

Curso 2011/12
CIENCIAS Y TECNOLOGÍAS/20
I.S.B.N.: 978-84-15910-16-9

YANET PEDROSO FERNÁNDEZ

**La vigilancia activa
del *Staphylococcus aureus* meticilin resistente
en el Hospital Universitario de Canarias:
su impacto clínico y epidemiológico**

Directores

**ANTONIO SIERRA LÓPEZ
MARÍA LECUONA FERNÁNDEZ
M.^a ISABEL MONTESINOS HERNÁNDEZ**



SOPORTES AUDIOVISUALES E INFORMÁTICOS
Serie Tesis Doctorales

A mis padres, porque tuve la fortuna
de que fueran precisamente ellos.

A Jose, por su generosidad, apoyo y ánimo constante.

A mi familia que aunque lejos siguen confiando en mí.

A mis amigos con los que he pasado muy buenos momentos
y a los que les debo los mejores de estos últimos años.

Agradecimientos

Son muchas las personas que de una forma u otra han contribuido en la elaboración de este trabajo, y por eso a todas ellas quiero darle las gracias.

A Don Antonio Sierra. La deuda con él es para siempre.

No tendría palabras para expresar mis agradecimientos por su dedicación, perseverancia, abnegación y apoyo incondicional ya que es él, el mero responsable de este trabajo.

A la Dra. Lecuona por su valiosa ayuda y siempre sabio consejo en la consecución de este trabajo, por su apoyo, no solamente en el desarrollo de esta tesis, sino también en mi formación en general.

A la Dra. Montesinos por su apoyo, consejos y sobre todo por su amistad incondicional que sin duda ha sido muy valiosa para mí.

A mis compañeros del Servicio de Microbiología y Medicina Preventiva, por tantas horas de trabajo compartidas y su apoyo en la realización de este trabajo.

A las profesoras del Departamento de Medicina Preventiva de la Universidad de La Laguna por su interés en mi trabajo y sus ánimos constantes.

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

Índice

Abreviaturas	14
I. Justificación y objetivos	17
II. Revisión y antecedentes	20
1. Género <i>Staphylococcus</i>	21
1.1. <i>Staphylococcus aureus</i>	21
1.2. Mecanismos de resistencia antimicrobiana del <i>Staphylococcus aureus</i>	23
1.2.1. Mecanismos de resistencia a beta-lactámicos	23
1.2.2. Mecanismos de resistencia a glucopéptidos	23
1.2.3. Mecanismos de resistencia a macrólidos, lincosamidas y estreptograminas ..	24
1.2.4. Mecanismos de resistencia a fluoroquinolonas	24
1.2.5. Mecanismos de resistencia a aminoglucósidos	24
1.2.6. Mecanismos de resistencia a oxazolidinona	24
2. <i>Staphylococcus aureus</i> resistente a la meticilina	26
2.1 Infecciones más frecuentes	28
2.1.1. Bacteriemia	28
2.1.2. Infección respiratoria	29
2.1.3. Infección de piel y tejidos blandos	29
2.1.4. Infección osteoarticular	30
2.1.5. Infección de localización quirúrgica	30
2.1.6. Infección del tracto urinario	31
3. Cadena epidemiológica del SARM	32
3.1. Reservorio	32
3.2. Mecanismo de transmisión	33
3.3. Huésped susceptible	34

4. Evolución y situación actual del SARM	36
5. Vigilancia del SARM	43
5.1. Vigilancia epidemiológica	43
5.2. Vigilancia a partir de muestras clínicas	44
5.3. Vigilancia Pasiva	44
5.4. Vigilancia Activa	45
6. Métodos para la detención de pacientes colonizado/infectado por SARM ..	51
6.1. Medios de cultivos	51
6.2. Métodos de detección rápida	52
7. Detención de la colonización por SARM en los trabajadores sanitarios	55
8. Otras medidas para el control de <i>Staphylococcus aureus</i> <i>meticilin</i> resistente	56
8.1. Medidas administrativas	56
8.2. Control del consumo de antimicrobianos y política de antibióticos	57
8.3. Formación del personal sanitario y familiares	58
8.4. Precauciones de contacto	58
8.4.1. Medidas que se deben adoptar cuando se establecen las precauciones de contacto	59
8.4.1.1 Habitación individual	59
8.4.1.2. Equipos de protección personal para el personal sanitario	60
8.4.1.3. Uso de material no crítico	61
8.5. Medidas ambientales	61
8.6. Descolonización del paciente	62
8.6.1. Descolonización nasal	63
8.6.2. Descolonización de la piel	64
III. Material y Métodos	65
1. Material	66
1.1. Ámbito de estudio	66
1.2. Pacientes y periodo de estudio	68

1.3. Personal participante y recursos	69
2. Métodos	70
2.1. Diseño del estudio	70
2.2. Vigilancia Activa	70
2.3. Fuentes y elaboración de datos	71
2.3.1. Obtención de los códigos para los listados de camas ocupadas por unidad de enfermería	71
2.3.2. Obtención de los días de estancia	72
2.3.3. Obtención de los datos clínicos de los pacientes	72
2.4. Toma y procesamiento de la muestra	73
2.4.1. Siembra en medio cromogénico para SARM (IDI-SARM® bioMérieux) y en caldo corazón-cerebro	73
2.4.2. PCR en tiempo real: BD GeneOhm™ SARM Assay (BD Diagnostics, San Diego, CA, USA)	74
2.4.3. Slidex® Staph Plus (bioMérieux UK, Basing-stoke, United Kingdom)	77
2.4.4. SARM-Screen (DENKA, SEIKEN, Tokyo, Japan)	78
2.4.5. Identificación y estudio de la sensibilidad antibiótica de los aislamientos de SARM	79
2.4.5.1. Preparación del inóculo para el Sistema Vitek 2	80
2.4.5.2. Sistema Automatizado Vitek 2	80
2.4.6. Comprobación de la CMI de Cefoxitina, Mupirocina, Ácido fusídico y Vancomicina se realizó mediante método de E-test (AB Biodisk, Solna, Sweden)	81
2.4.6.1. Comprobación de la sensibilidad y/o resistencia a Cefoxitina	81
2.4.6.2. Comprobación de la sensibilidad y/o resistencia a Mupirocina	81
2.4.6.3. Comprobación de la sensibilidad y/o resistencia a Ácido fusídico ...	82
2.4.6.4. Comprobación manual de la sensibilidad y/o resistencia a Vancomicina	82
2.5. Manejo de los pacientes positivos a SARM	82
2.6. Protocolo de tratamiento descolonizador y seguimiento de los pacientes con SARM en las plantas de hospitalización	85
2.7. Conducta a seguir una vez cumplido el tratamiento	86
2.8. Clasificación de las infecciones y colonizaciones por SARM	86
2.9. Cálculo de Indicadores	86

2.9.1. Indicadores por pacientes	86
2.9.2. Indicadores por infecciones	87
2.10. Análisis estadístico	87
IV. Resultados	88
1. Resultados de la Vigilancia Activa de <i>Staphylococcus aureus</i> resistente a metilina en admisión	89
2. Resultados de la Vigilancia Activa de <i>Staphylococcus aureus</i> resistente a metilina en controles semanales y mensuales	91
3. Resultados de la Vigilancia Activa de <i>Staphylococcus aureus</i> resistente a metilina en admisión, semanales y mensuales por servicios	93
4. Procesamiento de las muestras de la Vigilancia Activa	97
5. Infecciones por <i>Staphylococcus aureus</i> resistente a metilina en el periodo de estudio	99
5.1. Infecciones relacionadas con la asistencia sanitaria (IRAS)	99
5.1.1. Incidencia acumulada y Densidad de incidencia de las infecciones relacionadas con la asistencia sanitaria por SARM en periodos de estudio	100
5.1.2. Incidencia acumulada y Densidad de incidencia de las infecciones relacionadas con la asistencia sanitaria por SARM por servicios	101
5.1.3. Localización clínica de las infecciones relacionadas con la asistencia sanitaria por <i>Staphylococcus aureus</i> resistente a metilina	104
5.1.4. Distribución por Sexo y Edad de los pacientes con infecciones relacionadas con la asistencia sanitaria	105
5.2. Infecciones adquiridas en la comunidad (IAC)	105
5.2.1. Incidencia acumulada de las infecciones adquiridas en la comunidad por <i>Staphylococcus aureus</i> resistente a metilina en el periodo de estudio	105
5.2.2. Incidencia acumulada de las infecciones adquiridas en la comunidad por <i>Staphylococcus aureus</i> resistente a metilina por servicios	106
5.2.3. Localización clínica de las infecciones adquiridas en la comunidad por SARM	107
5.2.4. Distribución por Sexo y Edad de los pacientes con infecciones adquiridas en la comunidad	107
5.3. Bacteriemias por <i>Staphylococcus aureus</i> resistente a metilina	108
6. Aislamientos de <i>Staphylococcus aureus</i> resistente a metilina en muestras clínicas	112
7. Distribución por edad y sexo de pacientes colonizados e infectados por <i>Staphylococcus aureus</i> metilina resistente	113
8. Medidas de control adoptadas y evolución de los pacientes con diagnóstico de colonización y/o infección por <i>Staphylococcus aureus</i> resistente a metilina	114

9. Estudio de sensibilidad de los aislados a Mupirocina, Ácido fusídico, Vancomicina y Linezolid	115
10. Estudio clonal de las cepas aisladas	117
V. Discusión	118
1. Sobre Resultados de la Vigilancia Activa de <i>Staphylococcus aureus</i> resistente a meticilina en admisión	119
2. Sobre Resultados de la Vigilancia Activa de <i>Staphylococcus aureus</i> resistente a meticilina en controles semanales y mensuales	121
3. Sobre Resultados de la Vigilancia Activa de <i>Staphylococcus aureus</i> resistente a meticilina en admisión, semanales y mensuales por servicios	123
4. Sobre Procesamiento de las muestras de la Vigilancia Activa	124
5. Sobre Infecciones por <i>Staphylococcus aureus</i> resistente a meticilina en el periodo de estudio	125
5.1. Infecciones relacionadas con la asistencia sanitaria (IRAS)	125
5.1.1. Incidencia acumulada y Densidad de incidencia de las infecciones relacionadas con la asistencia sanitaria por SARM en periodos de estudio	126
5.1.2. Incidencia acumulada y Densidad de incidencia de las infecciones relacionadas con la asistencia sanitaria por SARM por servicios	128
5.1.3. Localización clínica de las infecciones relacionadas con la asistencia sanitaria por <i>Staphylococcus aureus</i> resistente a meticilina	129
5.1.4. Distribución por Sexo y Edad de los pacientes con infecciones relacionadas con la asistencia sanitaria	130
5.2. Infecciones adquiridas en la comunidad (IAC)	131
5.2.1. Incidencia acumulada de las infecciones adquiridas en la comunidad por <i>Staphylococcus aureus</i> resistente a meticilina en el periodo de estudio	132
5.2.2. Incidencia acumulada de las infecciones adquiridas en la comunidad por <i>Staphylococcus aureus</i> resistente a meticilina por servicios	132
5.2.3. Localización clínica de las infecciones adquiridas en la comunidad por SARM	132
5.2.4. Distribución por Sexo y Edad de los pacientes con infecciones adquiridas en la comunidad	132
5.3. Bacteriemias por <i>Staphylococcus aureus</i> resistente a meticilina	133
6. Sobre Aislamientos de <i>Staphylococcus aureus</i> resistente a meticilina en muestras clínicas	137
7. Sobre Distribución por edad y sexo de pacientes colonizados e infectados por <i>Staphylococcus aureus</i> metilicil resistente	138

8. Sobre Medidas de control adoptadas y evolución de los pacientes con diagnóstico de colonización y/o infección por <i>Staphylococcus aureus</i> resistente a meticilina	139
9. Sobre Estudio de sensibilidad de los aislados a Mupirocina, Ácido fusídico, Vancomicina y Linezolid	140
10. Sobre estudio clonal de las cepas aisladas	142
VI. Conclusiones	145
Bibliografía	149

Abreviaturas

ADN: Ácido desoxirribonucleico.

ARNr: Ácido ribonucleico ribosómico.

BH: Caldo corazón cerebro (Brain Heart).

CDC: Center for Disease Control and Prevention.

CGD: Cirugía general y digestiva.

CLSI: Criterios de la Clinical and Laboratory Standards Institute.

CMI: Concentración mínima inhibitoria.

COT: Cirugía ortopédica y traumatología.

CVA: Cultivos de Vigilancia Activa.

CVC: Catéter venoso central.

DI: Densidad de incidencia.

EARSS: European Antimicrobial Resistance Surveillance System.

EPINE: Estudio de prevalencia de las infecciones nosocomiales en España.

FDA: Food and Drug Administration.

FN: Fosas nasales.

GISA: *Staphylococcus aureus* con resistencia intermedia a glucopéptidos.

GI-SCN: *Staphylococcus coagulasa negativos* con resistencia intermedia a glucopéptidos.

GP: Gram positivos.

HICPAC: Healthcare Infection Control Practices Advisory Comité.

HLR: Resistencia de alto nivel.

HUC: Hospital Universitario de Canarias.

IA: Incidencia acumulada.

IAC: Infecciones adquiridas en la comunidad.

ILQ:	Infección de localización quirúrgica.
IRAS:	Infecciones relacionadas con la asistencia sanitaria.
ITU:	Infección del tracto urinario.
LLR:	Resistencia de bajo nivel.
MC:	Muestra clínica.
MLSB:	Macrolido–Lincosamida–Estreptogramina B.
MLST:	Multilocus sequence Typing.
MSA:	Manitol–sal agar.
MSA–CFOX:	Manitol–sal agar–cefoxitin.
NAVM:	Neumonía asociada a ventilación mecánica.
NHSN:	National Healthcare Safety Network.
NNIS:	National Nosocomial Infection Surveillance System.
ORL:	Otorrinolaringología.
PBPs:	Proteínas fijadoras de penicilina.
PCR:	Reacción en cadena de la polimerasa.
PFGE:	Electroforesis en campo pulsante.
PVL:	Panton Valentine Leucocidine.
SARM:	<i>Staphylococcus aureus</i> resistente a la meticilina.
SARM–CA:	<i>Staphylococcus aureus</i> meticilin resistente clones comunitarios.
SASM:	<i>Staphylococcus aureus</i> sensible a la meticilina.
SCC–mec:	Casete cromosómico mec.
SHEA:	Society for Healthcare Epidemiology of America.
SVA:	Sistema de Vigilancia Activa.
UCI:	Unidad de cuidados intensivos.
UCIC:	Unidad de cuidados intensivos de coronaria.
UCIN:	Unidad de cuidados intensivos neonatales.

UCIP:	Unidad de cuidados intensivos pediátricos.
UCSI:	Unidad de cuidados semi intensivos.
UHTD:	Unidad de hospitalización y tratamiento de drogodependencia.
URPA:	Unidad de reanimación post anestesia.
VA:	Vigilancia Activa.
VIH:	Virus de inmunodeficiencia humana.
VISA:	<i>Staphylococcus aureus</i> con resistencia intermedia a la Vancomicina.
VI-SCN	Staphylococcus coagulasa negativos con resistencia intermedia a la Vancomicina.
VPN:	Valor predictivo negativo.
VPP:	Valor predictivo positivo.
VRSA:	<i>Staphylococcus aureus</i> resistente a la Vancomicina.

I. Justificación y objetivos

El *Staphylococcus aureus* es, sin duda el patógeno humano más importante entre los estafilococos. Es una bacteria ubicua que se encuentra en el medio ambiente y coloniza nasofaringe, piel, vagina y ropa de muchos neonatos y la mayoría de niños y adultos.

El *Staphylococcus aureus* desarrolla resistencia a casi cualquier nuevo antibiótico y esto refleja la extraordinaria capacidad de este microorganismo para adaptarse y sobrevivir en una gran diversidad de entornos. Con una relevante importancia encontramos al *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina (SARM).

El *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina se ha incrementado progresivamente y ahora constituye más del 50% de los aislamientos de *S. aureus* en infecciones relacionadas con la asistencia sanitaria. El National Nosocomial Infection Surveillance System (NNIS) ha descrito periódicamente la prevalencia hospitalaria de los SARM y ésta ha aumentado de un 2% en 1974 a 22% en 1995, alcanzando el 63% en el año 2003 [1]. Sin embargo son alentadores los resultados publicados donde se muestra el declive de las infecciones invasivas por SARM que se han reducido un 28% entre 2005 y 2008 [2].

La colonización asintomática por SARM a menudo precede a la infección clínica. Los pacientes colonizados por SARM suelen ser identificados solo como consecuencia de la realización de cultivos procedentes de muestra clínica (es decir un cultivo obtenido por sospecha clínica de infección). Sin embargo, el número de pacientes asintomáticos hospitalizados colonizados por SARM excede al número de pacientes identificados por cultivo de muestras clínicas.

Los pacientes colonizados por SARM constituyen una fuente sustancial para la transmisión de dicho microorganismo en el hospital.

El hecho de que el SARM puede ser, además, resistente a prácticamente la totalidad de los antibióticos, ha elevado el nivel de riesgo sanitario, no solo en los hospitales sino, más recientemente también, fuera del medio hospitalario.

El control del SARM relacionado con la asistencia sanitaria constituye una prioridad para las instituciones médicas al igual que para sociedades dedicadas al control de la infección ya que se asocia a una alta mortalidad, incremento de la morbilidad, estancias hospitalarias y por ende de los costes sanitarios. Las medidas de control de la infección/colonización por SARM incluyen un sistema de Vigilancia Activa (VA)

caracterizado por el screening de pacientes colonizados, implantación de las precauciones de contacto en pacientes colonizados/infectados por SARM, protocolos de descolonización y sobre todo el énfasis en la realización de una adecuada higiene de manos, todas ellas encaminadas a reducir la prevalencia del SARM.

