2003, alcanzando una tasa de infecciones nosocomiales del 41% en el 2003. De igual manera que en el estudio realizado con los aislamientos de *Staphylococcus aureus* un único día en cada hospital participante (Cuevas, 2008) se ha observado el incremento de SARM (17.9% en 1996; 31.2% en 2002), aunque al tratarse ambos de estudios de prevalencia, tienen limitaciones para analizar la evolución.

La localización más frecuente de las infecciones nosocomiales fue la infección respiratoria (34%) seguida por la infección de piel y partes blandas(17%), bacteriemia (17%) e infección del sitio quirúrgico (17%). Mientras que en el periodo de 1997 a 2000 las principales localizaciones de infección nosocomial por SARM correspondían a la infección del sitio quirúrgico (25%) y a la infección respiratoria (24%) (Montesinos, 2003).

Thomson y colaboradores encuentran una mayor proporción de infecciones del sitio quirúrgico (66%) seguida de infecciones del tracto

respiratorio (20%) (Thomson, 1982). Otros autores observan que los tipos de infección más frecuentes son la infección de sitio quirúrgico, la infección del tracto respiratorio, la bacteriemia y la infección urinaria (Sopena, 1997). Las diferencias entre los distintos estudios puede verse influenciada por las características de hospitales en los que se ha realizado, ya que el perfil de los pacientes atendidos, así como de las técnicas que en ellos se realizan pueden influir en las localizaciones en las que se producen las infecciones.

Durante el periodo de estudio, la densidad de incidencia de las bacteriemias nosocomiales ha aumentado, alcanzando el 0.11 por 1000 pacientes-día en el 2004. Teniendo en cuenta que se ha descrito que la bacteriemia por SARM tiene mayor riesgo de mortalidad que la producida por *Staphylococcus aureus* sensible a meticilina, en relación con factores de abordaje terapéutico (Shurland, 2007), se deberían establecer estrategias para lograr su reducción (Shitrit, 2006), con las que probablemente se lograría una disminución en la densidad de incidencia de las otras infecciones.

## **5.5. LAS ESTRATEGIAS DE CONTROL**

A pesar de la aplicación de estrategias de control recogidas en diversas guías, las infecciones causadas por SARM no han dejado de aumentar (Asensio, 2006; Cuevas, 2008; Tiemersma, 2004). En nuestro hospital, aunque se instauró un programa de control en 1997 que inicialmente obtuvo buenos resultados (Montesinos, 2003), se produjo un incremento de las infecciones por SARM y se ha mantenido los años siguientes, aunque con algunas variaciones anuales.

Recordemos que nuestro programa de control estaba basado fundamentalmente en la vigilancia a partir de muestras clínicas que detectaba las infecciones y en algunos casos colonizaciones. Las medidas a aplicar eran las de asilamiento y descolonización nasal y cutánea y búsqueda de posibles portadores limitada fundamentalmente a los pacientes que compartían habitación y en algún caso las unidades de hospitalización.

Esta situación, contrastaba y sigue contrastando con la de otros países, básicamente Holanda, Suecia y Noruega cuya frecuencia es inferior al 1% (Tiemersma, 2004) y siempre han seguido una estrategia de control de SARM definida como “search and destroy” (Vandenbrucke-Grauls, 1996). Esta estrategia es la que hoy en día se define como vigilancia activa y que se ha comenzado a poner en marcha en algunos hospitales europeos y americanos (Clancy, 2006; Harbarth, 2006).

El fracaso del control de las infecciones por SARM en muchos hospitales ha llevado a algunos autores a dudar de la eficacia de algunas de las medidas recomendadas en las guías (Barret, 1998), incluso cuestionan la necesidad de implementar unos programas de control complejos y costosos. Pero el fracaso de estas medidas de control puede deberse a la variabilidad en la aplicación de las distintas medidas (Sunenshine, 2005), así como del grado de cumplimiento de las mismas. La higiene de manos ha sido reconocida como la medida más importante para reducir las infecciones nosocomiales y la transmisión de microorganismos multirresistentes pero su cumplimiento suele ser aproximadamente del 30% (Sánchez-Payá, 2007). En España, se ha publicado una encuesta realizada en 61 hospitales españoles, en la que se mostraba una importante

heterogeneidad en la aplicación de medidas de control específicas frente a este microorganismo (Rodríguez Baño J, 2006).

Parece evidente que la introducción en el año 1997 de los aislamientos de contactos en los pacientes con aislamiento de SARM y el programa de lavado de manos produjeron una inmediata caída de la incidencia acumulada de la infección por SARM, que vuelve a aumentar en el año 2000, sin duda a que se relajó la adhesión a estas medidas.

La presión antibiótica contribuye a la adquisición y la colonización permanente de SARM (Muller, 2003), que en nuestro medio es importante debido a la escasa implantación en nuestros hospitales de políticas de antibióticos eficaces y rigurosas.

### **5.5.1. LAS PRECAUCIONES DE CONTACTO**

En nuestro hospital, todos los pacientes que estaban ingresados en el momento del aislamiento de SARM se instauraban las precauciones de contacto y se establecía un seguimiento a través de la enfermera de Medicina Preventiva hasta que los pacientes eran dados de alta, fallecían o se obtenían tres muestras negativas en semanas consecutivas, siendo posible en el 32% de los pacientes con aislamiento de SARM que se completarán las tres muestras negativas en semanas consecutivas, variando la duración de las precauciones desde 23 días en aquellos pacientes en los que exclusivamente se aisló SARM en fosas nasales hasta 55 días en aquellos pacientes en los que se aisló inicialmente en fosas nasales y en muestra clínica con posterioridad. Destaca la duración de estas medidas, especialmente si SARM se aísla en más de una localización, con las consecuencias

negativas descritas por algunos autores, como la disminución de la atención y cuidados al paciente (Tarzi, 2001; Stelfox, 2003).

Del resto de los pacientes, el 7% fue dado de alta sin poder adoptar ninguna medida y en el 32% aunque se iniciaron, fueron dados de alta sin completar el seguimiento. Estos últimos casos suponen un elevado porcentaje de pacientes que pueden contribuir tanto a diseminar SARM en la comunidad como en residencias o en centros sanitarios si vuelven a ser atendidos en ellos.

### **5.5.2. LOS CULTIVOS DE VIGILANCIA**

Los pacientes que ingresaron en nuestro hospital durante este periodo y fueron estudiados para la detección del estado de portador de SARM representan un pequeño porcentaje de los pacientes hospitalizados durante el mismo periodo (1.16%) ya que no estaba implantada una política de vigilancia activa, especialmente importante en las UCIs, aunque extensible a otros servicios. Además, de carecer de un sistema eficaz para la detección de pacientes con aislamientos previos de SARM o procedentes de otros centros sanitarios. Estas afirmaciones se han constatado posteriormente al empezar a desarrollar los sistemas de vigilancia activa (Clancy, 2006; Shitrit, 2006).

Debido al pequeño número de cultivos de vigilancia obtenidos, el número de aislamientos importados ha sido muy subestimado. Algunos autores encuentran que la proporción de SARM importado pueden ser dos veces más altos cuando existe un programa de vigilancia activa de portadores de SARM al ingreso que cuando se consideran solamente muestras clínicas (Eveillard, 2005) o incluso

señalan, que sin un programa de vigilancia activa, el 84.1% de los casos no habría sido detectado (Lucet, 2005).

La incorporación de la vigilancia activa para el control del SARM ha mostrado ser efectiva y se ha incorporado en la mayoría de las guías, siempre que la detección conlleve las medidas de descolonización y aislamiento de contacto del paciente (Coia, 2006; Muto, 2003, Rodríguez-Baño, 2008). Algunas publicaciones consideran la vigilancia activa como la medida más influyente en los estudios que han logrado una disminución de las tasas de incidencia de SARM (Raineri, 2007) y han demostrado que puede ser exitoso incluso en un entorno endémico (Pan, 2005).

### **5.5.3. EL TRATAMIENTO DE DESCOLONIZACIÓN**

En nuestro estudio, el 84.36% de los casos eran sensibles a mupirocina, obteniendo la menor tasa en el 2003 (76%), aunque esta diferencia no fue significativa. En el periodo desde 1997 a abril del 2000, el 96.8% de los aislamientos fueron sensibles a mupirocina (Montesinos, 2003).

En el periodo de estudio del 2000 hasta el 2004, el 11.35% de los aislamientos presentaban alto nivel de resistencia y el 4.29% bajo nivel de resistencia. Mientras que en el periodo desde 1999 hasta abril del 2000, el 0.8 % de los aislamientos presentaban alto nivel de resistencia y el 2.4% bajo nivel de resistencia (Montesinos, 2003).

El incremento de la resistencia a la mupirocina de SARM, se ha producido en todo el mundo (Schmittz, 1998; Upton, 2003). En un estudio realizado en España se muestran resultados similares, con un

porcentaje de SARM resistentes a mupirocina del 17.9% en 2002 y del 19.3% en 2006 (Cuevas, 2008).

El uso de mupirocina se ha asociado con la emergencia de la resistencia de bajo y de la resistencia de alto nivel (Walker, 2003), pudiendo suponer un problema en la práctica clínica ya que nos limita las posibilidades para erradicar el estado de portador de SARM (Eltingham, 1997; Mehtar, 1998) y se ha observado un aumento significativo en la resistencia a la mupirocina de alto nivel cuando se han realizado tratamientos amplios (Miller, 1996). Cuando se compararon los porcentajes de resistencia a la mupirocina en dos hospitales, se observó que en la institución que hacía un uso amplio de la mupirocina tenía un 63% de resistencia, predominando la resistencia de alto nivel, y en la que se utilizaba de forma restringida tenía un 6.1% de resistencia (Netto dos Santos, 1996). Mientras que con el control en la prescripción de mupirocina se logró una reducción en el número de aislamientos con bajo y alto nivel de resistencia a la mupirocina (Walker, 2004).