La Vigilancia Activa ha sido recomendada tanto en guías nacionales como internacionales para ayudar a prevenir la propagación del SARM en el ámbito hospitalario. El screening de pacientes portadores de SARM en la admisión, es considerado como una parte fundamental del sistema de VA del SARM. Es evidente que el informe rápido de los resultados del screening puede mejorar el control del SARM proporcionando un claro plan de acción, que en los casos positivos podemos comenzar a ejecutar teniendo en cuenta que la implantación de dichas estrategias de control requiere de la colaboración de un equipo interdisciplinario.

El objetivo de nuestro trabajo es realizar una valoración sobre la instauración de un sistema de Vigilancia Activa aplicada al control de la infección relacionada con la asistencia sanitaria por *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina en el Hospital Universitario de Canarias (HUC).

Más detalladamente los objetivos son:

- Búsqueda activa de pacientes portadores nasales de SARM mediante el sistema de Vigilancia Activa en su admisión y durante su estancia hospitalaria utilizando tanto medios de cultivo cromogénico como PCR en tiempo real.
- Evaluar el impacto del sistema de Vigilancia Activa en la incidencia de las infecciones por SARM en el HUC.
- Conocer la evolución epidemiológica de las infecciones y colonizaciones por SARM, en relación a variables tanto clínicas como demográficas.

II. Revisión y Antecedentes

1. Género *Staphylococcus*

Los miembros del género *Staphylococcus* son cocos gram positivos aislados o formando parejas, tétradas, cadenas cortas y grupos a modo de racimos irregulares. Los estafilococos son bacterias inmóviles, catalasa positivos, no formadores de esporas que generalmente no poseen cápsula y salvo raras excepciones son anaerobios facultativos.

El género *Staphylococcus* está compuesto por 32 especies, de las cuales 16 se pueden aislar en el ser humano. Son bacterias ubicuas, que se encuentran en la piel y mucosas de casi todos los animales, incluyendo mamíferos y aves. Solo unos pocos son patógenos en ausencia de circunstancias predisponentes por parte del huésped.

Dentro del género *Staphylococcus* podemos contar con algunos *Staphylococcus* patógenos que poseen características únicas si se comparan con sus congéneres menos virulentos. Entre estas características se incluyen la producción de la enzima coagulasa y el factor de afinidad por el fibrinógeno que tienen valor diagnóstico en el laboratorio puesto que ayudan a discriminar entre los estafilococos coagulasa positivos (ej. *S. aureus*) y los estafilococos coagulasa negativos [3], [4].

1.1. *Staphylococcus aureus*.

Staphylococcus aureus puede producir una amplia variedad de enfermedades, desde infecciones cutáneas relativamente benignas, como foliculitis y forunculosis, hasta enfermedades profundamente arraigadas y con un gran riesgo para el paciente como celulitis, abscesos profundos, osteomielitis, neumonía, sepsis y endocarditis [5].

Además de producir muchos tipos de infecciones en las que el microorganismo está físicamente presente en el lugar de la infección, también el *Staphylococcus aureus* es capaz de producir enfermedades a distancia, mediadas por la secreción de toxinas [6]. La disección genética y molecular de *Staphylococcus aureus* ha revelado un gran número de adhesinas de superficies que intervienen en la adherencia y colonización de los tejidos dianas así como enzimas y toxinas secretadas responsables de la invasión y de la producción de enfermedades a distancia.

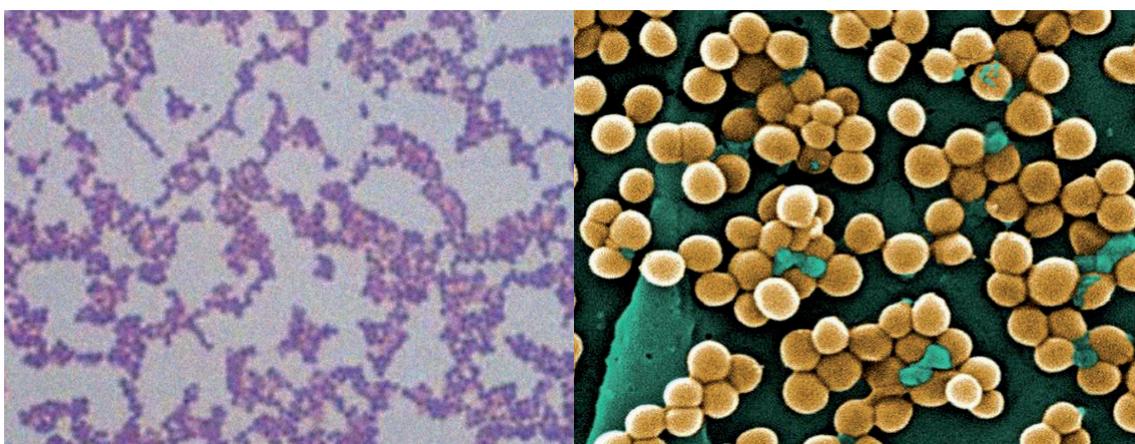
En el ser humano, el *Staphylococcus aureus* muestra preferencia por la región anterior de las fosas nasales, en especial en los adultos. Puede existir como residente o como miembro transitorio de la flora normal. Las tasas de portadores nasales

varían entre el 10 y el 40%, tanto en la población general como en el ambiente hospitalario. El hecho de ser portador nasal eleva el riesgo de infección en ciertas poblaciones, como en el caso de pacientes con forunculosis recurrente, pacientes sometidos a procedimientos médicos, como hemodiálisis, diálisis peritoneal prolongada o cirugía [7], [8], [9]. El estado de portador nasal de *S. aureus* constituye también un medio de persistencia y diseminación de estafilococos multiresistentes, en especial *S. aureus* resistente a la meticilina (SARM) ya que las fosas nasales pueden estar colonizadas por una media de 42 meses [10].

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 [11], [12], [13], [14].

S. aureus ha constituido siempre un obstáculo para la terapia antimicrobiana, y ha superado todos los agentes terapéuticos que se han desarrollado en los últimos 50 años.

Figura 1: Morfología del *Staphylococcus aureus*.



1.2. Mecanismos de resistencia antimicrobiana del *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 Macrólido-Lincosamida-Estreptogramina B (MLS_B), aminoglucósidos, tetraciclinas, ácido fusídico, oxazolidinona, el inhibidor de la ARN-polimerasa rifampicina, las quinolonas bloqueantes de la ADN-girasa y el anti metabolito trimetoprima-sulfametoxazol.

1.2.1. Mecanismos de resistencia a beta-lactámicos.

La penicilina y otros beta-lactámicos inhiben la transpeptidación, desestabilizando la pared celular y como consecuencia producen la muerte y lisis bacteriana.

A continuación se presentan los distintos mecanismos de resistencia de *Staphylococcus aureus* a los beta-lactámicos:

- Producción de beta-lactamasas.
- Alteración de las proteínas fijadoras de penicilina (PBPs) mediante la adquisición del gen *mecA*.
- Tolerancia a los beta-lactámicos.

1.2.2. Mecanismos de resistencia a glucopeptidos.

La multiresistencia e incremento del SARM ha provocado un aumento del consumo de glucopeptidos, lo que ha derivado en la aparición de cepas con sensibilidad disminuida a la Vancomicina, la primera de ellas en Japón y posteriormente en Estados Unidos, Europa y España.

Se han comunicado dos tipos de resistencia a los glucopeptidos en *Staphylococcus* aislados en la clínica:

- Resistencia de bajo nivel: (CMI de Vancomicina 4 a 8 mg/L). Este tipo de resistencia afecta tanto al *Staphylococcus aureus* como a los *Staphylococcus* coagulasa negativos.
 - Sensibilidad disminuida a los glucopeptidos.
 - Resistencia heterogénea.
 - Engrosamiento de la pared.
 - Subpoblaciones de lento crecimiento.
 - VISA, GISA, VI-SCN, GI-SCN.
- Resistencia de alto nivel: (CMI de Vancomicina > 16 mg/L). Este tipo de resistencia afecta al *Staphylococcus aureus*.
 - Producción de gen *vanA* (ligasa Van A, D-alanil-D-lactato con baja afinidad por glucopeptidos).
 - Fenotipo *vanA*.
 - VRSA.

El gen *vanA* es un gen que confiere resistencia de alto nivel a la Vancomicina y Teicoplanina en SARM. Apareció por primera vez en Michigan en el año 2002 y es un gen de adquisición externa a partir de *Enterococcus* que genera fenotipos muy raros que hasta el momento en España no han aparecido [15].

1.2.3. Mecanismos de resistencia a macrólidos, lincosamidas y estreptograminas.

Los macrólidos, lincosamidas y estreptograminas actúan en la subunidad 50S del ribosoma bacteriano, bloqueando la síntesis de proteínas. Los mecanismos de resistencia pueden ser: modificación de la diana bacteriana del fármaco, expulsión activa del antimicrobiano, inactivación del propio fármaco, y reducción de la concentración intracelular del fármaco.

1.2.4. Mecanismos de resistencia a 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 topoisomerasa y de la concentración que alcancen en el interior de la célula [16].

1.2.5. Mecanismos de resistencia a aminoglucósidos.

En *S. aureus* se han descrito 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.

1.2.6. Mecanismos de resistencia a oxazolidinona.

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 [17]. Esta resistencia se debe a la mutación (G2576U) en el gen que codifica la subunidad 23S del ARNr [18].

Recientemente se ha descrito la existencia de otro mecanismo de resistencia mediada por la adquisición de la ARNr (A2503) metilasa, codificada por el gen *cfr* de localización plasmídica [19].

2. *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina

En 1928 Fleming descubrió la penicilina cuyo mecanismo de acción antibacteriano se basa en la inhibición de la síntesis de la pared celular de las bacterias. Ya a finales de 1940 la penicilina se comercializaba en Estados Unidos lo que sin duda marcó el comienzo de la era antibiótica moderna.

Poco después de que la penicilina G estuviera disponible se publicó el aislamiento de una cepa de *S. aureus* resistente, aunque inicialmente su aparición fue esporádica, este tipo de resistencia, rápidamente se extendió. La aparición de estos microorganismos productores de β lactamasas que hidrolizaban el anillo β lactámico de la penicilina estimuló el análisis, producción y desarrollo de numerosas penicilinas semisintéticas como la ampicilina activa frente a determinados bacilos gram negativos, la carbenicilina, activa frente a *Pseudomonas aeruginosa* y la meticilina activa frente a *S. aureus* productor de β lactamasas que estuvieron disponibles a finales de la década de 1950. Todo ello resolvió el problema de la resistencia, aunque temporalmente ya que el mismo año de su introducción como agente terapéutico, se informó la aparición de una cepa de *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina [20]. Las primeras cepas de SARM se aislaron en Inglaterra en 1961 [21] aunque con el tiempo se han ido extendiendo progresivamente y aumentando su prevalencia por lo que constituye actualmente un problema en todo el mundo, siendo responsable de infecciones graves [22].

La resistencia de *Staphylococcus aureus* a la meticilina se debe a la presencia del gen *mecA*, integrado en el cassette cromosómico SCCmec.

El gen *mecA* sintetiza una nueva proteína fijadora de penicilina, la PBP2a, también denominada PBP2' [23], que 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 [24].

El SCCmec es un fragmento de ADN exógeno de 21–67 kb que no se encuentra en estafilococos sensibles a la meticilina, que se integra en el cromosoma de SARM en

un único lugar (*attB_{sc}*) situado cerca del origen de la replicación del *S. aureus*. El *attB_{sc}* se encuentra en un marco de lectura abierta (*orf*), de función desconocida, designado *orfX*, que está bien conservado entre las cepas clínicas de *S. aureus* [25].

Hasta el momento se han descrito 11 tipos de SCCmec I, II, III, IV (IVa, IVb, IVc, IVd), V, VI, VII, VIII, IX, X, XI. Se clasifican en largos o cortos dependiendo de su tamaño. Los SCCmec I, II, III, IV son más grandes y esto trae consigo una disminución de la movilidad. Los SCCmec I, II, III, se han asociado desde hace muchos años a cepas hospitalarias [26] y de ellos el más frecuente es el SCCmec II.

El SCCmec IV es muy frecuente y está relacionado con clones comunitarios. En un estudio de distribución de SCCmec realizado en España en el año 2006, el SCCmec IV representó el 87% de los SCCmec que se observaron en los SARM comunitarios, sin origen en el medio hospitalario, asociándose a otros elementos patógenos de la bacteria como la leucocidina de Panton–Valentine (PVL). Recientemente, en otro estudio de epidemiología molecular realizado en 26 países de Europa, se pudo corroborar el dominio en España del cassette cromosómico SCCmec IV, encontrándose también en el sur de Francia [17], [27].

El cassette cromosómico SCCmec V fue descrito posteriormente [28] y se asocia a clones presentes en los cerdos.

Recientemente, han aparecido en la literatura el cassette SCCmec VII [29], [30], [31] y el SCCmec tipo VIII presente en una cepa epidémica de Canadá [32], así como los SCCmec IX, X y el XI descrito recientemente en Irlanda [33].

A lo largo de las últimas décadas se han reseñado múltiples marcadores moleculares con el fin de comprender mejor la epidemiología y la evolución del SARM. Estos marcadores permiten una rápida identificación y tipificación de las cepas de SARM y son claves en los programas dirigidos al control de la infección por dicho microorganismo, tanto en la atención sanitaria como en la comunidad. Entre ellos está el MLST (Multilocus sequence typing), *spa* typing, la electroforesis en gel de campo pulsante (PFGE) y la tipificación del cassette SCCmec [34], [35].

Actualmente para la tipificación del cassette SCCmec se utiliza una reacción en cadena de la polimerasa (PCR) Multiplex y se basa en la combinación del complejo mec clase con el alotipo *ccr*. El ensayo consiste en identificar los tipos SCCmec. Esta técnica es rápida, sensible así como rentable [36], [37].

2.1 Infecciones más frecuentes.

2.1.1. Bacteriemia.

La mayoría de los casos de bacteriemia por SARM se producen en pacientes hospitalizados y su aparición suele asociarse al uso de dispositivos intravasculares, aunque también a infecciones del tracto respiratorio y a infecciones de piel y tejidos blandos [38].

La mortalidad asociada a la bacteriemia por *Staphylococcus aureus* ha venido aumentando en los últimos años, siendo SARM el responsable de este aumento, en torno al 29% en los 30 días siguientes al diagnóstico de la bacteriemia [39]. La bacteriemia por SARM se relaciona con un aumento de la mortalidad con respecto a la bacteriemia por *S. aureus* sensible a la meticilina (SASM) 34% y 27% respectivamente, aunque las causas que justifiquen este aumento de la mortalidad aún no están claras [40].

También la estancia hospitalaria después de la infección, en pacientes con bacteriemia por SARM y SASM se incrementa significativamente así como el coste de la resolución de estas infecciones es mucho mayor en los pacientes con SARM que las atribuibles a bacteriemias por SASM [41].

Factores de riesgo como la diálisis, el trasplante de órganos, la infección por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH), el cáncer y la diabetes fueron los más importantes y fueron comparables para las bacteriemias por SASM y SARM. La tasa global de mortalidad fue mayor entre las personas con SARM (39%) que entre aquellos con SASM (24%, $p < 0,0001$) [42].

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 [43].

Un trabajo realizado en Canadá donde estudiaban todas la bacteriemias por *Staphylococcus aureus* en una población determinada entre los años 2000 y 2006 sugiere que la incidencia anual de bacteriemia por *S. aureus* fue de 19.7 casos por 100 000 habitantes y durante el periodo de estudio las tasas de bacteriemias por SARM aumentaron de manera espectacular.

En nuestro país el SARM fue el agente causal del 2,7% de las bacteriemias [44], la densidad de incidencia de bacteriemias en el año 2008 fue de 7.2 x 100.000 pacientes días [45], menor que en Estados Unidos e Inglaterra que fue de un 7.4 y 7.8 x 100.000 pacientes días respectivamente [46].

2.1.2 Infección respiratoria.

La neumonía dentro de las infecciones relacionadas con la asistencia sanitaria es la segunda más frecuente y *Staphylococcus aureus* se halla entre sus tres primeras etiologías. Uno de los factores de riesgo para el desarrollo de neumonía nosocomial por SARM es la ventilación mecánica. La epidemiología de la neumonía por SARM varía según los países. Las neumonías asociadas a ventilación mecánica (NAV) en las Unidades de Cuidados Intensivos (UCI) oscilan entre un 37% en Alemania, 54% en los Estados Unidos y 78% en Asia y América Latina en 2009. En Alemania en un estudio reciente la densidad de incidencia de la NAV por SARM fue de 0,28 por 1.000 días de ventilación. La incidencia alcanzó su máximo en unidades de cuidados intensivos neurológicos y neuroquirúrgicos.

La mortalidad hospitalaria cruda en los estudios realizados después de 2005 estaba entre 27% y el 59% y la mortalidad atribuible a la neumonía por SARM en el 40%. Desde 2005, los datos de Estados Unidos y de Alemania indican tendencias descendentes ya que se han tomado una serie de medidas para reducir la neumonía por SARM o para controlar su propagación que incluyen las precauciones estándares, dentro de estas la higiene de manos, la desinfección oral con Gluconato de Clorhexidina al 0,12%, la descolonización de la piel con antisépticos, la detección precoz e implementación de las precauciones de contacto en aquellos pacientes portadores de SARM [47]. En España SARM es responsable de un 2,5% de las infecciones respiratorias sobre todo en aquellos pacientes sometidos a ventilación mecánica prolongada [44], [48].