En aquellos casos que no fue posible administrar mupirocina, el tratamiento se realizó con ácido fusídico tópico, obteniendo buenos resultados y durante el periodo solo se aisló un caso con resistencia al ácido fusídico.

#### **5.5.3.1. LAS PAUTAS DEL TRATAMIENTO CON MUPIROCINA**

Hasta enero de 2003, el tratamiento de portadores se realizaba con mupirocina nasal durante tres días y a partir de esta fecha se amplió a 5 días de tratamiento.



En el 82% de los pacientes portadores nasales de SARM sensibles a mupirocina se obtuvo un cultivo negativo tras haber realizado el tratamiento con mupirocina durante 3 días. Mientras que en el 92% de los pacientes portadores nasales de SARM sensibles a mupirocina se obtuvo un cultivo negativo tras haber realizado el tratamiento con mupirocina durante 5 días. La respuesta a la mupirocina con la pauta de cinco días es superior a la encontrada con la pauta de tres días. Con los cursos cortos de tratamiento con mupirocina nasal se intentaba obtener una descolonización rápida del estado de portador en situaciones epidémicas (Casewell, 1991). Con la pauta de 5 días, otros autores, encuentran una respuesta del 97% inmediatamente después de finalizado el tratamiento (Reagan, 1991).

En los pacientes portadores nasales de SARM con alto nivel de resistencia a mupirocina pero que fueron tratados con mupirocina, se obtuvieron respuestas similares con ambas pautas. La mupirocina parece ser poco efectiva para eliminar el estado de portador en SARM con bajo o alto nivel de resistencia a mupirocina, de forma que SARM sensible a mupirocina obtienen tasas de descolonización más altas que las inicialmente resistentes (91% vs 25%) (Walker, 2003). Sin embargo, algunos autores cuestionan el significado clínico de cualquier nivel de resistencia a mupirocina en SARM por la elevada concentración local que alcanza la mupirocina tópica en las fosas nasales (Semret, 2001).

Las razones para la recuperación de SARM después del tratamiento, puede deberse a la adquisición de una nueva cepa o recolonización desde otra localización, fallo del tratamiento por aplicación inadecuada, entre otras.

## 5.6. PORCENTAJE DE RESISTENCIAS A LOS ANTIMICROBIANOS ESTUDIADOS EN LOS AISLAMIENTOS DE SARM OBTENIDOS EN MUESTRAS CLÍNICAS

El problema de la resistencia de *S. aureus* a los antibióticos es extremadamente preocupante no solo por el incremento de costes hospitalarios sino también por la mortalidad que se asocia a los fracasos terapéuticos.

Durante el periodo de estudio, el 98% de SARM fueron resistentes a ciprofloxacino, el 90% a eritromicina, el 88% a clindamicina, el 19% a gentamicina, el 9% a rifampicina y el 6% a tetraciclina. Cuando comparamos estos resultados con los obtenidos en los aislamientos de nuestro hospital desde 1997 hasta abril del 2000, las diferencias más representativas se observan en el porcentaje de resistencia a gentamicina (92%) y a tetraciclina (90%) (Montesinos, 2003), de forma que los aislamientos experimentaron una disminución en los porcentajes de resistencia para estos dos antibióticos.

En ambos periodos no se detectaron aislamientos resistentes a vancomicina, teicoplanina ni a trimetoprim/sulfametoxazol. En Europa, en el periodo de 1999 a 2002 no se encontraron resistencia a vancomicina (Tiemersma, 2004). En España, los aislados de SARM fueron uniformemente sensibles a vancomicina con CMI < 4 mg/l aunque detectaron aislados de SARM frente a los cuales la CMI era de 2mg/l (4.4%) que puede comprometer su utilización en el tratamiento de infecciones graves (Cuevas, 2008). En los últimos años, se han desarrollado nuevos agentes antimicrobianos como quinupristina-dalfopristina, linezolid y tigeciclina, entre otros que constituyen nuevas alternativas terapéuticas (Micek, 2007).

### 5.7. GENOTIPADO DE *Staphylococcus aureus* RESISTENTES A METICILINA

El genotipado mediante distintas técnicas de tipificación molecular (PFGE, MLST y SCCmec) de los aislamientos obtenidos detectó cinco clones, de los cuales, ST 36-MRSA II (EMRSA-16) fue la más frecuente (65.21%), seguida de ST 5- MRSA II (Nueva York-Japonés) (10.72%) que ya había sido detectada en nuestro hospital en un pequeño porcentaje de los SARM aislados en estudios previos (Montesinos, 2002), ST 247-MRSA I (Ibérico) (9.19%), ST 5- MRSA IVA (Pediátrico) (8.32%) y ST 22- MRSA IV (EMRSA-15) (6.56%).

Esta distribución contrasta con la del periodo anterior (Montesinos, 2002), en la que predominaba ST 247-MRSA I (Ibérico), siendo desplazado a partir del 2001 por ST 36-MRSA II (EMRSA-16). Resulta llamativa la rapidez con que se ha producido el desplazamiento clonal. Además en el Hospital Universitario Nuestra Señora de Candelaria (hospital terciario ubicado en la isla de Tenerife) se describió el mismo fenómeno (Pérez-Roth, 2004). En España, desde 1996 a 2002 se observó el desplazamiento del clon Ibérico por ST125-MRSA IV (Vindel, 2006) que aunque descrita en el Hospital Universitario Nuestra Señora de Candelaria, no la hemos encontrado en nuestro hospital y que algunos autores sugieren que deriva del clon Pediátrico (Pérez-Roth, 2004). El clon EMRSA-16 se ha encontrado en Galicia, además de en Canarias y el clon EMRSA-15 en Mallorca (Rodríguez-Baño, 2009).

Se ha comentado la posibilidad de que existen cepas con mayor capacidad de diseminación en el ambiente hospitalario que otras (Roman, 1997), sin embargo en nuestro caso como en otros, se ha producido un cambio sin conocerse epidemiológicamente el porqué (Amorim, 2007).

### **5.7.1. APARICIÓN Y EMERGENCIA DE NUEVOS CLONES DURANTE EL PERIODO DE ESTUDIO**

Durante este periodo de estudio se identificaron tres clones que no habían sido identificados previamente en nuestro hospital: ST 5- MRSA II (Nueva York-Japonés), ST 36- MRSA II (EMRSA-16) y ST 22- MRSA IV (EMRSA-15).

Los primeros casos de ST 5- MRSA II (Nueva York-Japonés) y ST 36- MRSA II (EMRSA-16) se produjeron en el año 2000, mientras que el primer caso de ST 22- MRSA IV (EMRSA-15) se produjo en 2001, destacando entre ellos el clon ST 36-MRSA II (EMRSA-16) que experimentó con rapidez una gran diseminación.

Tras su aparición, poco a poco se fueron extendiendo por los distintos servicios del HUC. Con el seguimiento realizado a los pacientes en los que se aisló el clon ST 22- MRSA IV (EMRSA-15) se pudo observar que los pacientes presentan múltiples movilizaciones desde su ingreso en Urgencias hasta su ubicación en el servicio en el que deben ser atendidos y como existieron coincidencias de tiempo y espacio entre algunos de los pacientes en los que se aisló el clon. Esta movilidad, favorece la diseminación de clones en el hospital que se ve potenciada por el incumplimiento de las medidas de control de la infección hospitalaria, tales como la higiene de manos o la limpieza y desinfección de superficies y materiales.

### **5.7.2. PORCENTAJE DE RESISTENCIA A LOS ANTIBIÓTICOS ESTUDIADOS EN LOS AISLAMIENTOS DE SARM PARA CADA CLON**

Los clones ST 5- MRSA IVA (Pediátrico), ST 5- MRSA II (Nueva York-Japonés), ST 36- MRSA II (EMRSA-16) y ST 22- MRSA IV (EMRSA-15) mostraron una mayor sensibilidad a la gentamicina, rifampicina y tetraciclina que el clon ST 247-MRSA I (Ibérico). Los clones ST 5- MRSA IVA (Pediátrico) y ST 22- MRSA IV (EMRSA-15) fueron los más sensibles a clindamicina y eritromicina, lo que ha sido relacionado con el tipo SCCmec. Todos los clones presentaron altos porcentajes de resistencia a ciprofloxacino, aunque ST 22- MRSA IV (EMRSA-15) presentaba porcentajes de resistencia a ciprofloxacino inferiores a los otros clones.

En SARM existen diferentes patrones de resistencia que han evolucionado a lo largo del tiempo. En España, los aislados hospitalarios en los años 1990-1995 se caracterizaban por presentar un patrón de multiresistencia a gentamicina, ciprofloxacino, eritromicina, clindamicina y rifampicina (Cercenado, 1997). Esta estirpe, denominada clon Ibérico y diseminado por otros países de Europa y Estados Unidos, es homogéneamente resistente a meticilina y presenta resistencia a casi todos los antibióticos, a excepción de los glucopéptidos, cloranfenicol y cotrimoxazol. Esta cepa ha disminuido desde 1996, reduciéndose en paralelo la resistencia a gentamicina y a rifampicina, aunque no a ciprofloxacino que ha ido en aumento (Vindel, 2006).

ST 5- MRSA II (Nueva York-Japonés) mostró el menor porcentaje de sensibilidad para mupirocina (55.17%) mientras que el 100% de ST 22- MRSA IV (EMRSA-15) eran sensibles a mupirocina. Los aislamientos ST 5- MRSA II (Nueva York-Japonés) fueron significativamente más

resistentes a mupirocina que los aislamientos ST 247-MRSA I (Ibérico) y ST 36- MRSA II (EMRSA-16).