No solo la ventilación mecánica constituye un factor de riesgo, también hay otros factores predisponentes tales como enfermedad pulmonar obstructiva crónica o el uso de corticoides en los que los pacientes pueden también desarrollar neumonía precoz por SARM.

Por otro lado tenemos la neumonía adquirida en la comunidad producida por cepas de *Staphylococcus aureus* altamente virulentas que contienen la leucocidina Pantón-Valentine. Ésta es una enfermedad poco frecuente aunque informes recientes ponen de relieve que está aumentando asociándose con una mortalidad significativa, especialmente en pacientes adultos y adolescentes [49].

2.1.3 Infección de piel y tejidos blandos.

Las infecciones cutáneas suelen iniciarse a partir de una lesión en la piel (heridas traumáticas, úlceras de presión). Otros factores predisponentes son diabetes mellitus, inmunosupresión y vasculopatías entre otros.

El espectro clínico puede ser muy variable; incluye desde una infección superficial a infecciones graves como el síndrome de shock tóxico estafilocócico y la fascitis necrotizante, ambos relacionados con la presencia de diferentes toxinas.

Staphylococcus aureus resistente a la meticilina ha causado brotes epidémicos de infecciones de la piel en la comunidad. Las cepas causantes de estos brotes con frecuencia contienen la leucocidina Pantón–Valentine [50].

2.1.4. Infección osteoarticular.

Las infecciones osteoarticulares constituyen un amplio y heterogéneo campo de entidades, aunque la mortalidad asociada a estas infecciones no es elevada si lo son las secuelas y alteraciones funcionales asociadas. *Staphylococcus aureus* es uno de los protagonistas en ese tipo de infecciones. En el caso de la artritis séptica es *Staphylococcus aureus* el responsable del 37 al 56% de los casos tanto en adultos como en niños.

2.1.5. Infección de localización quirúrgica.

La infección de localización quirúrgica (ILQ) anteriormente denominada infección de herida quirúrgica es una complicación grave que aparece en los pacientes después de someterse a procedimientos quirúrgicos u ortopédicos.

Es la tercera causa de infección nosocomial constituyendo entre el 14–16% de éstas y representa el 38% de las infecciones en el paciente quirúrgico [51]. *Staphylococcus aureus* sigue siendo la causa más frecuente de ILQ aunque están aumentando los microorganismos multiresistentes y entre ellos con un papel muy importante el SARM, siendo el responsable en España del 3,7% de las ILQ, posiblemente como reflejo de la mayor gravedad o inmunodeficiencia de los enfermos quirúrgicos o del uso indiscriminado de antibióticos; la presencia de cuerpos extraños (prótesis y puntos de sutura) aumentan el riesgo de ILQ. El principal reservorio de los microorganismos que producen ILQ es la flora endógena del propio paciente; otra posible fuente es la colonización desde focos infecciosos alejados del sitio quirúrgico.

La presencia de SARM y SASM en la herida quirúrgica incrementa 12 y 3 veces respectivamente la tasa de mortalidad en los 90 días posteriores a la cirugía. También la estancia hospitalaria después de la infección y el coste de la resolución de estas infecciones es mucho mayor en los pacientes con SARM que la que se atribuye a la ILQ por SASM [52].

Por todo lo anterior debemos saber que la prevención de las ILQ es esencial y constituye un gran desafío en el sistema sanitario. Dentro de las estrategias fundamentales para evitar estas infecciones está la puesta en marcha de sistemas de vigilancia de las ILQ, la detección preoperatoria de *Staphylococcus aureus* incluyendo la detección de SARM con la finalidad de disminuir el riesgo de complicaciones postoperatorias [53], la aplicación de un “check list” quirúrgico, formación de los profesionales sanitarios, así como, el rasurado del vello y el cumplimiento de la profilaxis antibiótica peri operatoria entre otras [54].

2.1.6. Infección del tracto urinario.

La bacteriuria por *Staphylococcus aureus*, se produce a través de un número limitado de mecanismos, principalmente propagación ascendente después de la instrumentación (por ejemplo, sondaje vesical) o siembra hematógena en el tracto genitourinario. La bacteriuria se asocia fuertemente con bacteriemia en pacientes infectados con *S. aureus*, por lo que se dice que la bacteriemia es un importante precursor para la bacteriuria. Las tasas de mortalidad hospitalaria son mayores en pacientes con bacteriemia por *S. aureus* con bacteriuria si se comparan con los pacientes sin bacteriuria (39% vs 17%, respectivamente) [55].

El urocultivo positivo y ser portador de sonda vesical permanente fueron considerados como predictores significativos de mortalidad.

En los hospitales españoles SARM ha sido responsable del 1% de las infecciones del tracto urinario [44].

3. Cadena epidemiológica del SARM

La cadena epidemiológica de SARM como la de cualquier enfermedad transmisible consta de tres elementos fundamentales: un reservorio, un mecanismo de transmisión para el agente y un huésped susceptible con una puerta de entrada receptiva al agente.

3.1. Reservorio.

El reservorio de SARM es esencialmente humano si bien en los últimos años se le ha ido identificando en reservorios animales especialmente cerdos y en menor grado otros animales como caballo y ganado vacuno. Inicialmente los clones que afectan a los humanos tuvieron su origen en el medio hospitalario y centros residenciales especialmente de ancianos que aún hoy siguen siendo dominantes a nivel epidemiológico. Posteriormente se identificaron clones de origen comunitario que se han difundido, no solamente en la comunidad sino a nivel de centros hospitalarios y residenciales aunque su presencia tanto a nivel de infección como de colonización es muy inferior a los de origen hospitalario y variable según territorios geográficos. En nuestro caso como veremos posteriormente su presencia es mínima.

Cuando hablamos de reservorio humano nos referimos tanto a pacientes con infecciones por SARM especialmente infecciones de piel y tejidos blandos, vías respiratorias e infecciones de localización quirúrgica como a un número muy elevado de pacientes colonizados especialmente a nivel de las fosas nasales pero también en periné, axilas y vías respiratorias altas que son conocidos como portadores.

El personal sanitario debe considerarse como potencialmente contaminante ya que puede constituir un reservorio importante aunque su papel fundamental es en la transmisión del SARM.

Dado que en la comunidad existen cada vez más portadores sanos tanto de clones de origen hospitalario como de origen comunitario se produce a ese nivel una transmisión de cepas extra hospitalarias que se introducirán posteriormente en el hospital mediante el ingreso de nuevos pacientes. Dada esa transmisión comunitaria las visitas constituyen igualmente un posible reservorio.

En el caso de los cerdos y otros animales estos actúan como reservorios con el cual entran en contacto las personas que tienen un contacto directo con ellos y por consiguiente los familiares de estos.

Alrededor del 30% de la población en algún momento ha sido portador de SARM, esto incluye al 20% de aquellos que siempre están colonizados y el 10% que son portadores transitorios. Algunas personas tienen una tendencia inherente a ser siempre portadores de SARM y a recolonizarse muy rápidamente tras intentos de erradicación del microorganismo.

Es frecuente encontrar una fracción importante de enfermos portadores de SARM que solo están colonizados. Alrededor de la mitad de los colonizados pueden permanecer desconocidos, al menos hasta que desarrollen una eventual infección secundaria, jugando un importante papel como reservorio. La relación entre el estado de colonización y posterior infección, solo se puede demostrar si las cepas de SARM en ambos estados presentan igual genotipo [56].

3.2. Mecanismo de transmisión.

En la transmisión humana, el mecanismo fundamental es el de contacto directo o indirecto mediado por las manos que evidentemente se realiza fundamentalmente a través del personal sanitario que tiene una relación directa con los pacientes como son médicos, enfermeros, auxiliares de enfermería y cualquier otra persona que realice cuidados sanitarios en centros residenciales.

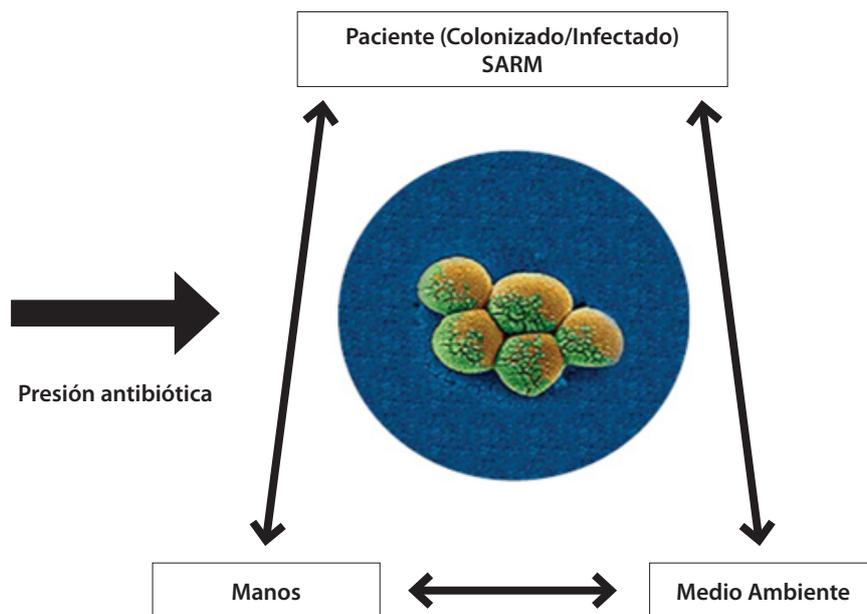
En la comunidad esta transmisión tiene lugar tanto en el ámbito familiar como en cualquier otro en el que se produzcan contactos repetidos.

Cuando se trata de reservorios animales la transmisión se realiza por el contacto directo del personal que trabaja tanto en centros de producción como en los de sacrificio.

El entorno de los pacientes constituye un medio habitualmente contaminado por *Staphylococcus aureus* y concretamente por SARM, dada la capacidad de supervivencia ambiental que tienen los *Staphylococcus* dentro de un amplio rango de temperatura y humedad. Esta contaminación es especialmente importante en la proximidad del enfermo, en el conjunto de material que se utiliza para el cuidado del mismo, como puede ser la ropa de cama, estetoscopio, otoscopios, ordenadores, mesilla auxiliar, teléfono, esfigmomanómetro, y buscapersonas, también se contaminan como las manos, y puede servir como un vector potencial de transmisión, ya que directa o indirectamente se puede producir la colonización de pacientes y personal [57]. El grado de contaminación del material inerte, del suelo y del mobiliario disminuye a medida que se aleja del paciente [56].

El mecanismo de transmisión puede romperse en cualquier momento y aquí juega un papel fundamental la limpieza y desinfección de material y superficies así como la higiene de manos, las precauciones estándares no solo para control de la diseminación del SARM sino también de otros muchos patógenos del medio hospitalario. La propagación de esta bacteria que podría considerarse como un comensal para el hombre podría perpetuarse por una transmisión dinámica entre el hombre y el medio ambiente.

Figura 2: Ciclo de transmisión del SARM.



3.3. Huésped susceptible.

Cualquier persona sana o enferma puede colonizarse por SARM. Especialmente susceptibles de ser colonizados por SARM son aquellos pacientes con estancias prolongadas o admisiones reiteradas en el hospital. Otros factores del huésped tales como edades extremas y enfermedad subyacentes pueden incrementar la sensibilidad a la infección y puede variar con la medicación que altera la flora normal (antibióticos, corticoides, antineoplásicos, inmunosupresores entre otros). 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 [58].

Una vez que el paciente se coloniza por SARM se convierte en un riesgo elevado para la transmisión a otros pacientes y para el mismo ya que desde su estado de portador se puede producir una infección en cualquier localización. Se calcula que de un 10–30% de los pacientes colonizados desarrollan una infección que evidentemente va a tener un grave impacto en su evolución e incluso puede ser la causa de su muerte.

En la comunidad se producen también, a partir de las colonizaciones, infecciones como lo demuestra el incremento cada vez mayor de lo que denominamos infecciones adquiridas en la comunidad por SARM.

Con independencia de la discusión del papel de posibles factores de virulencia como la toxina de Pantón Valentine Leucocidina, el incremento de la mortalidad comparado con las mismas infecciones por *Staphylococcus aureus* sensible a la meticilina estaría en relación con el fracaso terapéutico debido al tiempo necesario que debe transcurrir para el diagnóstico microbiológico de un SARM lo que ha puesto en marcha mecanismos de diagnóstico rápido, evidentemente moleculares.

La leucocidina de Pantón Valentine Leucocidina está aparentemente regulada por el elemento genético *agrA*. A diferencia de otras hemolisinas 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 solo en el 2% de los aislados de *S. aureus*. Las cepas de *S. aureus* productoras de PVL parecen estar relacionadas con la forunculosis, neumonía hemorrágica grave o ambas en adultos jóvenes y niños, así como con un pequeño grupo de infecciones cutáneas relacionadas con SARM adquiridas en la comunidad. Por el contrario los aislados de *S. aureus* productores de PVL raramente son responsables de otras infecciones, como osteomielitis, septicemias y endocarditis [59], [60]. La presencia PVL en SARM se ha asociado con la severidad y mortalidad [61]. La razón por la que afecta a pacientes jóvenes no está clara. Podría relacionarse con un ambiente permisivo asociado a la edad o con una ventana inmunológica permisiva.

4. Evolución y situación actual del SARM

Desde su primera aparición, las cepas de SARM se han extendido considerablemente. El aumento en las infecciones por este microorganismo probablemente refleja el impacto del incremento de las intervenciones médicas, colocación de dispositivos, edad y co-morbilidad de los pacientes así como un uso indiscriminado de antibióticos. Es un microorganismo con difusión mundial que ha aumentado su prevalencia considerablemente [62], [63].

Staphylococcus aureus resistente a meticilina es uno de los patógenos nosocomiales de mayor importancia. Se trata de un microorganismo virulento, capaz por sí solo de aumentar la incidencia global de infecciones estafilocócicas.

Como hemos comentado con anterioridad, inicialmente se relacionaba solo con la atención sanitaria y el ambiente hospitalario pero con el paso de los años se encuentra ampliamente diseminado en la comunidad lo que se une a la aparición de clones comunitarios (SARM-CA). La emergencia de este microorganismo en pacientes sin contacto con la atención sanitaria o sin factores de riesgo es de actual preocupación [22], [60], [64]. Al principio se creyó que habían surgido a partir de clones hospitalarios que habían escapado de su medio original y penetrado en la comunidad. Sin embargo la epidemiología clínica y molecular indica que nos enfrentamos a dos evoluciones diferentes. Por un lado los microorganismos hospitalarios, multiresistentes y clonales, que se asocian con factores de riesgo como hospitalización y cirugía que pasan a la comunidad, como por ejemplo los pacientes en residencia de ancianos, portadores de dispositivos invasivos. Por otro lado los SARM-CA, son pauresistentes y más policlonales, además de producir enfermedades cutáneas y neumonía grave en personas sanas. Al final, aunque tanto los SARM hospitalarios como comunitarios albergan el SCCmec que porta el gen *mecA*, éstos son de tamaño bastante diferente y muy probablemente de origen distinto [65], [66], [67].

Por otro lado tenemos desde 1962 el primer aislamiento de SARM en animales (SARM-LA) [68], a partir de ese momento se han incrementado los casos de infección por SARM en animales domésticos como perros, gatos además de ganado, ovinos, pollos, conejos, cerdos y caballos [69], [70], [71]. Como en los humanos, SARM en animales puede colonizar la piel, mucosa de la cavidad oral y nasal, vías respiratorias, urinarias o herida en el caso de animales sometidos a procedimientos quirúrgicos. La infección por estas cepas de origen animal aparece relacionada con factores de riesgo tales como hospitalización, cirugía, enfermedades crónicas o inmunosupresión [72], [73], [74], [75], [76], [77], [78].

El complejo clonal 398 definido recientemente por estudios de epidemiología molecular está relacionado con cerdos y ganado vacuno. Dicho clon se reconoció por primera vez en los Países Bajos en 2003 [79]. Actualmente el SARM se ha identificado en cerdos en Francia, Países Bajos, Dinamarca y Singapur [80], [81], [82], [83] y la exposición a cerdos ha sido identificada como un factor de riesgo significativo para la colonización por SARM en los seres humanos [84], [85]. Se ha documentado la existencia de una transmisión entre los cerdos, sus criadores y familiares de estos [80], [86].

Un estudio de casos y controles posteriormente confirmó que las personas en contacto con cerdos y terneras fueron más propensas a tener SARM CC398 [87]. Otro estudio en los Países Bajos informó que los criadores de cerdos tenían una probabilidad de colonizarse por SARM 760 veces mayor que el resto de la población general [80]. En la actualidad es evidente que las personas que tienen contacto frecuente con cerdos y terneros vivos tienen tasas de carga bacteriana extremadamente altas (prevalencia del 25–35%) si lo comparamos con personas que no tienen contacto con este tipo de animales [88]. A finales de 2008, el 42% de todas las cepas de SARM detectadas en cerdos en los Países Bajos fueron CC398, frente al 30% a finales de 2007. En Europa, Asia y América también se ha reportado este clon de SARM [87], [89], [90].

En hospitales de las áreas de cría densa en los Países Bajos, la mayoría de los recientemente identificados como portadores de SARM presentaron el clon CC398 [85], esto significa que el SARM no solo es un patógeno humano, sino también un patógeno zoonótico.