### **5.7.3. DISTRIBUCIÓN POR UNIDADES DE HOSPITALIZACIÓN DE LOS DISTINTOS CLONES**

En general, el clon predominante en la mayoría de las unidades de hospitalización con aislamientos de SARM fue ST 36- MRSA II (EMRSA-16). Excepto en la planta 9ª par y en la planta 5ª impar, en donde el clon ST 5- MRSA II (Nueva York-Japonés) y el clon ST 5- MRSA IVA (Pediátrico) fueron respectivamente las más frecuentes.

### **5.7.4. DISTRIBUCIÓN POR MUESTRAS CLÍNICAS DE LOS DISTINTOS CLONES**

De los 376 SARM aislados en muestra clínica que fueron estudiados genotípicamente, las muestras respiratorias fueron las más frecuentes y la mayoría de los aislamientos se correspondían con una infección de adquisición nosocomial (60%). Todos los clones detectados se encontraron tanto en casos de infecciones como colonizaciones y en casos nosocomiales y extrahospitalarios.

No se ha demostrado una mayor relación de infección frente a colonización por SARM con un determinado clon. Es decir, no se puede afirmarse una posible mayor virulencia de ninguna de ellos. Por otra parte, ninguno de nuestros aislamientos de esta etapa se correspondía con clones de origen comunitario y que podrían tener debido a la mayor presencia de PVL en ellos, una mayor virulencia (Lina, 1999).

En estudios previos en nuestro hospital, se asoció el clon ST 5- MRSA IVA (Pediátrico) con los aislamientos extrahospitalarios (Montesinos, 2003), pero un porcentaje muy importante de los casos extrahospitalarios han tenido un estrecho contacto previo con el sistema sanitario, donde probablemente adquirieron el microorganismo (Rodríguez Baño, 2004).

En los casos considerados de adquisición comunitaria al estudiar genotípicamente los aislamientos se pudo observar que se correspondían a clones relacionados con la adquisición nosocomial por lo que probablemente figure en su historial algún contacto que no fuimos capaces de detectar.

Aunque algunos autores han propuesto, entre otros marcadores SCCmec tipo IV para los clones comunitarios, no es un buen marcador para los aislamientos comunitarios ni en nuestro centro ni en otros centros españoles ya que se encuentra en aislamientos nosocomiales como por ejemplo el clon ST125-MRSAIV, ST 5- MRSA IVA (Pediátrico) y ST 22- MRSA IV (EMRSA-15) (Vindel, 2006).

La relación entre el clon y la localización infección ya ha sido estudiada en varios trabajos en los que se observó que el porcentaje de infecciones respiratorias debidas a ST 36- MRSA II (EMRSA-16) fue significativamente mayor que las asociadas con el clon ST 247- MRSA I (Ibérico). Mientras que el porcentaje de infecciones de sitio quirúrgico y tracto urinario producidas por el clon ST 247- MRSA I (Ibérico) fue significativamente mayor que la asociada con ST 36- MRSA II (EMRSA-16) (Montesinos, 2006)

## 5.8. DESCRIPCIÓN DE LOS BROTES EPIDÉMICOS

Durante el periodo de estudio se detectaron doce brotes en las siguientes unidades de hospitalización: 5 se produjeron en UVI (5), 4 en las plantas de hospitalización de Medicina Interna (6ª PAR (2) y 6ª IMPAR (2)), uno en COT (5ª IMPAR), uno en Urología (8ª PAR) y uno en la 10ª PAR que incluye pacientes hospitalizados del Servicio de Medicina Interna, Dermatología y Cirugía Maxilofacial.

De los doce brotes detectados, uno se produjo en el año 2000, 5 en el año 2001, 3 en el año 2002, uno en el año 2003 y dos en el año 2004.

Mediante el estudio genotípico de los aislamientos de SARM obtenidos en estos brotes se determinó que dos de ellos no fueron brotes por obtenerse clones diferentes. En los 10 brotes restantes, el clon que se aisló con mayor frecuencia fue ST 36- MRSA II (EMRSA-16) en 7 de ellos, lo que concuerda con su predominancia absoluta.

En todos los casos, nos referimos tanto a pacientes infectados como colonizados. Estos 10 brotes afectaron a un total de 47 pacientes, de los cuales en 26 se produjo una infección y en 21 se trataba de una colonización.

Es decir, podemos definir que nuestra situación epidemiológica es de una endemia alta con algunos brotes epidémicos pero que cuantitativamente tienen poco significado y en los que el papel del personal sanitario como portador no ha sido relevante.



## **6. CONCLUSIONES**

## 6. CONCLUSIONES

1. El aislamiento de SARM es más frecuente en varones, con una edad media muy superior a la de los pacientes ingresados en el mismo periodo en el HUC y en la mayoría de los casos con enfermedad subyacente. Una vez más se subraya la importancia de estas condiciones como factores de riesgo para la infección y colonización por SARM. Entre los pacientes infectados y colonizados por SARM no se encuentran diferencias en edad, sexo ni enfermedad subyacente.
2. En la gran mayoría de los pacientes, la adquisición de SARM fue nosocomial y además casi todos los casos de adquisición extrahospitalaria, estaban relacionados con la atención sanitaria. La tendencia al incremento de casos de SARM extrahospitalario debe ser considerada para establecer indicadores válidos y comparables, así como las estrategias de control de SARM.
3. La densidad de incidencia de SARM de adquisición nosocomial por pacientes fueron más altas en las UCIs, fundamentalmente en la UVI, URPA y UCSI. Además, en Medicina Interna y Cirugía Vascul y Torácica también tuvieron una densidad de incidencia elevada, relacionadas especialmente en Medicina Interna, con la edad avanzada de los pacientes, estancias prolongadas, múltiples patologías de base y sucesivos ingresos en centros sanitarios.
4. En los pacientes con aislamiento de SARM de adquisición extrahospitalario, la muestra clínica en la que se aisló SARM con más frecuencia fueron los exudados de úlceras y heridas no

quirúrgicas y las muestras respiratorias. Esto guarda relación con su procedencia de centros residenciales, ingresos previos y enfermedades subyacentes. La casi totalidad de ellos eran pacientes infectados.

5. La obtención de cultivos de vigilancia epidemiológica en nuestro estudio estaba limitada a circunstancias específicas que coincidían con los criterios predominantes que se establecían en las guías de vigilancia y control de SARM en ese momento, por lo que, solo se identificaron a un número reducido de pacientes mediante los cultivos de vigilancia. Debido al aumento de SARM extrahospitalario y a las altas tasas de SARM en nuestro hospital, es recomendable la realización una política de vigilancia activa más agresiva para identificar a los portadores de SARM desde el momento de su admisión, además de la utilización de medios de cultivo cromogénicos y técnicas de PCR para mejorar la rapidez en la detección de SARM. La detección del estado de portador de SARM además de su importancia en la transmisión cruzada entre pacientes, supone una ventaja para el propio paciente ya que la eliminación del estado de portador de SARM evita la aparición en el paciente de infecciones por este microorganismo.
6. Considerando los criterios del EARSS, las bacteriemias por SARM se fueron incrementado año por año, llegando a cifras altas. Las tasas alcanzadas aunque eran muy similares a las obtenidas en España, Italia, Reino Unido o Francia, se encontraban muy alejadas de las obtenidas en países como Suecia, Dinamarca, Noruega e Islandia, en los que se utiliza una política de vigilancia activa muy agresiva. Las diferencias con los países nórdicos y Holanda es tan grande que obliga a cambiar la

---

estrategia de vigilancia y control que veníamos aplicando. El indicador correspondiente a las bacteriemias por SARM resulta fundamental en cualquier estudio epidemiológico de SARM.

7. Hemos utilizado como indicador de infección nosocomial por SARM el porcentaje de SARM en relación con el total de las infecciones nosocomiales por *Staphylococcus aureus* y la densidad de incidencia de la infección nosocomial por SARM. Con ambos se observa un grado de endemia muy alto y con un progresivo incremento que revela un notable aumento con respecto al trienio anterior. Entendemos que se debe utilizar como indicador la densidad de incidencia y no el porcentaje de infección nosocomial por SARM ya que puede subestimarse o sobreestimarse la importancia de la infección por SARM con el segundo indicador.
8. La localización más frecuente de las infecciones nosocomiales fue la infección respiratoria, seguida por la infección de piel y partes blandas, bacteriemia e infección de sitio quirúrgico, mientras que en el trienio anterior la principal localización de infección nosocomial por SARM fue la infección del sitio quirúrgico.
9. Durante todo el periodo hemos realizado una estrategia de control basada principalmente en las precauciones de contacto de los pacientes con SARM y en la descolonización. Debido a la dificultad para monitorizar la adhesión a las precauciones de contacto, desconocemos en que medida ha podido contribuir el incumplimiento de las mismas a la alta endemia de SARM en nuestro hospital. Por otra parte, el elevado porcentaje de pacientes que fueron dados de alta

siendo portadores de SARM ha podido contribuir a la diseminación de SARM en la comunidad.

10. La resistencia a mupirocina se ha incrementado en relación al periodo anterior pero son datos similares a los obtenidos en otros centros en España. El incremento del uso de mupirocina ha favorecido el desarrollo de resistencias, aunque al realizarse de forma controlada continua siendo una opción válida en nuestro hospital, debiendo utilizar la pauta de cinco días frente a la de tres días. Como alternativa, disponemos del ácido fusídico, con el que hemos obtenido una buena respuesta.
11. Es necesario destacar los cambios clonales que se han producido en nuestro hospital. Se ha producido el desplazamiento del clon Ibérico, que durante los años anteriores tuvo un predominio absoluto, por el clon EMRSA-16 que apareció tardíamente en el año 2000 y se hizo dominante en el 2001 manteniéndose como tal durante todo el periodo de estudio. Junto con el clon EMRSA-16, hicieron su aparición en este periodo Nueva York-Japonés y EMRSA-15, con una discreta presencia durante el periodo de estudio, aunque EMRSA-15 representaba el segundo clon en frecuencia en el 2004. No existe una explicación epidemiológica que justifique estos cambios clonales tan intensos y bruscos que además han implicados cambios en el perfil de la resistencia antibiótica, de forma que los clones emergentes mostraron una mayor sensibilidad a gentamicina, rifampicina y tetraciclina que el clon Ibérico y también en relación con la localización de las infecciones que se producían, observándose que el porcentaje de infecciones respiratorias debidas a EMRSA-16 era mayor que las debidas al clon Ibérico.