En conclusión, CC398 SARM tiene una prevalencia muy elevada en las personas que están en contacto directo con el ganado, pero no se ha propagado en el resto de la comunidad hasta el momento ya que presenta muy baja transmisibilidad. Por lo tanto, las medidas preventivas sobre todo deben ser dirigidas a personas que trabajan con animales o viven en granjas y la vigilancia cautelosa de la evolución futura del CC398.

En un estudio realizado en un hospital veterinario de Irlanda los aislados de SARM en los caballos y el personal auxiliar tenían patrones PFGE que eran indistinguibles. Comparando los patrones de PFGE de aislamientos a partir de veterinarios con los patrones de SARM en los hospitales recuperados en humanos mostraron que el patrón más frecuente de SARM de los animales no equinos se confunde con el patrón predominante obtenidos a partir de las cepas de SARM más prevalentes en la población humana Irlandesa. Sin embargo, los patrones de los aislamientos de los caballos se diferencian de cualquier patrón previamente estudiado en cepas humanas [78].

La instauración temprana de una vigilancia adecuada y otras medidas de control de la infección se debe utilizar para tratar de limitar el impacto de SARM en la medicina veterinaria [91].

El impacto de la resistencia sobre la mortalidad del SARM es un hecho probado, aunque es difícil asegurar que el conjunto de otros factores de riesgo de mortalidad y las patologías asociadas no influyan en la misma, sin atribuirlo en la totalidad a la resistencia de dicho microorganismo. En los servicios de cuidados intensivos la mortalidad bruta en enfermos infectados puede llegar a alcanzar cifras, de entre un 30% a un 50% de casos. La morbilidad de las infecciones por SARM es superior a la de *S. aureus* sensible. La duración de la estancia atribuible a estas infecciones es mayor y puede deberse a la dificultad en su tratamiento, como se ha demostrado en varios estudios [92]. De todas formas, las consecuencias, en términos de morbilidad y costes, potencialmente evitables de estas infecciones son muy importantes.

En los hospitales y centros médicos de Estados Unidos durante las últimas décadas la prevalencia de SARM ha aumentado constantemente de un 0,8% a 1,5% en 2004 [93], [94], [95].

Últimamente se ha observado una reducción de la tasa de infecciones por SARM relacionadas con asistencia sanitaria en la población de los Estados Unidos [96] aunque en las unidades de cuidados intensivos del International Nosocomial Infection Control Consortium (INICC) se ha demostrado un continuo incremento de estas infecciones, llegando a representar el 56,8% de los aislamientos de *S. aureus* en las UCI de Estados Unidos y en las UCI de Latinoamérica, Asia, África y Europa representa un 84,1% [97].

Aproximadamente 1.7 millones de individuos adquieren la infección por SARM en Estados Unidos durante la hospitalización y de ellos aproximadamente 100.000 mueren, todo esto supone un coste de 27.083–34,000 dólares por paciente el cual es 1,5–3 veces mayor que en un paciente con infección por *Staphylococcus aureus* meticilin sensible. Consecuentemente el coste anual en servicios sanitarios asociado a la infección por SARM es de 6.5 billones de dólares [98]. Por lo tanto la prevención y control en la transmisión del SARM constituye un desafío para los profesionales del control de la infección en todo el mundo.

Como en todo el mundo, SARM también es un patógeno altamente prevalente en muchos países de Europa. La proporción de SARM varió de menos del 1% en el norte a más del 50% en los países europeos meridionales. En el norte de Europa, las tasas de SARM son inferiores al 5%, a excepción de Lituania (11%) y Letonia (13%). Francia tiene una incidencia de SARM cada vez menor desde el año 2000, no así países como Portugal y Suiza que han aumentado la proporción de SARM [99]. Como podemos ver la vigilancia pan europea de bacteriemia por *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina se muestra como un problema que afecta a todos los países europeos, aunque hay una marcada variación geográfica en la prevalencia.

Aunque la proporción de bacteriemia por SARM respecto al total de *S. aureus* está disminuyendo en muchos países, los datos del Sistema de Vigilancia de Resistencias de la Comunidad Europea para el año 2008 mostró que en más de un tercio de los países la proporción se mantuvo > 25%. La proporción de SARM respecto a *Staphylococcus aureus* está por encima del 25% en 10 de los 28 países de la unión europea, la incidencia de este microorganismo se está estabilizando o disminuyendo en algunos países como Austria, Francia, Irlanda, Letonia y Reino Unido [45].

El número de bacteriemias causadas por SARM, según lo informado por el sistema de vigilancia obligatoria en Inglaterra, se redujo en un 56% entre 2004 y 2008 así como en Francia, que se informó una disminución significativa en la incidencia de SARM en el año 2008 [45], [46].

Más recientemente, la red de vigilancia europea (EARS–Net), informa que el 23,2% de los aislamientos de *S. aureus* eran *Staphylococcus aureus* meticilin resistente. Comparando el año 2010 con el 2009, se muestra una reducción del 14% en el número de SARM reportados (304vs355) mientras que el número de SASM se mantuvo estable (948vs954) [100].

En Holanda su prevalencia en localizaciones clínicas es del 1%, encontrándose estas cifras entre las más bajas de Europa. Esta baja prevalencia está bien explicada por la política nacional que implica el estricto despistaje y aislamiento de todos aquellos pacientes considerados con riesgo de ser portadores de SARM en el momento de la admisión hospitalaria. En un estudio reciente entre 10.000 pacientes admitidos en 4 hospitales Holandeses, el 23% de estos pacientes eran portadores nasales de *Staphylococcus aureus* pero solo el 0.03% de los aislamientos eran resistentes a la meticilina [80]. En Islandia la epidemiología del SARM está cambiando continuamente. Tienen una baja incidencia de SARM secundaria también a la ejecución desde 1991 de la política "Search and Destroy", La incidencia de SARM en Islandia ha aumentado después de 1999, pero sigue siendo baja con respecto al resto del mundo y se ha mantenido estable en los últimos años. La política "Search and Destroy" fue efectiva para el control de SARM en el ámbito sanitario. Sin embargo, SARM en Islandia está cambiando en la comunidad, desafiando las directrices actuales, que se adaptan al sistema de atención de salud [101].

España no ha sido distinta al resto de Europa. Antes de 1981 no había sido aislado ningún SARM y no empezó a ser problemático hasta 1986 cuando se describió un brote epidémico de extraordinarias dimensiones en el Hospital General Gregorio Marañón de Madrid. En este momento surgieron brotes por SARM en otros hospitales de Madrid y Barcelona, así como en el resto de España, implantándose progresivamente una situación de endemia permanente y creciente.

En la actualidad este microorganismo está presente en todos los hospitales españoles. Diversos estudios de prevalencia multicéntricos han mostrado aumento en el porcentaje de resistencia a meticilina en los aislamientos de *Staphylococcus aureus* a lo largo de los años 90, llegando a alcanzar cifras superiores al 30% desde principios del siglo XXI [102]. Los últimos datos del European Antimicrobial Resistance Surveillance System (EARSS) referidos a cepas aisladas en hemocultivos en el año 2009 han mostrado cifras del 25,95% [45].

En los últimos datos del estudio EPINE se puede observar como en los hospitales españoles la prevalencia de SARM con respecto a los *S. aureus* sensibles representaron en el año 2008 y 2009 el 36,2% y 28,1% respectivamente del total de *Staphylococcus aureus* [44].

La prevalencia de infección/colonización por SARM se ha incrementado en España de un 16% en el año 1994 a un 31% en 2002, pero esta prevalencia se ha mantenido en fase de meseta con un 29% en 2006. Datos del EARSS los cuales incluyen episodios de bacteriemias muestran una estabilidad desde el año 2000, alrededor de un 27% [103].

En un estudio de las infecciones por SARM en los periodos comprendidos entre 1993 y 2003 en España, donde participaron 17 regiones se pudo ver que el 23,8% de las infecciones por *Staphylococcus* en pacientes hospitalizados eran SARM. Los pacientes infectados por SARM tenían una edad mayor que los infectados por SARM ya que la prevalencia de infección por SARM aumenta linealmente con la edad. La proporción de SARM es mayor entre pacientes ingresados en unidades de cuidados intensivos que en los que ingresan en unidades médicas, quirúrgicas, obstétricas o unidades pediátricas representando el 34%, 25%, 22%, 11% y 9% respectivamente [104].

La prevalencia de SARM varía temporal, geográficamente y por el ámbito de la atención de la salud [105], [106]. El tipo y nivel de atención también influyen en su prevalencia, por ejemplo las Unidades de Cuidados Intensivos especialmente la de los hospitales terciarios, pueden tener una mayor prevalencia de infecciones por SARM que otros servicios hospitalarios [107], [108]. En el año 2008 la prevalencia del SARM ha sido de 29,7, 28,2 y 21,1% en Unidades de cuidados intensivos, Medicina interna y Urgencias respectivamente [99].

Varios factores pueden haber contribuido a este aumento significativo en la prevalencia de SARM como por ejemplo: presión selectiva ejercida por la exposición a agentes antimicrobianos, especialmente fluoroquinolonas, fuera de la UCI y/o en la comunidad [109], [110], [111], las tasas crecientes en la comunidad de

colonización e infección por SARM, la adhesión a las prácticas inadecuadas de control de infecciones, o una combinación de todos estos factores [112].

Comparando entre la prevalencia de resistencia a antibióticos en aislamientos invasivos de *S. aureus* resistentes y sensibles podemos decir que en los aislamientos de SARM la resistencia a diferentes antibióticos es considerablemente más elevada que en los aislamientos de SASM. En un estudio nacional de resistencia de SARM realizado en el año 2006 en España 135 aislamientos mostraron resistencia a la ciprofloxacina (93,3%), tobramicina (72,6%), eritromicina (66,7%), clindamicina (39,3%) y gentamicina (20,0%). Entre las cepas resistentes a la eritromicina, el 27,4% presentó el fenotipo M. Todos los aislados fueron sensibles a los glucopéptidos [17].

En cualquier caso, la situación en los distintos hospitales es heterogénea. El aumento progresivo en la frecuencia de infecciones por SARM a la que asistimos durante los últimos años del siglo XX podría estar dando paso a una situación de meseta, situación que no es ajena al desarrollo de programas de control en nuestros hospitales y a la sustitución de determinados clones anteriormente predominantes (como el denominado clon Ibérico) por otros [113].

La situación de nuestro país sería intermedia entre la de países con elevados porcentajes de resistencia a meticilina (Estados Unidos, Reino Unido) y la de otros con porcentajes inferiores al 5% (Países Bajos, Escandinavia). Por lo que podemos pensar que existe una importante oportunidad de mejora. [102].

En el Hospital Universitario de Canarias (HUC) en el año 1997 se constataron cifras de incidencia de infección por SARM de un 32% que con la implementación de las medidas de aislamiento de contacto, descolonización nasal con Mupirocina tópica, baños diarios con jabón de povidona yodada en ese momento, en la actualidad, jabón de Clorhexidina 4% y en algunas situaciones despistaje de SARM en pacientes, se lograron reducir considerablemente (14%) en los dos años siguientes. Sin embargo, las tasas volvieron a aumentar notablemente en los años 2000 (33%), 2001 (46%), 2002 (34%), 2003 (40%), 2004 (47%), 2005 (52%) y 2006 (41%) a pesar de seguir manteniendo siempre la misma política de control de la infección.

Las principales localizaciones del SARM para infección nosocomial fueron las heridas quirúrgicas (25%) y las infecciones del tracto respiratorio inferior (24%). En las unidades de cuidados intensivos y en las especialidades quirúrgicas fueron más frecuentes los casos de SARM. Las características asociadas a los paciente en los que se aisló SARM nosocomial en nuestro hospital fueron el uso previo de antibióticos, estancias hospitalarias prolongadas, enfermedad subyacente importante, realización de procedimientos invasivos y la edad avanzada [63].

Tampoco en el HUC el SARM se ha limitado al ámbito hospitalario ya que también recientemente ha surgido como una causa importante de enfermedad en la comunidad y más recientemente, ha sido descrito colonizando animales, sobre todo el ganado, como una nueva fuente de colonización de SARM [114].

A pesar de la controversia entre los profesionales del control de la infección durante los últimos años sobre la transmisión del SARM, muchos estudios recientes demuestran que la transmisión del SARM puede ser controlada por la implementación de medidas preventivas efectivas no solo en hospitales con una baja prevalencia de SARM sino también en aquellos donde el SARM es altamente endémico [115].

Cuando los pacientes con colonización por SARM se han comparado con los pacientes con colonización por *S. aureus* meticilin-sensible se ha podido comprobar que los pacientes colonizados por SARM son los que con mayor frecuencia desarrollan infecciones sintomáticas [116], [117] y la proporción de pacientes colonizados por SARM es un indicador importante para predecir la adquisición de SARM por nuevos pacientes [118]. Además estas infecciones se asocian con mayor mortalidad y coste económico que las causadas por *S. aureus* meticilin sensible. Por todo ello, la vigilancia y el control de SARM debe ser una prioridad para todos los centros hospitalarios.

Los impactos económicos de las infecciones asociadas a cuidados sanitarios causada por el *Staphylococcus aureus* resistentes a la meticilina (SARM) son bien conocidos por los medios de comunicación, organizaciones de consumidores y autoridades sanitarias por lo que la vigilancia y notificación del SARM en hospitales de algunos países de la Unión Europea y Estados Unidos han sido establecidas por la legislación estatal. Al mismo tiempo, organizaciones nacionales responsables del control de la infección y organismos asesores de salud pública han publicado directrices para promover la aplicación de estos programas de control del SARM en los centros sanitarios recomendando diferentes directrices como: Vigilancia Activa (VA) mediante screening y aislamiento de los pacientes, la higiene de manos, concertar el traslado de los pacientes, precauciones de contacto y uso de los métodos de barrera, descolonización nasal así como limpieza y desinfección de material y de superficies.

El valor de estas estrategias está fuertemente apoyado por la experiencia en los Países Bajos y escandinavos, que han sido capaces de proteger sus instituciones de la transmisión del SARM y han conseguido disminuir las tasas de bacteriemias después de intensificar los programas nacionales de control.

Una piedra angular en el éxito de la aplicación de cualquier estrategia en la atención sanitaria consiste en integrar su objetivo en la cultura y la ética de todos los profesionales que trabajan en estas instituciones, desde la alta dirección del hospital hasta servicios auxiliares [119].

5. Vigilancia del SARM

La Vigilancia, es una parte crítica de cualquier programa de control de infecciones. Debe no ser un fin en sí mismo, sino que debe llevarse a cabo para mejorar la calidad de la atención sanitaria. Es un instrumento básico para el reconocimiento precoz de los cambios en los patrones de infección, identificar el tamaño del problema, el seguimiento de las tendencias, la comparación de tasas, la evaluación de la efectividad de las intervenciones y la identificación de áreas para una mayor investigación, lo que refuerza buenas prácticas, e influye en el personal sanitario y en la toma de decisiones.

Una vigilancia adecuada no puede ser realizada con un presupuesto limitado sino que requiere de una dotación de recursos para la recogida, cotejo, análisis e interpretación de datos. Típicamente, esto requiere de la incorporación de personal bien formado al equipo de control de infecciones.

Muchos trabajos en este ámbito han demostrado que hospitales que han implantado programas de vigilancia y control de infecciones han reducido la tasa de infección nosocomial hasta en un 20%. Estas reducciones aumentan progresivamente cuando la vigilancia ha estado en funcionamiento al menos durante un año.

La vigilancia es una intervención diseñada que están realizando diferentes países con el fin de definir mejor la eficacia y la relación coste-eficacia de los componentes individuales de estas estrategias de control de SARM. Se debe emprender de forma rutinaria como parte del programa de control de infecciones y debe constituir un elemento reconocido desde la dirección del hospital.

5.1. Vigilancia epidemiológica.

La vigilancia epidemiológica es una vigilancia sistemática, basada en la continua recogida, análisis e interpretación de datos de salud esenciales para la planificación, ejecución y evaluación de las prácticas de salud pública, estrechamente integrada a la difusión oportuna de estos datos a las personas interesadas en conocerlos. El eslabón final de la cadena de vigilancia es la aplicación de múltiples estrategias de prevención y control de la infección relacionada con la asistencia sanitaria. La mayoría de las revisiones de intervenciones para la prevención y control del SARM documentan la dificultad de establecer dichas estrategias para el control de la infección.

5.2. Vigilancia a partir de muestras clínicas.

La vigilancia y control del SARM en los hospitales se ha realizado tradicionalmente basándose en los resultados de los cultivos de muestras clínicas. La vigilancia a partir de muestras clínicas puede ser utilizada como blanco para identificar el SARM en ciertas poblaciones de pacientes o unidades de hospitalización [120], [121]. Es una forma sencilla de seguimiento y suministra información útil para detectar cambios en tendencias y transmisión además de evaluar el impacto de los programas de prevención.

Esta vigilancia no permite medir ni catalogar las infecciones como intra o extra hospitalarias en una población determinada ni detectar el importante porcentaje de pacientes portadores de SARM que solo están colonizados, los cuáles pueden constituir un reservorio para el microorganismo y una fuente de transmisión del mismo. Una vez colonizado el paciente tiene una probabilidad entre dos y tres veces mayor de desarrollar una infección por SARM [122].

5.3. Vigilancia Pasiva.

Es aquella en la que la identificación y comunicación de las infecciones relacionadas con los cuidados sanitarios es realizada por personal diferente del de control de la infección. Sería el caso en el que por ejemplo al alta del paciente se completasen datos referentes a la infección. Debido a que los criterios que se utilizan no están estandarizados (cada clínico o cada unidad utiliza unos criterios diferentes) y además de que no se dispone del tiempo necesario ni de la motivación suficiente. La validez y fiabilidad de este método es muy escasa. Solo se identifican con esta técnica el 14–35% de las infecciones relacionadas con los cuidados sanitarios.

Por otro lado, al estar los datos dispersos se retrasa la notificación de brotes, no se realiza el análisis de forma concurrente a la obtención de éstos, y cuando se dispone de resultados lo más probable es que sea tarde para controlar el brote.

Una de las ventajas es que no precisa personal extra, con lo que los costes son bajos. De hecho, este método está indicado cuando los recursos son escasos.

Alrededor del 25% de los pacientes que se colonizan con SARM durante la hospitalización desarrollan infecciones y constituyen un reservorio importante para la transmisión del SARM en la comunidad por lo que se deben poner en marcha estrategias de prevención del SARM en los hospitales. Éstas tienen como objetivo primario la prevención de la transmisión cruzada, incluyendo promoción de las

prácticas de higiene de manos, limpieza y desinfección medioambiental, realización de cultivos de Vigilancia Activa (CVA) con el fin de identificar pacientes que han sido colonizados por SARM y que constituyen un reservorio y un manejo adecuado de los pacientes colonizados/infectados por SARM [57], [123], [124], [125].

5.4. Vigilancia Activa.

La Vigilancia Activa es la vigilancia realizada por personal específicamente dedicado al control de la infección nosocomial. Este equipo utiliza criterios homogéneos, con los que la validez y fiabilidad de esta medida es mucho mayor y contribuyen a la detección de un 85–100% de las infecciones relacionadas con los cuidados sanitarios. La interacción con el personal de las plantas de hospitalización es mayor, y con ello, las posibilidades de informarles de las medidas de control de la infección y del riesgo al que se ven sometidos los pacientes con los diversos procedimientos. La posibilidad de detectar y controlar los brotes es mayor que en la vigilancia pasiva, pero también los costes, al precisar recursos humanos específicos.

Otras de las ventajas de la VA es reflejar con precisión la magnitud de la transmisión del SARM, además de ser útil para monitorizar las tendencias en la transmisión a través del tiempo, también constituye un elemento crucial para evaluar el impacto de las actividades de prevención [126].

El reservorio para la transmisión del SARM está compuesto fundamentalmente por dos grupos de pacientes, aquellos con infección clínica y otro grupo mucho más amplio compuesto por pacientes meramente colonizados. La Vigilancia Activa tiene como objetivo fundamental la detección precoz de este importante reservorio de SARM formado por aquellos pacientes con colonización asintomática.

En el curso de un programa de Vigilancia Activa se identifican los pacientes colonizados y se someten a aislamiento de contacto para minimizar las infecciones en estos pacientes y controlar la transmisión de los microorganismos multiresistentes epidemiológicamente significativos caracterizados por transmitirse en el ámbito hospitalario tanto por contacto directo como por contacto indirecto. Diversas guías elaboradas por sociedades de reconocido prestigio establecen una serie de medidas de eficacia probada para evitar la diseminación del SARM en los hospitales [58], [102], [127], [128].

El programa de Vigilancia Activa asume la identificación y seguimiento de los pacientes con SARM aislados tanto por muestra clínica positiva como por Vigilancia Activa.

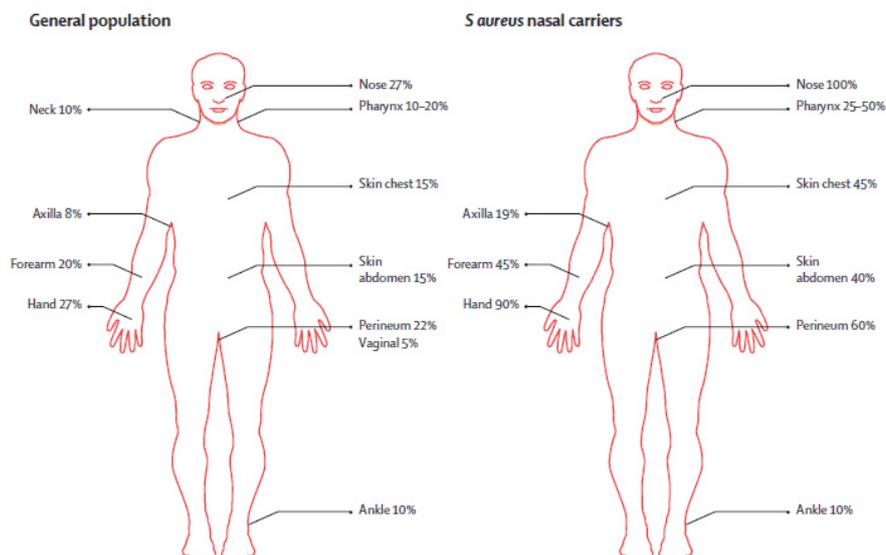
Las pruebas acumuladas sugieren que la Vigilancia Activa para identificar los portadores de SARM, la utilización de las medidas de aislamiento y la descolonización nasal reducen la tasa de infección de SARM en los países donde la prevalencia de esta enfermedad es baja (por ejemplo, los países escandinavos), por lo que la instauración de sistemas de Vigilancia Activa se ha definido como rentable [57], [103], [118], [123], [129], [130], [131], [132], [133], [134].

Son muchos los trabajos publicados recientemente sobre la eficacia de la Vigilancia Activa en el control de la infección por SARM en servicios quirúrgicos [135], [136], [137], [138] y unidades de alto riesgo [139], [140], [141], [142], [143].

Holanda y los países nórdicos fueron conscientes desde el principio de que el número de pacientes colonizados detectados mediante muestra clínicas era mínimo en relación con la realidad, mayor cuanto más alta fuera la frecuencia de infecciones relacionadas con la asistencia sanitaria. Por ello iniciaron la búsqueda activa intensa de portadores entre los pacientes utilizando inicialmente técnicas basadas en el cultivo e identificación de SARM a las que en los últimos años se han añadido técnicas de identificación rápida mediante PCR en tiempo real que permiten su detección en 2–3 horas. Por todo lo anterior Holanda se considera como uno de los países precursores de la Vigilancia Activa, alcanzando cifras de infección por SARM inferiores al 1%, como resultado de su política “Search and Destroy” [144].

Son varias las localizaciones anatómicas en las que podemos encontrar el SARM para determinar el estado de portador, como por ejemplo fosas nasales (68–88%), región perineal (53%), región inguinal (49% a 50%), ombligo (56%), axilas (31%) y orofaringe (53%) Pero la más común y conveniente para los profesionales sanitarios además la menos invasiva para los pacientes son las fosas nasales.

Figura 3. Distribución en el cuerpo humano del SARM en la población general y en portadores.



La adición de frotis faríngeo a muestras nasales ha demostrado una mayor rentabilidad para el aislamiento de SARM de un 12,5% al 22% [145], [146], [147].

Los cultivos de Vigilancia Activa se consideran una herramienta importante para el control de SARM. Dichos cultivos están indicados en todos los pacientes con riesgo de ser portadores nasales de SARM y deben ser cribados en el momento del ingreso a menos que ingresen directamente en aislamiento de contacto hasta la obtención de resultados definitivos.

Guías recientes como la Society for Healthcare Epidemiology of América (SHEA) para la prevención de la transmisión nosocomial de microorganismos multiresistentes abogan por el uso de cultivos de Vigilancia Activa para controlar su transmisión. Estas guías hacen énfasis en la importancia de integrar su uso con otras prácticas básicas para el control de la infección. De la misma manera, el Healthcare Infection Control Practices Advisory Comité (HICPAC) promueve la utilización de cultivos de Vigilancia Activa para pacientes de alto riesgo cuando otras medidas han fracasado en el control de la transmisión del microorganismo [148].

El screening de SARM en pacientes y áreas clínicas determinadas debe hacerse teniendo en cuenta las características de las mismas, el análisis del riesgo y las consecuencias de la transmisión e infección por SARM. Debe ser representativo y los resultados constituyen el eslabón para el uso de las medidas de aislamiento.

Los cultivos de vigilancia periódicos (semanales o mensuales) están indicados en el resto de pacientes que permanecen hospitalizados con riesgo de estar colonizados/infectados por SARM. A los pacientes de alto riesgo se les debe realizar el screening de forma rutinaria, sin embargo, el tiempo óptimo el intervalo para su realización aún no está bien definido.

En muchos estudios los cultivos son obtenidos en el momento de la admisión del paciente en el hospital, en las unidades de intervención o en el momento del traslado a unidades determinadas [57]. Otros hospitales eligen la obtención de cultivos periódicos para detectar la transmisión silente [130], [149], [150] y otros autores sugieren que la realización del screening de los pacientes hospitalizados en unidades de alto riesgo debe hacerse semanal o mensualmente dependiendo de la prevalencia local de SARM en la unidad o en hospital [127]. Por ejemplo son más necesarios los cultivos frecuentes en instituciones donde el 50% de los *Staphylococcus aureus* son SARM que en instituciones donde el SARM representa el 1% de los *Staphylococcus aureus* [57].

Llevar a cabo la realización de cultivos de Vigilancia Activa implica la toma de muestras tanto en paciente que presentan como en los que no presentan síntomas

o signos de infección. En el caso del SARM la toma de muestras se hace con torundas humedecidas con 2 o 3 gotas de suero fisiológico, generalmente en la región anterior de las fosas nasales y en alguna ocasión en otras localizaciones clínicas incluidas las heridas y zona perineal ya que permiten identificar más pacientes colonizados/infectados por SARM [151], [152], [153], [154], [155].

En instituciones con una alta prevalencia de SARM en las muestras obtenidas inicialmente se debe realizar un estudio amplio con el fin de identificar todos los pacientes colonizados para implementar las precauciones de contacto. Dado que la transmisión del SARM ocurre de la misma manera en todos los sistemas sanitarios estas medidas deben ser implementadas en cualquier institución sanitaria.

La decisión de llevar a cabo los cultivos de Vigilancia Activa como parte de un programa de prevención requiere de un soporte adicional y requerimientos de infraestructura necesarios para la implantación de los programas de prevención, que incluyen: número suficiente de personal para la obtención de las muestras apropiadas de forma tal que no se alteren las actividades del equipo de control y prevención de la infección, personal en el laboratorio de microbiología para procesar dichas muestras, sistema de información tecnológico a través del cual se pueda llevar a cabo una rápida notificación y comunicación de los resultados, suministros suficientes para la higiene de manos y precauciones de contacto y recursos para proporcionar educación y entrenamiento al personal sanitario, pacientes y visitantes así como un mecanismo para asegurar la adherencia a las precauciones de contacto.

Una estrategia en dicho programa incluye la revisión diaria de los resultados del laboratorio de microbiología para identificar a nuevos pacientes positivos para SARM y se debe tener una base de datos con los resultados del programa. Dicha base estará bien cumplimentada, se actualizará de forma constante y debe incluir:

- Paciente, unidad o planta de hospitalización.
- Datos demográficos del paciente (edad, sexo).
- Datos de admisión.
- Datos en el momento de la infección.
- Sitio de la infección primaria.
- Datos sobre la toma de la muestra (incluido fecha).
- Localización de la muestra.
- Lugar de adquisición del SARM (hospital y comunidad) y si forma parte o no de un brote.
- Susceptibilidad antibiótica [127].

Muchas de las evidencias originales que soportan el uso de cultivos de Vigilancia Activa, como medida eficaz para prevenir las infecciones causadas por microorganismos multiresistentes, surgieron de experiencias durante brotes hospitalarios. Cuando se usaban durante brotes, estos cultivos han demostrado de forma convincente la interrupción de la transmisión de dichos microorganismos [148].

La Vigilancia Activa del SARM debe constituir un compromiso sistemático y debe existir un intercambio continuo de información con el personal sanitario para informar sobre el comportamiento de dicho microorganismo. Los principios generales para el control de la infección deben ser adaptados al paciente con SARM.

La población exacta para la realización de CVA no está muy definida, depende de cada contexto y deben definirse teniendo en cuenta determinantes locales de incidencia, prevalencia y otras consideraciones epidemiológicas [156].

Algunos investigadores eligen poblaciones de pacientes consideradas como de alto riesgo de colonización basadas en factores como:

- Localización
- Historia de exposición antibióticos
- Presencia de enfermedades concomitantes
- Estancias hospitalarias prolongadas
- Contacto con otros pacientes colonizados por SARM
- Pacientes provenientes de hospitales o centros con alta prevalencia de SARM que circulan por varios hospitales [131], [157].
- Pacientes conocidos que han sido colonizados o infectados por SARM
- Pacientes con readmisiones frecuentes en instituciones sanitarias
- Pacientes institucionalizados en sitios con alta prevalencia de SARM

Otros grupos de riesgo pueden ser definidos según la experiencia de cada centro basado en el screening o la epidemiología como por ejemplo, adictos a droga por vía parenteral, pacientes infectados con el virus de la inmunodeficiencia humana y miembros de equipos profesionales de deporte de contacto.

Las unidades con más riesgo de sufrir infecciones serias por SARM o con una alta incidencia de infección por SARM entre pacientes colonizados son las unidades de cuidados intensivos, cuidados intensivos neonatales, quemados, trasplantes, cirugía cardiotorácica, ortopedia y traumatología, así como cirugía vascular y renal.

Sobre el coste–efectividad de los cultivos de vigilancia podemos decir que Weber et al demostraron que los cultivos de vigilancia semanales y el aislamiento en niños colonizados/infectados por SARM impidieron una epidemia de infección por SARM en una UCI neonatal y el coste fue 19–27 veces menos que el coste atribuible a bacteriemias en comparación con un hospital en el que no se realizaba Vigilancia Activa y la rentabilidad de los mismo ha sido probada y corroborada excepto en situaciones de brotes [158].

En una evaluación del coste y beneficio del programa de Vigilancia Activa en situaciones de endemia de SARM en la UCI de un hospital Francés, asumiendo un alto riesgo de infección de alrededor del 25% entre los pacientes colonizados, el autor encontró un coste–efectividad adecuado cuando en el momento de la admisión se llegaron a alcanzar tasas de portadores de SARM de 1–7% incluso si solo se pudiese prevenir una pequeña proporción de la infección por SARM [162].

6. Métodos para la detención de pacientes colonizado/infectado por SARM

6.1. Medios de cultivos.

Usando los métodos de cultivos convencionales para Vigilancia Activa el resultado tardaría 2–3 días. Por lo que las precauciones para el control de la infección también se verán aplazadas hasta que los resultados estén disponibles. Si las precauciones de contacto son instauradas de forma empírica hasta el resultado de los cultivos estas precauciones serán innecesariamente implementadas para muchos pacientes. Por esta razón se han buscado alternativas para disminuir el tiempo de obtención de los resultados definitivos de los cultivos.

Son muchos los métodos habilitados para la detección del SARM, basados en el cultivo que ofrecen un alto grado de sensibilidad y especificidad [159], incluyendo desde los medios selectivos hasta los más recientes como los métodos cromogénicos. Muchos estudios reportan un aumento de las tasas de aislamiento cuando se aumentan los tiempos de incubación en caldo de enriquecimiento.

Una amplia variedad de técnicas se utilizan actualmente para detectar e identificar muestras clínicas positivas para SARM. Ejemplo de esto son los medios de cultivo manitol–sal agar (MSA), oxacillin (MSA–OXA) (Oxoid, Ottawa, Canadá) y MSA–cefexitin (MSA–CFOX) (Oxoid, Ottawa, Canadá) con sensibilidad y especificidad de 80,2%–79,0% y 99,1%–84,8% respectivamente, aunque una desventaja importante del medio es que se requiere 48 horas de incubación de la muestra para la obtención de los resultados.

Todos estos problemas se reducen con el empleo de medios cromogénicos que disminuyen considerablemente el tiempo entre la toma de la muestra y la obtención de los resultados que casi nunca suelen sobrepasar las 24 horas. Entre ellos contamos con SARMSelect (SARMS) (Marnes la Coquette, France) con una especificidad y sensibilidad de 97.3% y 99.8% respectivamente así como un valor predictivo positivo (VPP) y valor predictivo negativo (VPN) de 97.3% y 99.9% respectivamente Comercialmente también podemos encontrar el CHROMagar SARM (CSARM) (Becton Dickinson and Company, Sparks, MD) que ha demostrado una alta sensibilidad y especificidad para la identificación del SARM y facilita la detección de las colonias de SARM en el cultivo de screening tras 16 horas de incubación [160].

El ChromID SARM (bioMérieux, La Balmes Les Grottes, France) es un nuevo medio cromogénico utilizado en nuestro laboratorio en el curso de un sistema de Vigilancia Activa para la identificación del SARM en muestras humanas (frotis nasales). El ChromID SARM se utiliza para el screening rápido y fiable de SARM que permite su identificación rápida y definitiva. En el medio ChromID SARM las colonias distintivas de crecimiento de SARM son de color verde malaquita debido a la producción de alfa-glucosidasa. El no crecimiento o el crecimiento de colonias de un color distinto al verde es considerado como negativo para SARM. La mezcla selectiva del medio permite inhibir las cepas de *Staphylococcus aureus* sensibles a la meticilina y otras bacterias que no pertenecen al género *Staphylococcus* y levaduras. El resultado lo podremos tener a las 24–48 horas de incubación. La sensibilidad de ChromID SARM es de un 83–94% y la especificidad de un 90–96% [161].