12. No se detectaron clones de origen comunitario y en el reducido número de casos que fueron definidos como tales, las cepas se correspondían con clones de origen hospitalario, por lo que realmente se tratarían de casos relacionados con la atención sanitaria de alguna u otra forma, aunque no fuimos capaces de identificarlo mediante la historia clínica.
13. El incremento notable de la endemia por SARM se acompaña sin embargo de una disminución en la aparición de brotes en relación con el periodo anterior, de tal forma que se podría afirmar que nuestra endemia es alta con algunos brotes que tienen poco significado. Como ya ha sido descrito por otros autores, el papel del personal sanitario ha sido poco relevante. Es probable que nuestra vigilancia y respuesta ante la aparición de un posible brote haya sido más rápido y contundente que en el periodo anterior.

## **7. BIBLIOGRAFÍA**

Alonso R, Padilla B, Sanchez –Carrillo C, Muñoz P, Rguez-Creixems M, Bouza E. Outbreak among HIV-infected patients of *Staphylococcus aureus* resistant to cotrimoxazole and methicillin. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 1997; 18: 617-621.

Amaral MM, Coelho LR, Flores RP, Souza RR, Silva-Carvalho MC, Teixeira LA, Ferreira-Carvalho BT, Figueiredo AM. The predominant variant of the Brazilian epidemic clonal complex of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* has an enhanced ability to produce biofilm and to adhere to and invade airway epithelial cells. *J Infect Dis*. 2005; 192: 801-10.

Amorim ML, Faria NA, Oliveira DC, Vasconcelos C, Cabeda JC, Mendes AC, Calado E, Castro AP, Ramos MH, Amorim JM, de Lencastre H. Changes in the clonal nature and antibiotic resistance profiles of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolates associated with spread of the EMRSA-15 clone in a tertiary care Portuguese hospital. *J Clin Microbiol*. 2007;45:2881-8.

Ariza J, Pujol M, Cabo J, Peña C, Fernández N, Liñares J, Ayats J, Gudiol F. Vancomycin in surgical infections due to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* with heterogeneous resistance to vancomycin. *Lancet*. 1999 ;353:1587-8.

Arnold MS, Dempsey JM, Fishman M, McAuley PJ, Tibert C, Vallande NC. The best hospital practices for controlling methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: on the cutting edge. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2002; 23: 69-76.

Asensio A, Guerrero A, Quereda C, Lizan M, Martínez-Ferrer M. Colonization and infection with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: associated factors and eradication. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1996; 17: 20-8.

Asensio A, Cantón R, Vaqué J, Roselló J, Calbo F, García-Caballero J, Domínguez V, Hernández A, Trilla A, Epine Working Group. Nosocomial and community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection in hospitalized patients (Spain, 1993-2003). *J Hosp Infect* 2006; 63: 465-71.

Baba T, Takeuchi F, Kuroda M, Yuzawa H, Aoki K, Oguchi A, Nagai Y, Iwama N, Asano K, Naimi T, Kuroda H, Cui L, Yamamoto K, Hiramatsu K. Genome and virulence determinants of high virulence community-acquired MRSA. *Lancet*. 2002; 359:1819-27.



Barber M. Methicillin-resistant staphylococci. *J Clin Pathol.* 1961 ;14:385-93.

Barret SP, Mummery RV, Chattopadhyay B. Trying to control MRSA causes more problems than it solves. *J. Hosp Infection.* 1998; 39:85-93.

Bishop EJ, Grabsch EA, Ballard SA, Mayall B, Xie S, Martin R, Grayson ML. Concurrent analysis of nose and groin swab specimens by the IDI-MRSA PCR assay is comparable to analysis by individual-specimen PCR and routine culture assays for detection of colonization by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *J Clin Microbiol.* 2006;44:2904-8.

Blok HE, Troelstra A, Kamp-Hopmans TE, Gigengack-Baars AC, Vandenbroucke-Grauls CM, Weersink AJ, Verhoef J, Mascini EM. Role of healthcare workers in outbreaks of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: a 10-year evaluation from a Dutch university hospital. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2003; 24: 679-85.

Bootsma MCJ, Diekmann O, Bonten MJM. Controlling methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: quantifying the effects of interventions and rapid diagnostic testing. *Proc Natl Acad Sci* 2006; 103: 5620-5.

Bouza E., Martinez-Beltran and Grupo de Trabajo para el Estudio de Estafilococos. Estudio multicéntrico sobre la prevalencia de estafilococos en España. *Enferm. Infec. Microbiol Clin.* 1988. 6: 68-69

Boyce JM, Opal SM, Potter-Bynoe G, Medeiros AA. Spread of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in a hospital after exposure to a health care worker with chronic sinusitis. *Clin Infect Dis* 1993;17: 496-504

Boyce JM. MRSA patients: proven methods to treat colonization and infection. *J Hosp Infect* 2001; 48 (Suppl A): S9-S14.

Boyce JM, Pittet D; Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee; HICPAC/SHEA/APIC/IDSA Hand Hygiene Task Force. Guideline for hand hygiene in health-care settings. Recommendations of the Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee and the HICPAC/SHEA/APIC/IDSA Hand Hygiene Task Force. Society for Healthcare Epidemiology of America/Association for

Professionals in Infection Control/Infectious Diseases Society of America. MMWR Recomm Rep 2002; 51 (RR-16): 1-45.

Boyce JM, Cookson B, Christiansen K, Hori S, Vuopio-Varkila J, Kocagoz S, Oztop AY, Vandenbroucke-Grauls CM, Harbarth S, Pittet D. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. Lancet Infect Dis. 2005; 5:653-63.

Boyle-Vavra S, Daum R. Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: the role of Pantone-Valentine leukocidin. Lab. Investig. 2007, 87:3-9.

Broseta A, Chaves F, Rojo P, Otero JR. Emergencia de un clon de *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina de origen comunitario en la población pediátrica del sur de Madrid. Enferm Infecc Microbiol Clin 2006; 24: 31-5.

Burke JP. Patient safety. Infection control: a problem for patient safety. N Eng J Med 2003; 348:651-6

Casas I, Sopena N, Esteve M, Quesada MD, Andrés I, Matas L, Blanco S, Pedro-Botet ML, Caraballo M, Ausina V, Sabrià M. Prevalence of and risk factors for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* carriage at hospital admission. Infect Control Hosp Epidemiol. 2007;28:1314-7.

Casewell MW, Hill RL. Minimal dose requirements for nasal mupirocin and its role in the control of epidemic MRSA. J Hosp Infect. 1991;19 Suppl B:35-40.

Centers for Disease Control. Reduced susceptibility of *Staphylococcus aureus* to vancomycin-Japan, 1996. Morb Mortal Wkly Rep. 1997; 46: 624-626.

Cercenado E, Sánchez-Carrillo C, Alcalá L, Bouza E. Situación actual de la resistencia de *Staphylococcus* en España. Cuarto estudio nacional (1996). Rev Clin Esp. 1997;197 Supl 2:S12-S18.

Cercenado E, Cuevas O, Marin M, Bouza E, Trincado P, Boquete T, Padilla B, Vindel A. Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in Madrid, Spain: transcontinental importation and polyclonal emergence of Pantone-Valentine leukocidin-positive isolates. Diag Microb Inf Dis. 2008, 61: 143-149.

Chaix C, Durand-Zaleski I, Alberti C, Brun-Buisson C. Control of endemic methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: a cost benefit analysis in an intensive care unit. JAMA 1999; 282: 1745-51.

Chambers HF. Methicillin resistance in staphylococci: molecular and biochemical basis and clinical implications. Clin Microbiol Rev 1997; 10:781-91.

Chang S, Sievert DM, Hageman JC, Boulton ML, Tenover FC, Downes FP, Shah S, Rudrik JT, Pupp GR, Brown WJ, Cardo D, Fridkin SK; Vancomycin-Resistant *Staphylococcus aureus* Investigative Team. Infection with vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus* containing the vanA resistance gene. N Engl J Med. 2003 ; 348:1342-7.

Chung M, Antignac A, Kim C, Tomaz A. Comparative study of the susceptibilities of major epidemic clones of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* to oxacillin and to the new broad-spectrum cephalosporin ceftobiprole. Antimicrob Agents Chemother, 2008;52:2709-717.

Clancy M, Graepler A, Wilson M, Douglas I, Johnson J, Price CS. Active screening in high-risk units is an effective and cost-avoidant method to reduce the rate of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection in the hospital. Infect Control Hosp Epidemiol. 2006;27:1009-17.

Coia JE, Duckworth GJ, Edwards DI, Farrington M, Fry C, Humphreys H, Mallaghan C, Tucker DR; Joint Working Party of the British Society of Antimicrobial Chemotherapy; Hospital Infection Society; Infection Control Nurses Association. Guidelines for the control and prevention of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) in healthcare facilities. J Hosp Infection 2006; 63S: S1-S44.

Cooper BS, Stone SP, Kibbler CC, Cookson BD, Roberts JA, Medley GF, Duckworth G, Lai R, Ebrahim S. Isolation measures in the hospital management of MRSA: a systematic review of the literature. Br Med J 2004; 329: 533-9.

Cotter L, Lynch M, Cryan B, Greer P, Fanning S. Investigation of a methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) outbreak in an Irish hospital: triplex PCR and DNA amplification fingerprinting. J Hosp Infect. 1997; 36: 37-47.