6.2. Métodos de detección rápida.

La Reacción en Cadena de la Polimerasa (PCR) en tiempo real es otro de los métodos para la detección rápida de SARM directamente del frotis nasal y proporciona resultados precisos en un tiempo inferior a una hora para la identificación de pacientes portadores de este microorganismo permitiendo la rápida implementación de las precauciones de contacto las cuales limitan la transmisión del SARM.

Los métodos de detección rápida disminuyen la incidencia de SARM siempre con la ayuda del resto de las medidas adicionales para el control de dicho microorganismo ya que el riesgo de transmisión sin precauciones universales es influenciado por la adherencia a estas precauciones. Hay autores que concluyen que el impacto de la detección rápida sobre la efectividad de los cultivos de Vigilancia Activa no está completamente determinado.

Importancia de los métodos rápidos de detección.

Beneficios: Disminuye la incidencia de SARM siempre con ayuda de las medidas adicionales.

El riesgo de transmisión sin precauciones universales es influenciado por la adherencia a las precauciones estándares.

El impacto de la detección rápida sobre la efectividad de los cultivos de Vigilancia Activa no está completamente determinado.

En comparación con los métodos cultivos convencionales, el test rápido puede:

- Disminuir los aislamientos innecesarios en sitios de baja endemia.
- Reducción más rápida en endemias altas [162].
- Es usado en situaciones de endemia de SARM en las UCI por lo que supone una reducción de la adquisición de dicho microorganismo en la UCI médicas no así en las quirúrgicas.
- En cuanto al personal sanitario es de gran importancia en situaciones de brotes y mucho más cuando el personal sanitario ha sido implicado epidemiológicamente en la transmisión del microorganismo [163].

Durante los últimos años se han desarrollado una gran variedad de técnicas moleculares para la detección de portadores de SARM de forma más rápida tales como la PCR en tiempo real. Muchas de estas técnicas están basadas en la detección específica del *Staphylococcus aureus* y/o el gen *mecA* el cual codifica la resistencia a la meticilina [164]. Sin embargo, estos métodos moleculares no son adecuados para la detección de SARM directamente de las muestras nasales, debido a que estas muestras a menudo coexisten cepas de *S. aureus* y de estafilococos coagulasa negativos resistentes a meticilina, y ambos pueden contener el gen *mecA*. Son, por tanto, técnicas que se utilizan para la confirmación de la presencia del gen *mecA* en aislamientos de *S. aureus* ya determinados por cultivo y técnicas fenotípicas.

Para solventar este problema, a medida que se ha ido desvelando la secuencia de ADN de las bacterias, y en este caso en concreto la de SARM, se han ido desarrollando PCR en tiempo real que en el mismo experimento son capaces de discriminar entre *S. aureus* y estafilococos coagulasa negativos y de detectar la presencia del gen *mecA* [115]. Es el caso de la PCR en tiempo real GeneOhm de Becton Dickinson) desarrollada para mejorar los tiempos de detección de colonización por SARM. Este test está basado en la detección de la secuencia de la extremidad derecha del cassette cromosómico SCCmec (detectando la resistencia a la meticilina) y la secuencia *orfX* (específica del *S. aureus*) permitiendo una discriminación entre el SARM y los estafilococos coagulasa negativos resistentes a la meticilina. Su sensibilidad, especificidad, VPP y VPN es de 81–100%, 64–99%, 77% y 99,7% respectivamente [161], [165], [166].

En la actualidad este test está aprobado por la Food and Drug Administration (FDA) para la detección directa del SARM en muestras nasales pero el uso de esta técnica para investigación de SARM en otras localizaciones clínicas o en muestras agrupadas

aún no ha sido aún validado. La utilidad del GeneOhm puede incrementarse considerablemente si se demuestra su sensibilidad y especificidad para la detección de la colonización cutánea de SARM ya sea en un ensayo por separado o en un ensayo combinando con hisopos de ingle y nariz simultáneamente.

Estas técnicas permiten la detección de este patógeno en pocas horas pero 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 [167].

El coste beneficio de la técnica puede variar según la tasa de incidencia de colonización/infección por SARM, el valor predictivo de la PCR y la tasa de aceptación de las medidas de control. La técnica rápida es menos efectiva si ocurre una demora en la obtención de la muestra o en la iniciación de las medidas de aislamiento una vez que el resultado esté disponible [168]. En un estudio hecho en Dinamarca por Ornskov donde utilizaban la PCR en tiempo real para la Vigilancia Activa se obtuvo una sensibilidad y especificidad del 100 y 94% respectivamente con un VPP de 43% y un VPN de 100% [169].

Otros datos que sustentan la importancia de estos métodos de detección rápida de SARM son los obtenidos por Robicsek et al, que durante tres periodos, el primero sin realizar vigilancia, el segundo periodo realizando Vigilancia Activa solo en las UCI y el tercero llevando a cabo una vigilancia universal, lograron disminuir la densidad de incidencia de la infección por SARM de 8.9, 7.4 y 3.9 por 10.000 pacientes/días y las tasas de bacteriemias se redujeron de 1.1 al 0.2 por 10.000 pacientes/día [170]. También son de gran utilidad para comprobar si ha habido en la unidad de hospitalización una transmisión cruzada [148].

Todo lo anterior sustenta que el cribado universal de todos los pacientes hospitalizados por más de 24 horas reduce significativamente la tasa de transmisión de SARM sobre todo en pacientes de alto riesgo, o en zonas de alto riesgo [171], esto se atribuye a la pronta aplicación de las medidas de control de infecciones, también contribuye a la reducción de los días de aislamiento [172].

7. Detención 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 convertirse en reservorios del microorganismo y transmitirlo directamente a los pacientes o sus convivientes [173], [174], [175].

Es probable que el papel de los sanitarios colonizados haya sido infravalorado. La detección de sanitarios colonizados por SARM y su descolonización ha formado parte de algunos programas que han tenido éxito en el control de situaciones de epidemia 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 incorporarse a la actividad asistencial en un hospital de estos países.

La mayoría de las guías recomiendan realizar cultivos de despistaje a sanitarios solo en situaciones de brote y cuando existan sospechas de que un sanitario está implicado en la transmisión. En España, la realización de cultivos de screening en los sanitarios es poco frecuente [176].

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.).

8. Otras medidas para el control de *Staphylococcus aureus* meticilin resistente

Los distintos tipos de intervenciones utilizadas para controlar o erradicar el SARM pueden agruparse en seis categorías. Éstas incluyen:

1. Medidas administrativas.
2. Control del consumo de antimicrobianos y política de antibióticos.
3. Formación del personal sanitario y familiares.
4. Precauciones de contacto.
5. Medidas ambientales.
6. Descolonización del paciente.

8.1. 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 [178]. 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 de 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 productos de base alcohólica 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 cantidad insuficiente de personal 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 solo el número, sino también la preparación y experiencia del personal. En determinados casos, debe considerarse reforzar el personal en algunas 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 [179], [180]. El disponer del número adecuado de enfermeras hace más probable que las prácticas para el control de la infección, incluyendo higiene de manos, precauciones estándar y precauciones basadas en la transmisión sean aplicadas correctamente y de forma constante [181].

8.2. Control del consumo de antimicrobianos y política de antibióticos.

Como ocurre con otros microorganismos multiresistentes, 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 [182], [183].

La exposición prolongada a antibióticos de amplio espectro como cefalosporinas de tercera generación y fluoroquinolonas constituyen un factor de riesgo independiente para la colonización e infección por SARM según numerosos estudios. Sin embargo, las intervenciones centradas en el consumo de antimicrobianos han mostrado un impacto que, aunque significativo, parece muy limitado [111]. 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 juicioso 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.

8.3. Formación del personal sanitario 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, acciones formativas sobre higiene de manos, precauciones estándar y de contacto y los aspectos epidemiológicos, microbiológicos y clínicos del SARM. 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 registrando todas las actividades médicas y de enfermería y elaborando un sistema experto para la interpretación de los datos.

Los programas formativos del personal sanitario se han asociado con mejoras en la adherencia a los protocolos establecidos [184]. 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 [185].

Se deben impartir charlas por parte del personal encargado del control de la infección que consten no solo de conocimientos teóricos sino también de ejemplos prácticos y se recomienda medir los conocimientos del personal antes y después de los talleres de formación [128].

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 información 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.

8.4. Precauciones de contacto.

Las precauciones de contacto tienen un papel esencial en la prevención de transmisión del SARM y se deben implementar en todos los pacientes. La colonización por SARM es frecuentemente indetectada; ya que los cultivos de vigilancia pueden no identificar personas colonizadas por la falta de sensibilidad de las técnicas diagnósticas, deficiencias del laboratorio o por una colonización intermitente [186].

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 ingresen pacientes portadores de SARM 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 multiresistentes [131], [132].

La higiene de manos es considerada uno de los pilares fundamentales del control de la infección relacionada con la asistencia sanitaria y, particularmente, de patógenos multiresistentes [57]. 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 por contener sustancias emolientes [187]. La mejora en el cumplimiento de la higiene de manos ha sido asociada con una importante disminución en la incidencia de SARM, fundamentalmente en unidades de cuidados intensivos [185].

Cuando se indican las medidas estándares y las precauciones de contacto, el personal sanitario debe realizar todos los esfuerzos para evitar efectos adversos en el pacientes tales como ansiedad, depresión, percepción de estigma, estrés emocional potenciado por una escasa información sobre el proceso [188], [189], [190], para mejorar la aceptación del paciente a dichas medidas ya que hay estudios que documentan que los pacientes sometidos a medidas de aislamientos desarrollan eventos adversos prevenibles por parte del personal sanitario y los pacientes expresan gran insatisfacción con su tratamiento, mucho más que los pacientes sin precauciones de contacto [190] por lo que se deberá intentar no reducir el contacto con el paciente ni disminuir las visitas o las exploraciones por parte del personal sanitario en estos pacientes.

8.4.1. Medidas que se deben adoptar cuando se establecen las precauciones de contacto.

8.4.1.1. 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 re-

lacionados con la seguridad y satisfacción de los pacientes. 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 (cohorte) 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 cultivos de cribaje negativos con un intervalo semanal de todas las posibles localizaciones del reservorio (fosas nasales, piel, úlceras, etc.) [128].

Algunas revisiones exhaustivas y estudios recientes han concluido que no existe evidencia científica sólida sobre la utilidad del aislamiento de los pacientes con SARM, en sus diferentes modalidades, como medida aislada de control de este microorganismo [191], [192]. 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 SARM.

8.4.1.2. Equipos de protección personal para el personal sanitario.

Los equipos de protección personal (guantes, mascarilla, batas) 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 aislamiento al que va a ser sometido 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/infectado por SARM o el ambiente (superficies, objetos, etc.) que rodea al mismo.

Los guantes deben ser cambiados entre maniobras incluso en el mismo paciente y retirados antes de salir de la habitación, y no eximen de la higiene de manos.

El uso de mascarillas se recomienda solo cuando exista riesgo de salpicadura sobre la cara de secreciones o fluidos corporales del paciente.

Para entrar en la habitación de un paciente colonizado/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.

8.4.1.3. Uso de material no crítico.

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

8.5. Medidas ambientales.

El papel potencial de los reservorios ambientales en la transmisión de microorganismos multiresistentes, tales como superficies y equipos médicos utilizados en la atención del paciente han sido descritos en varios estudios. Aunque los cultivos ambientales no se recomiendan de forma rutinaria, 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 [193], [133].

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 [194]. 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/infectado por SARM y priorizar la limpieza de estas habitaciones [128].

Los métodos de limpieza incluyen 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. Todos estos métodos contribuyen a la reducción del SARM en el ambiente hospitalario [56].

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.

8.6. Descolonización del paciente.

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 [195], [92]. 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. Ya que el uso indiscriminado de esta práctica se correlaciona con el desarrollo de resistencia, por lo tanto, la descolonización de rutina no es prudente a menos que la colonización de SARM se confirme en las fosas nasales o en otro sitio [196].

Varios factores limitan la utilización 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 [197], [198], [199], [200].

Existen estudios recientes que recomiendan la descolonización rutinaria con Mupirocina en aquellos pacientes que se sometan a procedimientos quirúrgicos, con la finalidad de prevenir la infección de localización quirúrgica y la neumonía asociada a ventilación mecánica sobre todo en cirugía cardíaca y probablemente a cirugía ortopédica siempre en ausencia documentada de un resultado negativo para la colonización por SARM. El beneficio para los pacientes de cirugía general, no está claro. La descolonización es una estrategia eficaz de control de infecciones [201], [202].

8.6.1. Descolonización nasal.

La Mupirocina nasal, ha sido entre las numerosas pautas utilizadas para la descolonización la más eficaz [127]. 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, ha generado problemas de resistencia en numerosos hospitales [203], [204].
- Fracasos terapéuticos en pacientes con múltiples localizaciones cutáneas [205].
- Recaídas y recolonizaciones [206].

La descolonización debe realizarse aplicando Mupirocina al 2% con una base de parafina en la mucosa de la región anterior de las fosas nasales, tres veces al día durante cinco días. El paciente debe ser capaz de sentir la pomada detrás de la garganta después de su aplicación [127].

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 µg/ml y $\geq 1024\mu\text{g/ml}$ respectivamente [207]. La resistencia a la Mupirocina parece estar incrementándose en todo el mundo y la emergencia de cepas con resistencia a la Mupirocina ha sido asociada al uso prolongado de la misma [204], [208] y en otros estudios también se documenta una alta tasa de resistencia a Mupirocina en aislamientos de SARM en pacientes de las UCIs [209]. En Canadá se estudió la resistencia de Mupirocina en un periodo comprendido entre 1995 y 2004 en el que pudimos ver que la resistencia de alto y bajo nivel ascendiera de 1.6% al 7.0% y del 6.4% al 10.0% respectivamente [210].

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 [211], [212] o combinaciones que incluyen la rifampicina con doxiciclina [210]. Aunque una reciente revisión sugiere que no hay evidencia suficiente para utilizar antibióticos tópicos o sistémicos en la erradicación extra nasal del SARM, especialmente si se tiene en cuenta los potenciales efectos adversos de algunos antibióticos y la posibilidad de emergencia

de resistencias [213], algunas de las guías de control de SARM recomiendan la combinación de Mupirocina y antibióticos sistémicos en los pacientes portadores de SARM en diversas localizaciones [57], [211] o cuando todos los intentos de descolonización se hayan agotado [196].

8.6.2. Descolonización de la piel.

La descolonización cutánea mediante aplicación de agentes antisépticos en la higiene de los pacientes colonizados por microorganismos multiresistentes, entre ellos SARM, es recomendada de manera explícita en la mayoría de las guías y ha sido incluida como una estrategia de control en muchos estudios y es una medida relevante para diversos autores [198], [214]. 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 [215].

Si la descolonización cutánea se va a llevar a cabo, se recomienda en combinación con Mupirocina, aplicado a las fosas nasales para mejorar la probabilidad de erradicación del SARM [196].

Se debe realizar utilizando Clorhexidina 4% en gel de baño o champú, en el caso de paciente con hipersensibilidad a la Clorhexidina podemos usar povidona yodada al 7,5% o triclosan al 2% para erradicar la colonización de la piel durante periodos cortos, particularmente durante el preoperatorio ya que reducen la infección de sitio quirúrgico.

Los pacientes deben ser bañados una vez al día durante 5 días con el jabón antiséptico. La piel se debe humedecer previamente a la aplicación del jabón antiséptico, frotar energicamente y aclarar con abundante agua. Se debe hacer énfasis en la región axilar, inguinal y perineal que son las zonas en las que más frecuentemente encontramos el SARM. El lavado del cabello se realizará utilizando el mismo jabón antiséptico.

En pacientes con dermatitis, eczema u otras afecciones de la piel se seguirán protocolos individuales y se consultará al dermatólogo. El cloruro de benzalkonio al 6% y triclosan al 2% puede constituir una alternativa terapéutica pero siempre deberá ser pautado por el dermatólogo [128].

III. Material y Métodos

1. Material

Situación pre-intervención

La situación del SARM en el hospital ha sido endémica desde principios de los años 90. A finales del siglo XX se introdujeron en nuestro hospital las precauciones de contacto para aquellos pacientes portadores de SARM, que previamente no se llevaban a cabo. Los pacientes eran trasladados a habitaciones individuales siempre que fuera posible. La adherencia a esta medida era supervisada y reforzada diariamente por las enfermeras del equipo de control de la infección nosocomial. Esto logró controlar por poco tiempo las infecciones por dicho microorganismo.

En el año 2005 se introdujeron los productos de base alcohólica para la higiene de manos, se instalaron dispensadores en todas las habitaciones de pacientes, en los controles de enfermería y con la implementación de esta medida también se logró disminuir la incidencia de infecciones por SARM aunque también por poco tiempo.

En el año 2007 se inició una investigación sobre la situación epidemiológica del SARM en nuestro hospital mediante la realización de un estudio de prevalencia en diferentes plantas de hospitalización (Ginecología, Cirugía Cardíaca, Cirugía General y Digestiva, Cirugía Vasculat, Cirugía ortopédica y traumatología, Medicina Interna, Hematología, Oncología, Neumología, Cirugía Torácica, Urología, Nefrología, Cardiología, Neurología, Rehabilitación, Neurocirugía, Urgencias, y la Unidad de Cuidados Intensivos, Unidad de Cuidados Intensivos Coronarios, Unidad de Reanimación post anestésica, Unidad de Cuidados Semi Intensivos como servicios especiales.

El estudio se llevó a cabo en dos fases, una primera fase en el periodo comprendido entre el 7/05/2007 y el 14/06/2007 donde se estudiaron un total de 383 paciente, 31 de ellos colonizados en fosas nasales por SARM lo que representó una tasa del 8,1% y una segunda fase realizada del 20/11/2007 al 3/12/2007, en la que se estudiaron un total de 400 pacientes, 14 de ellos colonizados en fosas nasales por SARM lo que representó una tasa del 3,5%. Por lo que los datos antes expuestos justifican la puesta en marcha de un sistema de Vigilancia Activa para el control del SARM en nuestro hospital.

1.1. Ámbito de estudio.

El trabajo se ha llevado a cabo en el Hospital Universitario de Canarias, hospital docente, afiliado a la Facultad de Medicina de la Universidad de La Laguna que

cuenta con 666 camas y sirve como hospital terciario de referencia al área norte de la isla de Tenerife y la isla de La Palma, atendiendo un área de 425.814 habitantes.

El HUC cuenta con 24 plantas de hospitalización tanto de especialidades médicas como quirúrgicas, 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:

UCI: Unidad de Cuidados Intensivos con 24 camas.

UCIC: Unidad de Cuidados Intensivos Coronarios con 12 camas.

URPA: Unidad de reanimación post anestesia con 4 camas.

UCSI: Unidad de cuidados semi-intensivos de adultos con 4 camas.

UCIN: Unidad de cuidados intensivos neonatales con 8 camas.

UCIP: Unidad de cuidados intensivos pediátricos con 4 camas.

Tabla 1: Ubicación de las unidades de hospitalización por plantas de los distintos Servicios del HUC.

PLANTAS	SERVICIOS			
SEMISOTANO	URPA			
BAJA	UVI	UCI	Cardiología	
1ª PAR	Pediatría			
1ª IMPAR	Psiquiatría – UHTD			
2ª PAR	Cirugías de corta estancia	ORL		
2ª IMPAR	Psiquiatría			
3ª PAR	Ginecología	Oncología médica	Cirugía plástica	
3ª IMPAR	Cirugía maxilofacial	Radioterapia		
4ª PAR	Obstetricia			
4ª IMPAR	Nidos	Neonatología	UCIN	UCIP
5ª PAR	COT	Cirugía vascular	Cirugía cardiaca	
5ª IMPAR	COT			
6ª PAR	Medicina interna			
6ª IMPAR	Medicina interna	UCSI		
7ª PAR	CGD – B	Digestivo		
7ª IMPAR	CGD – A	Digestivo		
8ª PAR	Urología			
8ª IMPAR	Neumología	Cirugía torácica		
9ª PAR	Neurología	Rehabilitación		
9ª IMPAR	Neurocirugía			
10ª PAR	Oncología médica			
10ª IMPAR	Hematología			
2 CENTRAL–A	Endocrinología	Reumatología	Oftalmología	
2 CENTRAL–B	Nefrología	Hemodiálisis		

1.2. Pacientes y periodo de estudio.

En el estudio se han incluido todos los pacientes hospitalizados en el HUC desde el 15 de febrero de 2008 hasta el 31 de Agosto de 2009, exceptuando aquellos ingresados en las plantas de hospitalización de Psiquiatría, Obstetricia o Unidades Pediátricas, ya que en nuestra experiencia anterior se trataba de unidades donde las infecciones por SARM son infrecuentes (Vigilancia Activa *cuasi*-universal).

1.3. Personal participante y recursos.

Dos enfermeras para el control de las admisiones diarias, toma de muestras y registro de los pacientes en la base de datos.

Cuatro enfermeras y tres médicos del departamento de Medicina Preventiva para el seguimiento y control de los pacientes así como de las medidas tomadas hasta el alta hospitalaria del paciente o la retirada de las precauciones de contacto.

Un técnico de laboratorio de Microbiología para la siembra y realización de las técnicas moleculares.

Dos técnicos de laboratorio de Medicina Preventiva para técnicas de identificación, antibiograma y mantenimiento del cepario.

Sección de Virología y Biología Molecular del Servicio de Microbiología.

2. Métodos

2.1. Diseño del estudio.

Se trata de un estudio prospectivo de intervención “antes y después”, en el que se ha llevado a cabo la detección de portadores de SARM en las fosas nasales de los pacientes en el momento de su ingreso, procediendo al aislamiento y tratamiento de descolonización de los mismos, para valorar posteriormente el impacto de estas medidas en la densidad de incidencia de las infecciones relacionadas con la asistencia sanitaria por este microorganismo.

Antes de la instauración del sistema de Vigilancia Activa en nuestro hospital ya se empleaban medidas de control estándar para aquellos pacientes con infección por SARM diagnosticada a partir de muestras clínicas, instaurando las precauciones de contacto y control de portador a los compañeros de habitación. Para valorar el impacto de la medida implementada, se han tenido en cuenta las características del hospital, las variables demográficas de los pacientes y las estancias medias antes y después de la VA así como las cifras de cumplimiento de higiene de manos obtenidas en los estudios observacionales.

2.2. Vigilancia Activa.

Se comenzó a realizar el cribado de SARM en fosas nasales de forma secuencial entre los pacientes ingresados, comenzando por las unidades de Cuidados Intensivos (UVI, UCSI, URPA y UCI), siguiendo por las plantas con mayor riesgo de colonización/infección por SARM, según experiencia previa, cada semana, hasta completar todas las plantas (12 semanas). Simultáneamente se iba realizando tomas a los nuevos ingresos en las unidades y plantas ya cribadas. Una vez alcanzado el cribado del total de los pacientes ingresados, la rutina en la toma de muestras se estableció de la siguiente forma:

- **Nuevos ingresos** de lunes a viernes en todas las unidades de hospitalización.
- **Semanal** en los pacientes que permanecían ingresados en las unidades de cuidados intensivos.
- **Mensual** en los pacientes que aún permanecían ingresados en las plantas de hospitalización.

2.3. Fuentes y elaboración de datos.

Diariamente dos de las enfermeras de nuestro departamento obtienen la relación de los pacientes ingresados y el listado de camas ocupadas por unidad de enfermería a través del registro de ingresos hospitalarios proporcionado por el sistema administrativo informático SAP.

2.3.1. Obtención de los códigos para los listados de camas ocupadas por unidad de enfermería.

1. Abrir SAP.
2. Seleccionar **árbol de informes**.
3. Una vez dentro, seleccionar **gestión de pacientes**.
4. Dentro de éste, **listados propios**.
5. Seleccionar sobre **camas y salas**.
6. Una vez dentro, anotar el **código correspondiente a la unidad de enfermería** y clicar sobre el reloj.
7. Una vez que aparezca el listado, pinchar en **seleccionar y camas ocupadas**.
8. A continuación, seleccionar **imprimir**, y una vez aparezca la impresora (**14**), seleccionar en **continuar**.

Tabla 2: Códigos de unidades organizativas de enfermería.

SERVICIOS	CÓDIGOS
10 PAR	UE040, UE041
10 IMPAR	UE047
9 IMPAR	UE039
9 PAR	UE037, UE038
8 PAR	UE033, UE035, UE066
8 IMPAR	UE034, UE036
7 IMPAR	UE032, UE046
7 PAR	UE026, UE031
6 PAR	UE028
5 PAR	UE023
5 IMPAR	UE025
3 IMPAR	UE042, UE050B, UE068
3 PAR	UE015, UE015B
2ª CA	UE052, UE054, UE055, UE065
2ª CB	UE057
2 PAR	UE013, UE021, UE024, UE048, UE049

2.3.2. Obtención de los días de estancia.

Para la obtención de los días de estancia por mes y año se utilizaron las bases de datos proporcionadas por el departamento de Auditoría Interna del HUC.

2.3.3. Obtención de los datos clínicos de los pacientes.

Los datos clínicos de los pacientes positivos a SARM se obtuvieron de la historia clínica de los mismos. Esta información se recopiló mediante un formato estandarizado consistente en una ficha elaborada para tal fin, donde se agruparon los datos de los pacientes en las categorías siguientes:

- **Datos demográficos de paciente:** Nombre y apellidos, número de historia clínica, sexo y edad.
- **Datos administrativos:** planta de ingreso y traslados internos, fecha de ingreso, fecha de alta o exitus e ingresos previos.

- **Datos clínicos y/o quirúrgicos de interés:** En la misma ficha se realizó el seguimiento de la evolución de las muestras tomadas al paciente, así como de los tratamientos administrados para la descolonización nasal de SARM.

2.4. Toma y procesamiento de la muestra.

La muestra más adecuada para el cribado de SARM es el frotis nasal. La recogida de muestras se realiza con una torunda de algodón en tubo con medio de transporte de Amies viscosa (deltalab) sin carbón (Starplex Scientific Inc., Etobicoke, Ontario, Canadá), humedecida con dos-tres gotas de solución salina, que se introduce en la fosa nasal del paciente aproximadamente unos 2,5 cm, rotándose cinco veces. La misma operación se realiza en la otra fosa nasal utilizando siempre la misma torunda.

Al finalizar la toma de la muestra la torunda se introduce en el tubo que contiene el medio de transporte correspondiente (Amies viscosa) y se identifica con una etiqueta con los datos del paciente. Los hisopos se mantienen a temperatura ambiente hasta el inicio del procesamiento de las muestras, que es inmediato.

Una vez obtenida la muestra se registra en una base de datos y se procede a su procesamiento microbiológico.

2.4.1. Siembra en medio cromogénico para SARM (IDI-SARM® bioMérieux) y en caldo corazón-cerebro.

Medios de cultivo, reactivos y materiales.

- Placas de agar cromogénico chromID SARM, conservadas a 4°C y sin exponerlas a la luz directa.
- Medio líquido de enriquecimiento, Caldo Corazón-cerebro (BH) (Oxoid, LTD., BASKINGSTOKE, HAMPSHIRE, ENGLAND) con 7% NaCl: conservado a 4°C.
- Asas calibradas.
- Pipetas estériles de volumen variable.

Procesamiento de la muestra, lectura e interpretación.

1. Dejar atemperar las placas de chromID SARM
2. Sembrar las torundas en placas SARM con ayuda de las asas calibradas e incubar en estufa a 37°C durante 24 horas.

3. Añadir caldo BH 7% ClNa en un tubo eppendorf, se fractura el extremo distal de la torunda, se introduce en el tubo eppendorf y se incuba en estufa a 37°C durante 24 horas.
4. Realizar una primera lectura de las placas a las 24 horas.
5. En caso de negatividad, reincubar esas placas hasta las 48 horas a 37°C.
6. A las 24 horas de la inoculación del caldo se hará un pase a placas chromID SARM.
7. Realizar una segunda lectura de las placas chromID SARM a las 48 horas y una primera lectura de las placas de chromID SARM del pase del caldo BH (en caso de negatividad re incubarlas hasta las 48 horas a 37°C y si son positivas proceder igual que en el punto 10).
8. Realizar segunda lectura de las placas de chromID SARM del pase del caldo BH a las 48 horas.
9. Se interpretaran como positivas las colonias de SARM que aparecen de color verde malaquita.
10. A las colonias sospechosas de ser SAMR se les realizará aglutinación Slidex® Staph Plus y si es positiva se confirmará el aislamiento de SARM con la aglutinación de PBP2a (SARM– Screen®).

Tras confirmarse su positividad hay que comunicar el resultado al departamento de Medicina Preventiva.

2.4.2. PCR en tiempo real: BD GeneOhm™ SARM Assay (BD Diagnostics, San Diego, CA, USA).

La PCR en tiempo real se realiza a aquellas muestras procedentes de pacientes de las UCIs (UCI, UCSI, URPA, UVI), con el fin de proceder, en caso de positividad, a la instauración precoz de las precauciones de contacto y tratamiento descolonizador.

La prueba BD GeneOhm™ SARM es una prueba diagnóstica cualitativa in vitro para la detección directa de colonización nasal por *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina, la técnica permite el ensayo de 14 muestras de frotis nasales por análisis y se basa en la especificidad de la diana molecular del test IDI SARMTM. La diana molecular es el punto de unión entre el cassette SCCmec (su presencia indica resistencia a la meticilina) y el gen orfX del cromosoma del *Staphylococcus aureus*.

Las fases de la metodología son las siguientes:

1. Extracción del ADN del microorganismo.
2. PCR en tiempo real.

Medios de cultivo, reactivos y materiales.

- Agua destilada estéril.
- Sample buffer: conservar a 4°C.
- Lysis tube: conservar a 4°C.
- Diluyente de lisis: conservar a 4°C.
- PCR Master Mix: conservar a 4°C.
- ADN control: conservar a 4°C.
- Micro centrífuga para tubos eppendorf.
- SmartCycler®.
- Asas bacteriológicas.
- Bloque de enfriamiento SmartCycler®.
- Pipetas de volumen variable y puntas estériles.
- Pipetas estériles de volumen variable.
- Tubos de reacción SmartCycler®.
- Soporte de tubos eppendorf.

Procesamiento de la muestra.

1. Preparación de las muestras y extracción del ADN cromosómico del microorganismo.

Se necesitará un tubo de tampón de muestra (Sample buffer, tapa azul) y un tubo de lisis (Lysis tube, tapa amarilla) por cada torunda. Además se necesitará un tubo de tampón de muestra adicional por cada 20 pruebas.

1. Identificar el tubo de tampón de muestra e introducir en el la torunda.
2. Romper la torunda y cerrar el tubo herméticamente.
3. Agitar con vórtex 1 minuto.
4. Identificar el tubo de lisis y transferir 90 µl de cada muestra, control negativo, y control de DNA.

5. Calentar los tubos de lisis a 37°C durante 20 minutos (usando un bloque térmico).
6. Calentar a 99°C durante 5 minutos (usando un bloque térmico)
7. Mantener el tubo de lisis con su contenido en refrigeración (2–8°C) durante 10 minutos mínimo.
8. En los tubos de tampón de muestra desechar con cuidado el contenido y añadir caldo 1ml BH 7% NaCl e incubar en estufa a 37°C 24 horas.

2. PCR en tiempo real.

Se necesitará un tubo de Master Mix por cada 8 reacciones y un tubo de reacción Smart cycler® por cada muestra, más 2 tubos adicionales para los controles positivo y negativo, que deben incluirse en cada serie analítica. Además se necesitará un tubo Control ADN (etiqueta de tira roja) por cada serie analítica y un tubo de diluyente (Diluent, etiqueta de tira negra) para la preparación de hasta 3 tubos de Master Mix.

1. Colocar el número necesario de tubos Master Mix en un bloque de enfriamiento.
2. Añadir **225 µl de diluyente** por cada tubo Master Mix pinchando con la punta sobre el tapón.
3. Agitar con vórtex durante 5–10 segundos.
4. Colocar el número de necesario de tubos de reacción SmartCycler® en el bloque de enfriamiento SmartCycler®. Identificar cada tubo en la tapa rotulando el número de muestra.

Los siguientes pasos se deben realizar en menos de 1 hora:

5. Colocar un tubo Control DNA en bloque enfriamiento y añadir 225 µl de tampón de muestra. Agitar con vórtex durante 5–10 segundos.
6. Agregar 25 µl de Master Mix en cada tubo de reacción SmartCycler®. Desechar la mezcla Master Mix no utilizada, aunque se puede guardar en nevera y oscuridad durante un periodo de 3 horas en el caso de ser necesario un nuevo análisis.
7. Agregar 3 µl del Control DNA preparado al tubo de reacción SmartCycler® que se usará como control positivo. Aspirar 2–3 veces con la pipeta para asegurarse de que se ha transferido todo el contenido. Desechar la mezcla de Control DNA no utilizada, aunque se puede guardar en nevera y

oscuridad durante un periodo de 3 horas en el caso de ser necesario un nuevo análisis.

8. Agregar 3µl de la muestra lisada en el tubo de reacción SmartCycler®. Aspirar 2–3 veces con la pipeta para asegurarse de que se ha transferido todo el contenido.
9. Agregar 3 µl de tampón de muestra al tubo de reacción SmartCycler® que se usará como control negativo.
10. Centrifugar todos los tubos de reacción SmartCycler® durante 5–10 segundos utilizando la centrífuga suministrada con el instrumento SmartCycler®. Mantener los tubos de reacción SmartCycler® en el bloque de enfriamiento antes de colocarlos en el instrumento.
11. Crear una serie analítica con el protocolo de la prueba BD GeneOhm™ SARM.
12. Colocar cada tubo de reacción en el módulo I-CORE® correspondiente, cerrar la tapa y comenzar la serie.

Obtención y expresión de los resultados.

Al terminar el ensayo se imprime el informe que nos dará los siguientes resultados:

Negativo: ausencia de ADN de SARM.

Positivo: presencia de ADN de SARM.

No resuelto: En este caso se puede repetir el ensayo una vez más.

Los resultados se registrarán en una base de datos (Microsoft Office Excel 2003) denominada "Base datos SVA" (que ya contiene los datos del paciente) y la hoja impresa se archivará en el archivador "Sistema de Vigilancia Activa: Resultados IDI-SARM", de la Unidad de Virología y Biología Molecular.

Se le comunicará cualquier resultado de PCR POSITIVO al Servicio de Medicina Preventiva.