Cox RA, Conquest C. Strategies for management of healthcare staff colonized with epidemic methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. J Hosp Infect. 1997; 35: 117-127.

Cuevas O., Cercenado E, Vindel A, Gunea M, Sanchez-Conde M., Sanchez-Somolinos, Bouza E. Evolution of the antimicrobial resistance of *Staphylococcus* spp. in Spain: five prevalence studies, 1986 to 2002. Antimicrob. Agents Chemother. 2004. 48: 4240-4245.

Cuevas O, Cercenado E, Goyanes MJ, Vindel A, Trincado P, Boquete T, Marín M, Bouza E; Grupo Español para el Estudio de Estafilococo. *Staphylococcus* spp. en España: situación actual y evolución de la resistencia a los antimicrobianos (1986-2006). Enf Infecc Microbiol Clin 2008; 26: 269-277.

Cuny C, Witte W. Typing of *Staphylococcus aureus* by PCR for DNA sequences flanked by transposon Tn916 target region and ribosomal binding site. J Clin Microbiol. 1996; 34: 1502-1505.

Dancer S J. Importance of the environment in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* acquisition: the case for hospital cleaning. Lancet Infect Dis. 2008. 8: 101-13.

Deplano A, Schuermans A, Van Eldere J, Witte W, Meugnier H, Etienne J, Grundmann H, Jonas D, Noordhoek GT, Dijkstra J, van Belkum A, van Leeuwen W, Tassios PT, Legakis NJ, van der Zee A, Bergmans A, Blanc DS, Tenover FC, Cookson BC, O'Neil G, Struelens MJ. Multicenter evaluation of epidemiological typing of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* strains by repetitive-element PCR analysis. The European Study Group on Epidemiological Markers of the ESCMID. J Clin Microbiol. 2000; 38:3527-33.

Deshpande LM, Fix AM, Pfaller MA, Jones RN; SENTRY Antimicrobial Surveillance Program Participants Group. Emerging elevated mupirocin resistance rates among staphylococcal isolates in the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (2000): correlations of results from disk diffusion, E-test and reference dilution methods. Diagn Microbiol Infect Dis. 2002; 42:283-90.

Doebbeling BN, Regan DR, Pfaller MA, Houston AK, Hollis RJ, Wenzel RP. Long-term efficacy of intranasal mupirocin ointment. A prospective cohort study of *Staphylococcus aureus* carriage. Arch Intern Med 1994; 154: 1505-8.

Duckworth GL, Lothian JLE, Williams JD. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: report of an outbreak in London teaching hospital. J Hosp Infect. 1988; 11: 1-15.

Eltringham I. Mupirocin resistance and methicillin resistance *Staphylococcus aureus*. J Hosp Infect. 1997; 35: 1-8.

Enright MC, Day NPJ, Davies CE, Peacock SJ, Spratt BG. Multilocus Sequence Typing for characterization of methicillin-resistant and methicillin-susceptible clones of *Staphylococcus aureus*. J Clin Microbiol 2000; 38: 1008-1015.

European Antimicrobial Resistant Surveillance System (EARSS). [Online] <http://www.earss.rivml.nl>.

Eveillard M, Lancien E, Barnaud G, Hidri N, Gaba S, Benlolo JA, Joly-Guillou ML. Impact of screening of MRSA carriers at hospital admission on risk-adjusted indicators according to the imported MRSA colonization pressure. J Hosp Infect 2005;59: 254-258.

Faibis F, Laporte C, Fiacre A, Delisse C, Lina G, Demachy MC, Botterel F. An outbreak of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* surgical-site infections initiated by a healthcare worker with chronic sinusitis. Infect Control Hosp Epidemiol 2005; 26: 213-5.

Falk PS, Winnike J, Woodmansee C, Desai M, Mayhall CG. Outbreak of vancomycin-resistant enterococci in a burn unit. Infect Control Hosp Epidemiol 2000; 21:575-82.

Finlay JE, Miller LA, Poupard JA. Interpretive criteria for testing susceptibility of staphylococci to mupirocin. Antimicrob Agents Chemother. 1997; 41:1137-9.

Frénay HM, Vandembroucke-Grauls CM, Molkenboer MJ, Verhoef J. Long-term carriage, and transmission of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* after discharge from hospital. *J Hosp Infect.* 1992; 22: 207-15.

Friedman C, Barnette M, Buck AS, Ham R, Harris JA, Hoffman P, Johnson D, Manian, F, Nicolle L, Pearson ML, Perl TM, Solomon SL. Requirements for infrastructure and essential activities of infection control and epidemiology in out-of-hospital settings: a consensus panel report. Association for Professionals in Infection Control and Epidemiology and Society for Healthcare Epidemiology of America. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1999; 20: 695-705.

Garner JS, Jarvis WR, Emori TG, Toran TC, Hughes JM. CDC definitions for nosocomial infections. *Am J Infect Control.* 1988; 16: 128-140.

Garner JS. Guideline for isolation precautions in hospitals. *Infection Control Hospital Epidemiology.* 1996; 17: 53-80.

Gaspar MC, Uribe P, Sanchez R, Coello R, Cruzet F. Personal sanitario portador nasal de *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina. Utilidad del tratamiento con Mupirocina. *Enf Infec Microbiol Clin.* 1992; 10: 107-110.

Ge Y, Biek D, Talbot GH, Sahm DF. In vitro profiling of ceftaroline against a collection of recent bacterial isolates from across the United States. *Antimicrob Agents Chemother* 2008; 52:3398-407.

Gemmell CG, Edwards DI, Fraise AP, Gould FK, Ridgway GL, Warren RE. Guidelines for the prophylaxis and treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) infections in the UK. *J Antimicrob Chemother* 2006; 57: 589-608.

Gilbart, J., CE Perry, and B. Slocombe. High level mupirocin resistance in *Staphylococcus aureus*: evidence for two distinct isoleucyl-tRNA synthetases. *Antimicrob. Agents Chemother.* 1993. 37: 32-38.

Givney R, Vickery A, Holliday A, Pegler M, Benn R. Evolution of an endemic methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* population in an australian hospital from 1967 to 1996. *J Clin Microbiol.* 1998; 36: 552-556.

Goh SH, Byrne SK, Zhang JL, Chow AW. Molecular typing of *Staphylococcus aureus* on the basis of coagulase gen polymorphisms. J Clin Microbiol. 1992; 30: 1642-1645.

Haley RW, Culver DH, White JW, Morgan WM, Emori TG, Munn VP, Hooton TM. The efficacy of infection surveillance and control programs in preventing nosocomial infections in US hospitals. AM J Epidemiol 1985; 121: 182-205.

Haley RW, Cushion NB, Tenover FC, Bannerman TL, Dryer D, Ross J, Sánchez PJ, Siegel JD. Eradication of endemic methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections from a neonatal intensive care unit. J Infect Dis 1995; 171: 614-24.

Haley RW, Hightower AW, Khabbaz RF, et al. The emergence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection in United States hospitals. Possible role of the house staff-patient transfer circuit. Ann Intern Med. 1982; 97: 297-308.

Handwerger S, Tomasz A. Antibiotic tolerance among clinical isolates of bacteria. Rev Infect Dis. 1985; 7: 368-386.

Harbarth S, Laissine N, Dharan S, Herrault P, Auckenthaler R, Pittet D. Risk Factors for persistent carriage of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. Clin Infect Dis 2000; 31: 1380-5.

Harbarth S, Masuet-Aumatell C, Schrenzel J, Francois P, Akakpo C, Renzi G, Pugin J, Ricou B, Pittet D. Evaluation of rapid screening and preemptive contact isolation for detecting and controlling methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in critical care. Crit Care 2006; 10: R25.

Hardy KJ, Oppenheim BA, Gossain S, Gao F, Hawkey PM. A study of the relationship between environmental contamination with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) and patients' acquisition of MRSA. Infect Control Hosp Epidemiol 2006; 27: 127-32.

Hiramatsu K, Hanaki H, Ino T, Yabuta K, Orguri T, Tenover FC. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* clinical strain with reduced vancomycin susceptibility. J Antimicrob Chemother. 1997; 40:135-6.

Hiramatsu K, Cui L, Kuroda M, Ito T. The emergence and evolution of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. Trends Microbiol. 2001; 9:486-93.

Hoefnagels-Shuemans A, Peetermans WE, Struelens MJ, Van Lierde S, Van Eldere J. Clonal analysis and identification of epidemic strains of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* by antibiotyping and determination of protein A gene and coagulase gen polymorphisms. J Clin Microbiol. 1997; 35: 2514-2520.

Holmes A, Ganner M, McGuane S, Pitt TL, Cookson BD, Kearns AM. *Staphylococcus aureus* isolates carrying Panton-Valentine leucocidin genes in England and Wales: frequency, characterization, and association with clinical disease. J Clin Microbiol. 2005;43:2384-90.

Hookey JV, Richardson JF, Cookson BD. Molecular typing of *Staphylococcus aureus* based on PCR restriction fragment length polymorphism and DNA sequence analysis of coagulase gene. J Clin Microbiol. 1998; 36: 1083-1089.

Hooper DC. Emerging mechanisms of fluoroquinolone resistance. Emerg Infect Dis 2001; 7: 337-41.

Hope R, Livermore DM, Brick G, Lillie M, Reynolds R; BSAC Working Parties on Resistance Surveillance. Non-susceptibility trends among staphylococci from bacteraemias in the UK and Ireland, 2001-06. J Antimicrob Chemother. 2008, 62 Suppl 2:ii65-74.

Huang SH, Yokoe DS, Hinrichsen VL, Spurchise LS, Datta R, Miroshnik I, Platt R. Impact of routine intensive care surveillance cultures and resultant barrier precautions on hospital-wide methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteriemia. Clin Infect Dis 2006; 43: 971-8.

Huang SS, Platt R. Risk of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection after previous infection or colonization. Clin Infect Dis. 2003; 36:281-5.

Huang SS, Rifas-Shiman SL, Warren DK, Fraser VJ, Climo MW, Wong ES, Cosgrove SE, Perl TM, Pottinger JM, Herwaldt LA, Jernigan JA, Tokars JL, Diekema DJ, Hinrichsen VL, Yokoe DS, Platt R; Centers for Disease Control and Prevention



Epicenters Program. Improving methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* surveillance and reporting in intensive care units. *J Infect Dis* 2007; 195:330-8.

Huijsdens XW, van Dijke BJ, Spalburg E, van Santen-Verheuevel MG, Heck ME, Pluister GN, Voss A, Wannet WJ, de Neeling AJ. Community-acquired MRSA and pig farming. *Ann Clin Microbiol Antimicrob* 2006; 5: 26-9.

Huskins WC, Goldmann DA. Controlling methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, aka "Superbug". *Lancet* 2005; 365: 273-5.

Jans B, Suetens C, Struelens MJ. Decreasing MRSA rates in Belgian hospitals: results from the national surveillance network after introduction of national guidelines. International Conference on Risk Assessment and Prevention, Paris, 2000. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2000; 21: 419.

Jernigan JA, Clemence MA, Stott GA, Titus MG, Alexander CH, Palumbo CM, Farr BM. Control of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* at a university hospital: one decade later. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1995; 16: 686-96.

Kauffman CA, Terpenning MS, He X, Zarins LT, Ramsey MA, Jorgensen KA, Sottile WS, Bradley SF. Attempts to eradicate methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* from a long-term-care facility with the use of mupirocin ointment. *Am J Med* 1993; 94:371-8.

Kumari DNP, Keer V, Hawkey PM, Parnell P, Joseph N, Richardson JF, Cookson B. Comparison and application of ribosome spacer DNA amplicon polymorphisms and pulsed-field gel electrophoresis for differentiation of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* strains. *J Clin Microbiol*. 1997; 35: 881-885.

Kuroda M, Ohta T, Uchiyama I, Baba T, Yuzawa H, Kobayashi I, Cui L, Oguchi A, Aoki K, Nagai Y, Lian J, Ito T, Kanamori M, Matsumaru H, Maruyama A, Murakami H, Hosoyama A, Mizutani-Ui Y, Takahashi NK, Sawano T, Inoue R, Kaito C, Sekimizu K, Hirakawa H, Kuhara S, Goto S, Yabuzaki J, Kanehisa M, Yamashita A, Oshima K, Furuya K, Yoshino C, Shiba T, Hattori M, Ogasawara N, Hayashi H, Hiramatsu K. Whole genome sequencing of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Lancet*. 2001;357: 1225-40.

Lee TB, Baker OG, Lee JT, Scheckler WE, Steele L, Laxton CE. Recommended practices for surveillance. Association for Professionals in Infection Control and Epidemiology Inc, Surveillance Initiative Working Group. Am J Infect Control, 1998; 26: 277-88.

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

Loeb M, Main C, Walker-Dilks C, Eady A. Antimicrobial drugs for treating methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* colonization. Cochrane Database Syst Rev 2003; 4: CD003340.

Loveday HP, Pellowe CM, Jones SRLJ, Pratt RJ. A systematic review of the evidence for interventions for the prevention and control of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (1996-2004): report to the Joint MRSA Working Party (Subgroup A). J Hosp Infection 2006; 63 (Suppl 1): 45-70.

Lowy FD. *Staphylococcus aureus* infections. 1998. N Engl J Med.339:520-532.

Lucet JC, Grenet K, Armand-Lefevre L, Harnal M, Bouvet E, Regnier B, Andreumont A. High prevalence of carriage of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* at hospital admission in elderly patients: implications for infection control strategies. Infect Control Hosp Epidemiol. 2005;26: 121-6.

Madaras-Kelly KJ, Remington RE, Lewis PG, Stevens DL. Evaluation of an intervention design to decrease the rate of nosocomial methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection by encouraging decreased fluoroquinolone use. Infect Control Hosp Epidemiol 2006; 27: 155-69.

Mandell GL, Bennet JE, Dolin R. *Staphylococcus aureus*. En: Enfermedades Infecciosas, Principios y Práctica. Ed.6ª. Editorial Médica Panamericana S.A. Madrid 2006. pp: 2321-2351.

Manzur A, Dominguez AM, Pujol M, González MP, Limon E, Hornero A, Marfín R, Gudiol F, Ariza J. Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus*

*aureus* infections: an emerging threat in Spain. Clin Microbiol Infect. 2008 ;14:377-80.

Massova I, Mobashery S. Kinship and diversification of bacterial penicillin-binding proteins and betalactamases. Antimicrobial Agents Chemother. 1998; 42:1-17.

McDougal LK, Steward CD, Killgore GE, Chaitram JM, McAllister SK, Tenover FC. Pulsed-field gel electrophoresis typing of oxacillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolates from the United States: establishing a national database. J Clin Microbiol. 2003;41:5113-20.

Mehtar S. New strategies for the use of mupirocin for the prevention of serious infection. J Hosp Infect. 1998; 40: S39-S44.

Micek ST. Alternatives to vancomycin for the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections. Clin Infect Dis. 2007 15;45:S184-90.

Miller MA, Dascal A, Portnoy J, Mendelson J. Development of mupirocine resistance among methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) after widespread use of nasal mupirocin ointment. Infect Control Hosp Epidemiol 1996; 17: 811-3.

Mody L, Kauffman CA, McNeil SA, Galecki AT, Bradley SF. Mupirocin-based decolonization of *Staphylococcus aureus* carriers in residents of 2 long-term care facilities: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Clin Infect Dis 2003; 37: 1467-74

Monnet DL, MacKenzie FM, López-Lozano JM, Beyaert A, Camacho M, Wilson R, Stuart D, Gould IM. Antimicrobial drug use and methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, Aberdeen, 1996-2000. Emerg Infect Dis 2004; 10: 1432-41.

Montesinos I, Salido E, Delgado T, Cuervo M, Sierra A. Epidemiologic genotyping of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* by pulsed-field gel electrophoresis at a university hospital and comparison with antibiotyping and protein A and coagulase gene polymorphisms. J Clin Microbiol. 2002;40: 2119-25.

Montesinos I, Salido E, Delgado T, Lecuona M, Sierra A. Epidemiology of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* at a university hospital in the Canary Islands. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2003; 24:667-72.

Montesinos I, Delgado T, Riverol D, Salido E, Miguel MA, Jimenez A, Sierra A. Changes in the epidemiology of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* associated with the emergence of EMRSA-16 at a university hospital. *J Hosp Infect*. 2006; 64: 257-263.

Muller AA, Mauny F, Bertin M, Cornette C, Lopez-Lozano JM, Viel JF, Talon DR, Bertrand X. Relationship between spread of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and antimicrobial use in a French university hospital. *Clin Infect Dis* 2003; 36: 971-8.

Murakami K, Minamide W, Wada K, Nakamura E, Teraoka H, Watanabe S. Identification of methicillin-resistant strains of staphylococci by polymerase chain reaction. *J Clin Microbiol*. 1991; 29:2240-4.

Murray-Leisure KA, Geib S, Graceley D, Rubin-Slutsky AB, Saxena N, Muller HA, Hamory BH. Control of epidemic methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1990; 11: 343-50.

Muto CA, Jernigan JA, Ostrowsky BE, Richet HM, Jarvis WR, Boyce JM, Farr BM; SHEA. SHEA guideline for preventing nosocomial transmission of multidrug-resistant strains of *Staphylococcus aureus* and enterococcus. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2003; 24: 362-386.

Nada T, Ichiyama S, Osada Y, Ohta M, Shimokata K, Kato N, Nakashima N. Comparison of DNA fingerprinting by PFGE and PCR-RFLP of the coagulase gene to distinguishing MRSA isolates. *J Hosp Infect*. 1996; 32: 305-317.

Nahimana I, Francioli P, Blanc DS. Evaluation of three chromogenic media (MRSA-ID, MRSA-Select and CHROMagar MRSA) and ORSAB for surveillance cultures of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Clin Microbiol Infect*. 2006; 12:1168-74.

**National Committee for Clinical Laboratory Standards. 1999. Performance standards for antimicrobial disk susceptibility test, 6<sup>th</sup> ed. Approved standard M2-A6NCCLS, Wayne, Pa.**

National Nosocomial Infections Surveillance System. National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) System report, data summary from January 1992 through June 2004. *Am J Infect Control* 2004;32: 470-85.

Netto dos Santos KR, de Souza Fonseca L, Gontijo Filho PP. Emergence of high-level mupirocin resistance in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolated from Brazilian university hospitals. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 1996; 17: 813-6.

Newton JT, Constable D, Señor V. Patients' perceptions of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and source isolation: a qualitative analysis of source-isolated patients. *J Hosp Infect* 2001; 48: 275-80.

Niemeyer DM, Pucci MJ, Thanassi JA, Sharma VK, Archer GL. Role of *mecA* transcriptional regulation in the phenotypic expression of methicillin resistance in *Staphylococcus aureus*. *J Bacteriol.* 1996; 178: 5464-71

Nijssen S, Bonten MJ, Weinstein RA. Are active microbiological surveillance and subsequent isolation needed to prevent the spread of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*?. *Clin Infect Dis* 2005; 40:405-9.

O'Boyle C, Jackson M, Henly SJ. Staffing requirements for infection control programs in US health care facilities: Delphi project. *Am J Infect Control* 2002; 30: 321-33.

Oliveira DC, de Lencastre H. Multiplex PCR strategy for rapid identification of structural types and variants of the *mec* element in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2002;46: 2155-61.

Oliveira DC, Tomasz A, de Lencastre H. The evolution of pandemic clones of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: identification of two ancestral genetic backgrounds and the associated *mec* elements. *Microb Drug Resist.* 2001;7:349-61.

Opal SM, Mayer KH, Stenberg MJ, Blazek JE, Mikolich DJ, Dickensheets DL, Lyhte LW, Trudel RR, Musser JM. Frequent acquisition of multiple strains of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* by healthcare workers in an endemic environment. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1990; 11: 479-85.

Oteo J, Baquero F, Vindel A, Campos J on behalf of the Spanish members of the European Antimicrobial Resistance Surveillance System (EARSS). Antibiotic resistance in 3113 blood isolates of *Staphylococcus aureus* in 40 Spanish hospitals participating in the European Antimicrobial Resistance Surveillance System (2000-2002). *J Antimicrob Chemother* 2004; 53: 1033-8.

Pan A, Carnevale G, Catenazzi P, Colombini P, Crema L, Dolcetti L, Ferrari L, Mondello P, Signorini L, Tinelli C, Roldan EQ, Carosi G. Trends in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) bloodstream infection: effect of the MRSA "search and isolate" strategy in a hospital in Italy with hiperendemic MRSA. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2005; 26: 127-133.

Panlilio AL, Culver DH, Gaynes RP, et al. Methicillin resistant *Staphylococcus aureus* in US hospitals, 1975-1991. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 1992; 13: 582-586.

Parras F, Guerrero G. Importancia clínica de las infecciones causadas *Staphylococcus aureus* resistentes a la meticilina. *Enf Clin Microbiol Clin*. 1992; 10: S39-S42.

Parras F, Guerrero MC, Bouza E, Blázquez MJ, Moreno S, Menarguez MC, Cercenado E. Comparative study of mupirocin and co-trimoxazole plus topical fusidic acid in eradication of nasal carriage of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother* 1995; 39: 175-9.

Peacock JE Jr, Moorman DR, Wenzel RP, Mandell GL. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: microbiologic characteristics, antimicrobial susceptibilities, and assessment of virulence of an epidemic strain. *J Infect Dis*. 1981 .144: 575-82.

Peña C, Fernández-Sabe N, Domínguez MA, Pujol M, Martínez-Castelao A, Ayats J, Gudiol F, Ariza J. *Staphylococcus aureus* nasal carriage in patients on haemodialysis: role of cutaneous colonization. *J Hosp Infect* 2004; 58: 20-7.

Perez Trallero E, García Arenzana JM, Cilla Eguiluz G, Cisterna R. Prevalence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in a Spanish hospital. *Rev Infect Dis* 1998; 10: 627-8.

Pérez-Roth E, Lorenzo-Díaz F, Batista N, Moreno A, Méndez-Alvarez S. Tracking methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* clones during a 5-year period (1998 to 2002) in a Spanish hospital. *J Clin Microbiol.* 2004;42: 4649-56.

Peterson LR, Singh K. Universal patient disinfection as a tool for infection control. Rub-a-dub-dub, no need for a tub. *Arch Intern Med* 2006; 166: 274-6.

Pillai SK, Sakoulas G, Wennersten C, Eliopoulos GM, Moellering RC Jr, Ferraro MJ, Gold HS. Linezolid resistance in *Staphylococcus aureus*: characterization and stability of resistant phenotype. *J. Infect Dis* 2002; 186: 1603-607.

Pittet D, Hugonnet S, Harbarth S, Mourouga P, Sauvan V, Touveneau S, Perneger TV. Effectiveness of a hospital-wide programme to improve compliance with hand hygiene. *Infection Control Programme. Lancet* 2000; 356: 1307-12.

Pittet, D. Infection control and quality health care in the new millennium. *Am J Infect Control* 2005; 33: 258-67.

Pujol M, Peña C, Pallares R, Ayats J, Ariza J, Gudiol F. Risk factors for nosocomial bacteremia due to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 1994; 13: 96-102.

Pujol M, Peña C, Pallares R, Ariza J, Ayats J, Domínguez MA, Gudiol F. Nosocomial *Staphylococcus aureus* bacteremia among nasal carriers of methicillin-resistant and methicillin-susceptible strains. *Am J Med* 1996; 100: 509-16.

Raineri E, Crema L, De Silvestri A, Acquarolo A, Albertario F, Carnevale G, Latronico N, Petrosillo N, Tinelli C, Zoncada A, Pan A. Methicillin-resistant

*Staphylococcus aureus* control in an intensive care unit: a 10 year analysis. J Hosp Infect, 2007, 67: 308-315.

Reagan DR, Doebbeling BN, Pfaller MA, Sheetz CT, Houston AK, Hollis RJ, Wenzel RP. Elimination of coincident *Staphylococcus aureus* nasal and hand carriage with intranasal application of mupirocin calcium ointment. Ann Intern Med 1991; 114: 101-6.

Riley TV, Rouse IL. Methicillin resistant *Staphylococcus aureus* in Western Australia, 1983-1992. J Hosp Inf. 1995; 29:177-188.

Robicsek A, Suseno M, Beaumont JL, Thomson RB Jr, Peterson LR. Prediction of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* involvement in disease sites by concomitant nasal sampling. J Clin Microbiol. 2008;46:588-92.

Rodríguez-Baño J, Millán AB, Domínguez MA, Almirante B, Cercenado E, Padilla B, Pujol M; GEIH/GEMARA/REIPI. Medidas de control de *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina en hospitales españoles. Encuesta del proyecto SARM 2003 GEIH/GEMARA/REIPI. Enferm Infecc Microbiol Clin 2006; 24: 149-56.

Rodríguez-Baño J, Bischofberger C, Alvarez-Lerma F, Asensio A, Delgado T, García-Arcal D, García-Ortega L, Hernández MJ, Molina-Cabrillana J, Pérez-Canosa C, Pujol M; M. Pujol and Grupos de Estudio de Infección Hospitalaria (GEIH) and de Infección en el Paciente Crítico (GEIPC) of Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC) and Sociedad Española de Medicina Preventiva, Salud Pública e Higiene (SEMPSPH). Vigilancia y control de *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina en hospitales españoles. Documento de consenso GEIH-SEIMC y SEMPSPH. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2008; 26: 285-98.

Rodríguez-Baño J, Domínguez MA, Millan A, Borraz C, Gonzalez MP, Almirante B, Cercenado E, Padilla B, Pujol M. Clinical and molecular epidemiology of community-acquired, healthcare-associated and nosocomial methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in Spain. Clin Microbiol Infect, 2009: 1469.



Roman RS, Smith J, Walker M, Byrne S, Ramotar K, Dyck B, Kabani A, Nicolle LE. Rapid geographic spread of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* strain. Clin Infect Dis. 1997; 25: 698-705.

Rossi F, García P, Ronzon B, Curcio D, Dowzicky MJ. Rates of antimicrobial resistance in Latin America (2004-2007) and in vitro activity of the glycylicycline tigecycline and of other antibiotics. Braz J Infect Dis. 2008, 12:405-15.

Rossney A, Shore A, Morgan P, Fitzgibbon M, O'Connell B, Coleman D. The Emergence and Importation of Diverse Genotypes of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) harbouring the panton-valentine leukocidin gene (*pvl*) reveal that *pvl* is a poor marker for community-acquired MRSA strains in Ireland. Journal of clinical microbiology. 2007, 45:2554-2563.

Rupp ME, Marion N, Fey PD, Bolam DL, Iwen PC, Overfelt CM, Chapman L. Outbreak of vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* in a neonatal intensive care unit. Infect Control Hosp Epidemiol 2001; 22:301-3.

Saiman L, O'Keefe M, Graham PL 3rd, Wu F, Saïd-Salim B, Kreiswirth B, LaSala A, Schlievert PM, Della-Latta P. Hospital transmission of community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* among postpartum women. Clin Infect Dis 2003; 37:1313-9.

Sánchez-Payá J, Galicia-García MD, Gracia-Rodríguez RM, García-González C, Fuster-Pérez M, López-Fresneña N, Avendaño-Corcoles F, González-Torga A. Grado de cumplimiento y determinantes de las recomendaciones sobre la higiene de manos. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2007 ;25: 369-75.

Schmitz FJ, Lindenlauf E, Hofmann B, Fluit AC, Verhoef J, Heinz HP, Jones ME. The prevalence of low level and high level mupirocin resistance in staphylococci from 19 European hospitals. J Antimicrob Chemother 1998; 42: 489-95.

Semret M, Miller MA. Topical mupirocin for eradication of MRSA colonization with mupirocin-resistant strains. Infect Control Hosp Epidemiol. 2001;22:578-80.

Sherertz RJ, Ely EW, Westbrook DM, Gledhill KS, Streed SA, Kiger B, Flynn L, Hayes S, Strong S, Cruz J, Bowton DL, Hulgán T, Haponik EF. Education of physicians-in-

training can decrease the risk for vascular catheter infection. *Ann Intern Med.* 2000;132: 641-8.

Shitrit P, Gottesman BS, Katzir M, Kilman A, Ben-Nissan Y, Chowers M. Active surveillance for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) decreases the incidence of MRSA bacteremia. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2006 ;27:1004-8.

Shurland S, Zhan M, Bradham DD, Roghmann MC. Comparison of mortality risk associated with bacteremia due to methicillin-resistant and methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus*. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2007;28:273-9.

Siegel JD, Rhinehart E, Jackson M, Chiarello L and the Health Care Infection Control Practices Advisory Committee. Management of multidrug-resistant organisms in health care settings, 2006. *Am J Infect Control* 2007;35: S165-193.

Simor AE, Phillips E, McGeer A, Konvalinka A, Loeb M, Devlin HR, Kiss A. Randomized controlled trial of chlorhexidine gluconate for washing, intranasal mupirocin, and rifampin and doxycycline versus no treatment for the eradication of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* colonization. *Clin Infect Dis* 2007; 44: 178-85.

Sopena N, Sabriá M, Pedro-Botet ML, Gimenez M, Esteve M, Carballo M, Mesalles. Implantación de las medidas de control sobre la evolución de un brote epidémico por *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina. *Med Clin (Barc).* 1997; 108: 401-404.

Stefani S, Varaldo PE. Epidemiology of methicillin-resistant staphylococci in Europe. *Clin. Microbiol. Infect.* 2003; 9: 1179-1186.

Stelfox HT, Bates DW, Redelmeier DA. Safety of patients isolated for infection control. *JAMA* 2003; 290: 1899-1905.

Struelens MJ, Deplano A, Godard C, Maes N, Serruys E. Epidemiologic typing and delineation of genetic relatedness of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* by macrorestriction analysis of genomic DNA by using pulsed-field gel electrophoresis. *J Clin Microbiol.* 1992; 30: 2599-2605.

Struelens MJ, Bax R, Deplano A, Quint WGV, Van Belkum A. Concordant clonal delineation of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* by macrorrestriction analysis and polymerase chain reaction genome fingerprinting. J Clin Microbiol. 1993; 31: 1964-1970.

Suh K, Toye B, Jessamine P, Chan F, Ramotar K. Epidemiology of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in three canadian tertiary-care centers. Infect Control Hosp Epidemiol. 1998; 19: 395-400.

Sunenshine RH, Liedtke LA, Fridkin SK, Strausbaugh LJ; Infectious Diseases Society of America Emerging Infections Network. Management of inpatients colonized or infected with antimicrobial-resistant bacteria in hospitals in the United States. Infect Control Hosp Epidemiol. 2005; 26:138-43.

Tambic A, Power EGM, Talsania H, Anthony RM, French GL. Analysis of an outbreak of non-phage-typeable methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* by using a randomly amplified polymorphic DNA assay. J Clin Microbiol. 1997; 35: 3092-3097.

Tarzi S, Kennedy P, Stone S, Evans M. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: psychological impact of hospitalization and isolation in an older adult population. J. Hosp Infect 2001; 49:250-4.

Tenover FC, Arbeit RD, Goering RV, Mickelsen PA, Murray BE, Persing DH, Swaminathan B. Interpreting chromosomal DNA restriction patterns produced by pulsed-field gel electrophoresis: criteria for bacterial strain typing. J Clin Microbiol. 1995; 33: 2233-2239.

Tenover FC, McDougal LK, Goering RV, Killgore G, Projan SJ, Patel JB, Dunman PM. Characterization of a strain of community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* widely disseminated in the United States. J Clin Microbiol 2006; 44: 108-18.

Thompson RI, Cabezudo I, Wenzel RP. Epidemiology of nosocomial infection caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. Ann Intern Med. 1982; 97: 309-317.

Tiemersma EW, Bronzwaer S, Lyytikäinen, Degener JE, Schrijnemakers P, Bruinsma N, Monem J, Witte W, Grundmann H and European Antimicrobial Resistance Surveillance System Participants. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in Europe, 1999-2002. *Emerging Infectious Diseases* 2004; 10:1627-1634.

Toh SM, Xiong L, Arias CA, Villegas MV, Lolans K, Quinn J, Mankin AS. Acquisition of a natural resistance gene renders a clinical strain of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* resistant to the synthetic antibiotic linezolid. *Mol Microbiol* 2007; 64:1506-514.

Toma E, Barriault D. Antimicrobial activity of fusidic acid and disk diffusion susceptibility testing criteria for gram-positive cocci. *J Clin Microbiol* 1995; 33:1712-1715.

Tomasz A, Drugeon HB, de Lancastre HM, Jabes D, McDougall L, Bille J. New mechanism for methicillin resistance in *Staphylococcus aureus*: Clinical isolates that lack the PBP 2a gene and contain normal penicillin-binding proteins with modified penicillin binding capacity. *Antimicrob Agents Chemother.* 1989; 33: 1869-1874.

Tomic V, Sorli PS, Trinkaus D, Sorli J, Widmer AF, Trampuz A. Comprehensive strategy to prevent nosocomial spread of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in a highly endemic setting. *Arch Intern Med* 2004; 164: 2038-43.

Troché G, Joly LM, Guibert M, Zazzo JM. Detection and treatment of antibiotic-resistant bacterial carriage in a surgical intensive care unit: a 6-year prospective survey. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2005; 26: 161-5.

Udo EE, Pearman JW, Grubb WB. Genetic analysis of community isolates of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in Western Australia. *J Hosp Infect.* 1993; 25:97-108.

Udo EE, Jacob LE, Mathew B. Genetic analysis of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* expressing high- and low-level mupirocin resistance. *J Med Microbiol.* 2001;50: 909-15.

Upton A, Lang S, Heffernan H. Mupirocin and *Staphylococcus aureus*: a recent paradigm of emerging antibiotic resistance. J Antimicrob Chemother. 2003; 51: 613-17.

Urth T, Juul G, Skov R, Schönheyder HC. Spread of a methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* ST80-IV clone in a Danish community. Infect Control Hosp Epidemiol. 2005;26:144-9.

Van Belkum A, Van Leeuwen W, Verkooyen R, Sacilik SC, Cokmus C, Verbrugh H. Dissemination of a single clone of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* among turkish hospitals. J Clin Microbiol. 1997; 35: 978-981.

Van Leeuwen W, Verbrugh H, Vander Velden J, Van Leeuwen N, Heck M, Van Belkum A. Validation of Binary Typing for *Staphylococcus aureus* strains. J Clin Microbiol. 1999; 37: 664-674.

VandenBergh MFQ, Yzerman EPF, Van Belkum A, Boelens HAM, Sijmons M, Verbrugh HA. Follow-up of *Staphylococcus aureus* nasal carriage after 8 years: redefining the persistent carrier state. J Clin Microbiol. 1999; 37: 3133-3140.

Vandenbroucke-Grauls CM. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* control in hospital: the Dutch experience. Infect Control Hosp Epidemiol. 1996; 17:512-3.

VanderZee A, Verbakel H, VanZon JC, Frenay I, Van Belkum A, Peeters M, Buiting A, Bergmans A. Molecular genotyping of *Staphylococcus aureus* strains: comparison of repetitive element sequence-based PCR with various typing methods and isolation of a novel epidemicity marker. J Clin Microbiol 1999; 37: 342-249.

Vindel A, Trincado P, Gómez E, Cabrera R, Boquete T, Solá C, Valdezate S, Saez-Nieto JA. Prevalence and evolution of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in Spanish hospitals between 1996 and 2002. J Clin Microbiol 2006; 44: 266-70.

Voss A, Loeffen F, Bakker J, Klaassen C, Wulf M. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in pig farming. Emerg Infect Dis. 2005 11:1965-6.

Walker J, Borrow R, Edwards-Jones V, Oppenheim BA, Fox AJ. Epidemiological characterization of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolated in the North West of England by protein A (spa) and coagulase (coa) gene polymorphisms. *Epidemiol Infect.* 1998;121:507-514.

Walker ES, Vasquez JE, Dula R, Bullock H, Sarubbi FA. Mupirocin-resistant, methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: does mupirocin remain effective?. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2003;24:342-6.

Walker ES, Levy F, Shorman M, David G, Abdalla J, Sarubbi FA. A decline in mupirocin resistance in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* accompanied administrative control of prescriptions. *J Clin Microbiol.* 2004;42:2792-5.

Weese JS, Archambault M, Willey BM, Hearn P, Kreiswirth BN, Said-Salim B, McGeer A, Likhoshvay Y, Prescott JF, Low DE. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in horses and horse personnel, 2000-2002. *Emerg Infect Dis* 2005; 11: 430-5.

Weinstein MP, Towns ML, Quartey SM, Mirrett S, Reimer LG, Parmigiani G, Reller LB. The clinical significance of positive blood cultures in the 1990s: a prospective comprehensive evaluation of the microbiology, epidemiology, and outcome of bacteremia and fungemia in adults. *Clin Infect Dis.* 1997; 24:584-602.

Wenzel RP, Nettleman MD, Jones RN, Pfaller MA. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: Implications for the 1990s and effective control measures. *Am J Med.* 1991; 91 (suppl 3B): 221-227.

Wenzel RP, Reagan DR, Bertino JS Jr, Baron EJ, Arias KA. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* outbreak: a consensus panel's definition and management guidelines. *Am J Infect Control* 1998; 26: 102-10.

Wildemauwe C, Godard C, Vanhoof R, Bossuyt EV, Hannecart-Pokorni E. Changes in major populations of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in Belgium. *J Hosp Infect.* 1996; 34: 197-203.

Wisplinghoff H, Bischoff T, Tallent SM, Wenzel RP, Edmond MB. Nosocomial bloodstream infections in US hospitals: analysis of 24179 cases from a prospective nationwide surveillance study. *Clin Infect Dis* 2004; 39:309-17.

Working Party of the British Society for Antimicrobial Chemotherapy and the Hospital Infection Society. Revised guidelines for the control of epidemic methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in hospitals. *J Hosp Infect.* 1998; 39: 253-290.

World Health Organization. WHO global strategy for containment of antimicrobial resistance. WHO/CDS/CSR/DRS/2001.2 Geneva: The Organization; 2001. [http://www.who.int/csr/resources/publications/drugresist/EGlobal\\_Strat.pdf](http://www.who.int/csr/resources/publications/drugresist/EGlobal_Strat.pdf).

Wyllie DH, Crook DW, Peto TE. Mortality after *Staphylococcus aureus* bacteraemia in two hospitals in Oxfordshire, 1997-2003: cohort study. *BMJ.* 2006;333: 281-284.

Yarwood JM, Schlievert PM. Quorum sensing in *Staphylococcus* infections. *J Clin Invest.* 2003 ; 112 :1620-5.