2.4.3. Slidex® Staph Plus (BioMérieux UK, Basing–stoke, United Kingdom).

Es un test rápido de aglutinación de partículas de látex para la identificación de cepas de *Staphylococcus aureus* a partir de aislamiento en medios de cultivo. El reactivo Slidex Staph Plus contiene partículas de látex azul sensibilizadas me-

dian­te fibrinógeno hu­mano y anticuerpos monoclonales. De esta forma permite la de­tec­ción sim­ultánea del factor de afinidad por el fibrinógeno, de la pro­teína A por el frag­men­to FC de los IgG de ratón y de un anti­gé­no de grupo li­gado a las es­truc­tu­ras pe­ri­fé­ricas es­pe­cíficas de *S. aureus*.

Procesamiento de la muestra.

1. Ate­perar los reactivos y ho­mo­ge­ni­zarlos de ma­nera cui­da­da­sa, evitan­do la for­ma­ción de bur­bujas en el cuen­ta­gotas.
2. Elegir una tar­jeta de­se­chable y de­po­si­tar en uno de los cír­cu­los una gota de re­ac­ti­vo R1 (Latex anti *Staphylococcus aureus*).
3. Agregar con un asa de siembra 1 o 2 co­lo­nias sos­pe­chosas.
4. Mezclar cui­da­do­sa­mente du­ran­te 10 se­gun­dos con la ayu­da del asa de siembra, ex­ten­dién­do­lo por la su­per­ficie del cír­cu­lo.
5. Realizar li­ge­ros mo­vi­mien­tos de ro­ta­ción du­ran­te 20 se­gun­dos.
6. Tra­scurrido este tie­mpo pro­ce­de­mos a la lec­tu­ra e in­ter­pre­ta­ción de los re­sul­ta­dos.

Obtención y expresión de los resultados.

Tabla 3: Obtención y expresión de los resultados del Slidex® Staph Plus.

	INTERPRETACIÓN	REPORT
Aglutinación	(+)	<i>S. aureus</i>
No Aglutinación	(-)	No <i>S. aureus</i>

2.4.4. SARM–Screen (DENKA, SEIKEN, Tokyo, Japan).

Comprobación de la resistencia a metilina mediante aglutinación frente a PBP2a.

Es un test para detección rápida de PBP2a presentes en la pared bacteriana de SARM. Este test consiste en un reactivo sensibilizado con anticuerpos monoclonales frente a PBP2a y reactivos de extracción de PBP2a a partir de bacterias.

Se realiza a partir de las colonias de color verde malaquita obtenidas en las placas cromogénicas SARM® (bioMérieux) que a su vez hayan sido positivas a la aglutinación Slidex® Staph Plus (coagulasa).

Medios de cultivo, reactivos y materiales (Conservar el kit a 4°C).

- Látex sensibilizado.
- Látex control.
- Tampón de extracción.
- Tampón de extracción.
- Fichas de test.
- Varillas.

Procesamiento de la muestra.**Extracción.**

1. Añadir 4 gotas del Extraction Reagent 1 a un tubo de micro centrífuga.
2. Coger con un asa de siembra 4–5 colonias de 2,5 mm de diámetro a partir de un cultivo < 24 h y re suspenderlas en el tubo de micro centrífuga.
3. Cerrar el tubo y ponerlo en un termo bloque a 95°C durante 3 minutos.
4. Dejar enfriar a temperatura ambiente.
5. Añadir 1 gota de Extraction Reagent 2 y mezclar bien.
6. Centrifugar 5 minutos a 3000 rpm.

Aglutinación. (Se trabajará con el sobrenadante).

Obtención y expresión de los resultados.

Tabla 4: Obtención y expresión de los resultados del SARM–Screen.

	TEST LÁTEX	CONTROL LÁTEX	INTERPRETACIÓN	REPORT
Aglutinación	+	–	(+)	SARM
Aglutinación	+	+	Indeterminado	
No Aglutinación	–	–	(–)	<i>mecA</i> negativo

2.4.5. Identificación y estudio de la sensibilidad antibiótica de los aislamientos de SARM.

La identificación bioquímica y el estudio de resistencia antimicrobiana de los aislamientos se realizaron mediante el sistema Vitek 2 (bioMérieux, Vitek Systems, Hazelwood, Mo, USA), como test específico para identificación y determinación de la sensibilidad in Vitro.

Para el estudio de la sensibilidad antibiótica se utilizaron las tarjetas para Gram positivos GP 21 342 y AST-P588 por el sistema Vitek 2 (bioMérieux). Los antibióticos testados fueron los siguientes: ampicilina, ciprofloxacino, clindamicina, eritromicina, levofloxacino, norfloxacino, teicoplanina, tetraciclina, vancomicina, quinupristin-dalfopristin, linezolid, gentamicina y estreptomicina.

2.4.5.1. Preparación del inóculo para el Sistema Vitek 2.

Una vez identificada la colonia, se toman varias colonias aisladas a partir de cultivo puro y se emulsionan en 3 ml de solución salina estéril (NaCl acuoso al 0,45–0,50%, con un pH de 4,5 a 7,0) en un tubo de ensayo de plástico transparente (poliestireno) alcanzándose una turbidez final del 0,5% MC Farland utilizando para ello el DENSICHEK de VITEK 2 calibrado.

2.4.5.2. Sistema Automatizado Vitek 2.

Una vez preparado el inóculo seguidamente se coloca el tubo con la suspensión y la tarjeta GP en un casete. Cada casete consta de 14 posiciones, 2 posiciones por muestra, es decir, en cada casete irán dos tubos por muestra, en el primero irá la suspensión con la tarjeta GP y el segundo tubo irá vacío con la tarjeta AST-588 para la determinación de la sensibilidad antibiótica.

Se introducirán los datos de las muestras de cada casete en el Sistema de Consola Satélite y luego se cargan los casetes en el Vitek 2.

La tarjeta de identificación GP está diseñada para la identificación automatizada de las bacterias gram positivas más significativas. Se basa en métodos bioquímicos establecidos y sustratos recientemente desarrollados. Consta de 43 test bioquímicos que miden la utilización de la fuente de carbono, las actividades enzimáticas y la resistencia. Se obtienen resultados de identificación finales en aproximadamente 8 horas o menos.

Una vez que el casete está dentro del Vitek 2 pasa por distintas estaciones:

- **Estación surtidor.** Aquí se transfiere desde el tubo de inoculación un volumen preestablecido al tubo con la tarjeta AST-588.
- **Estación de llenado.** Se inoculan todas las tarjetas de un casete con la suspensión contenida en sus tubos de inoculación correspondientes.
- **Estación de sellado.** Esta estación completa las funciones en el interior del Vitek 2 que prepara las tarjetas de test para la incubación y lectura.

- **Incubación y lectura de las tarjetas.** Las tarjetas se irán colocando en las ranuras de un carrusel dónde permanecerán durante todo el ciclo de lectura. Durante el tiempo que están en el carrusel, las tarjetas de test se incuban a una temperatura media de 35,5°C.

El Vitek 2 realiza la identificación y la determinación de la sensibilidad antibiótica supervisando continuamente el crecimiento y la actividad de los microorganismos en el interior de los pocillos de las tarjetas de test. Dos sistemas ópticos diferentes realizan esta función: sistema óptico de fluorescencia y sistema óptico de transmitancia:

- a) El sistema óptico de fluorescencia detecta indirectamente el crecimiento y la actividad de los microorganismos a través de un producto químico de su crecimiento llamado fluoróforo el cual absorbe luz en una longitud de onda de 365 nm, e inmediatamente vuelve a emitir a una longitud de onda diferente de 445 nm. La cantidad de luz remitida producida proporciona un excelente indicador de la actividad de crecimiento.
- b) El sistema óptico de transmitancia utiliza luz visible para medir directamente el crecimiento de los microorganismos.

En cuanto a la lectura de las tarjetas AST el sistema evalúa el patrón de crecimiento de cada organismo en presencia del antimicrobiano en relación con el crecimiento registrado en el pocillo de control. El sistema comunicará una interpretación de categoría junto con una CMI, según las interpretaciones definidas por la Food and Drug Administration (FDA) y el CLSI.

2.4.6. Comprobación de la CMI de Cefoxitina, Mupirocina, Ácido fusídico y Vancomicina se realizó mediante método de E-test (AB Biodisk, Solna, Sweden).

2.4.6.1. Comprobación de la sensibilidad y/o resistencia a Cefoxitina.

Tabla 5: Criterios de la Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) para la interpretación de la resistencia a cefoxitina [216].

INTERPRETACIÓN	SENSIBLE	INTERMEDIO	RESISTENTE
CEFOXITINA	≤ 4 µg/ml		≥ 8µg/ml

2.4.6.2. Comprobación de la sensibilidad y/o resistencia a Mupirocina.

Tabla 6: Criterios para la interpretación de la sensibilidad a Mupirocina [207].

INTERPRETACIÓN	SENSIBLE	INTERMEDIO	RESISTENTE
MUPIROCINA	≤ 4 µg/ml		≥ 8µg/ml

En cepas resistentes realizamos una comprobación manual de la sensibilidad a la Mupirocina mediante E-test.

- E-test 8–256 µgr/ml (resistencia de bajo nivel LLR).
- E-test CMI \geq 1024 µgr/ml (resistencia de alto nivel HLR).

2.4.6.3. Comprobación de la sensibilidad y/o resistencia a Ácido fusídico.

Tabla 7: Criterios de la Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) para la interpretación de la resistencia a Ácido fusídico [216].

INTERPRETACIÓN	SENSIBLE	INTERMEDIO	RESISTENTE
ÁCIDO FUSÍDICO	\geq 22 mm	> 17 – < 22 mm	\leq 17 mm

2.4.6.4. Comprobación manual de la sensibilidad y/o resistencia a Vancomicina.

Tabla 8: Criterios de la Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) para la interpretación de la resistencia a Vancomicina [216].

INTERPRETACIÓN	SENSIBLE	INTERMEDIO	RESISTENTE
VANCOMICINA	\leq 2 µg/ml	4 – 8 µg/ml	\geq o = 16µg/ml

Una vez realizadas todas las comprobaciones, las cepas de SARM se conservan en un cepario para su posterior utilización en estudios de epidemiología molecular.

Entre las técnicas utilizadas en estos estudios realizamos macro restricción y electroforesis en campo pulsante (PFGE) a todos los aislamientos. La PFGE sigue siendo hoy en día la técnica “gold Standard” para el tipaje molecular permitiendo relacionar las cepas entre sí por su grado de similitud y agruparlas en clones. Para establecer los clones circulantes en nuestro hospital mediante la nomenclatura internacional, utilizamos el estudio mediante PCR del tipo de casete cromosómico SCCmec, y técnicas basadas en la secuenciación del DNA tales como el Multilocus Sequence Typing (MLST).

2.5. Manejo de los pacientes positivos a SARM.

Una vez identificados los pacientes por VA igual que ocurre con aquellos identificados por muestras clínicas, se procede de la siguiente manera:

- Buscamos en el SAP la ubicación actual del paciente.

- El médico de Medicina Preventiva informa por vía telefónica a la unidad donde se encuentra hospitalizado el paciente, del aislamiento de dicho microorganismo y su localización para instaurar las precauciones de contacto.
- Existe una carpeta "SARM" donde se le da un número correlativo a cada paciente con SARM y en ella se anota: nombre y apellidos del paciente, servicio en el que se encuentra actualmente, cama, fecha de la toma de la muestra y la fecha de aislamiento.
- Se rellena una ficha de control del SARM para cada paciente. En la parte anterior se recogen todos los datos demográficos del paciente, fecha de ingreso, ingresos previos y en el extremo superior derecho ponemos el número de SARM correspondiente y la fecha en que se tomará el próximo control de portador; en la parte posterior de la ficha se recogen los antecedentes personales y los datos necesarios para catalogar la infección/colonización, según los criterios de los CDC. Se recogerán también los factores extrínsecos (sondas vesicales, ventilación mecánica, intubación oro traqueal, catéteres vasculares, sondas nasogástricas) a los que esté sometido el paciente para controlar otras posibles localizaciones del microorganismo y así solicitar muestras de estas localizaciones (todo esto lo podemos mirar en el SAP tanto en comentarios médicos como de enfermería), también miramos las vigilancias activas (VA) previas del paciente (en ordenador de virología) y si nos faltara algún dato esperamos a subir a planta para cumplimentarlo con la historia clínica del paciente. En la parte inferior se registrará la fecha y hora de comienzo y fin del tratamiento.
- Una vez cumplimentada esta ficha se la pasamos al facultativo de Medicina Preventiva para que lo registre en la base de datos de VA (Microsoft Office Excel 2007).
- Se rellena la orden de precauciones de contacto y orden de tratamiento de descolonización, la cual debe incluir fecha y hora de comienzo y fin del tratamiento, ambas firmadas por un facultativo de Medicina Preventiva.
- Se rellena la planilla de PFGE, que una vez cumplimentado se lleva a secretaría para facturar.
- Se archiva en el departamento de Medicina preventiva en la carpeta de cartas de precauciones de contacto de microorganismos resistentes/año en curso una copia de orden médica del facultativo de Medicina Preventiva para la instauración de las precauciones de contacto y tratamiento descolonizador..
- Se lleva a la unidad donde este hospitalizado el paciente la documentación necesaria para instaurar las precauciones de contacto (orden médica de precauciones de contacto, cartel de precauciones de contacto de contacto

para ponerlo en la puerta de la habitación, normas a seguir con los paciente colonizados/infectados por SARM para el personal sanitario, orden de tratamiento de descolonización y carta informativa para el paciente y familiares). Entrega en planta de información al personal responsable del paciente sobre el aislamiento y tratamiento.

- El tratamiento de descolonización consiste en la aplicación en ambas fosas nasales de Mupirocina tópica al 2% 3 veces al día durante cinco días. En caso de resistencia a Mupirocina, el tratamiento de elección es Ácido fusídico, con pauta de tres veces al día durante siete días.
- Baños con solución jabonosa con Clorhexidina al 4% durante cinco o siete días dependiendo del agente con el que se haga la descolonización nasal.
- Se informará al médico y enfermera responsables del paciente y se aclararán las dudas respecto a la limpieza y desinfección de superficies y material no crítico. Esta información se podría encontrar en los ordenadores que tengan acceso a SAP Escritorio › Carpeta de Protocolos hospitalarios › Comité de Infecciones › Índice.
- Se informará al paciente sobre el SARM y sus consecuencias en el paciente colonizado/infectado y el porqué de la necesidad de aislamiento de contacto.
- Se intentará concienciar al paciente de la importancia de que tanto el personal sanitario como sus familiares cumplan las medidas de aislamiento de contacto y realicen una adecuada higiene de manos.
- Identificación de otras posibles localizaciones de colonización o infección de SARM (vías periféricas, reservorios, úlceras por presión, heridas quirúrgicas, secreciones respiratorias...).
- Controles microbiológicos semanales tras la cumplimentación del tratamiento, hasta negativización de tres muestras consecutivas, o alta médica.
- Supervisión directa de cada caso para asegurar el cumplimiento de las medidas adoptadas.

Al día siguiente de comenzar el tratamiento:

- A las 24 horas se sabrá el resultado de la sensibilidad a la Mupirocina que puede ser:
 - **S** (Sensible).
 - **LLR** (Resistencia de bajo nivel).
 - **HLR** (Resistencia de alto nivel).

La anotaremos en la ficha del paciente en la casilla correspondiente a sensibilidad a la Mupirocina.

- En caso de ser resistente en cualquiera de las dos modalidades se cumplirán los 5 días de tratamiento con Mupirocina.
- Se confirmará (por vía telefónica o presencial) que se haya comenzado el tratamiento de descolonización.
- Se revisará al menos tres veces por semana, el cumplimiento de las precauciones de contacto.
- Cualquier incumplimiento de las recomendaciones se informará al supervisor/a de la unidad.
- Una vez facturado el PFGE se recoge de la bandeja de secretaría y se pone en la carpeta PFGE, en orden consecutivo, en el cual se registra la sensibilidad a Mupirocina, Vancomicina, número de cepa, y otras muestras clínicas así como subsiguientes controles de portadores (todo del mismo paciente).

2.6. Protocolo de tratamiento descolonizador y seguimiento de los pacientes con SARM en las plantas de hospitalización.

- El personal de enfermería revisará las historias de los pacientes aislados con SARM. Informarán al facultativo de Medicina Preventiva de otras posibles localizaciones para solicitar el cultivo. Se cumplimenta la petición y la enfermera responsable del paciente la sube a la planta.
- Ya en planta deberá pegarle una etiqueta identificativa del paciente, entregárselas personalmente al enfermero/a responsable del paciente y explicarle el porqué de la petición.
- Preguntaremos si hay alguna incidencia con el resto de los pacientes con SARM en esa planta.
- Revisaremos si se está cumpliendo el tratamiento de descolonización (la información se encuentra en un archivo de enfermería en el que están todos los tratamientos de la planta).
- Ante cualquier incidencia hablamos con el enfermero/a responsable del paciente o supervisor del servicio o directamente con los médicos de medicina preventiva para intentar solucionarlo de la mejor forma posible).
- Se revisará diariamente las fechas en las que corresponde la toma de los controles de portador.

2.7. Conducta a seguir una vez cumplido el tratamiento.

- Pasadas 24 horas de finalización del tratamiento se tomará el primer control de portador. En caso de ser negativo se tomarán tres muestras con una frecuencia semanal:
 - Si fuesen los tres negativos se retiran las precauciones de contacto, primeramente valorando las particularidades de cada paciente con el facultativo. Se lleva a las diferentes unidades la documentación que acredita la retirada de las precauciones de contacto, se deja copia de dicha orden en la carpeta de cartas de aislamiento de contacto de microorganismos resistentes/año en curso una copia de orden médica de retirada de las precauciones de contacto, grapadas con las cartas previas correspondientes al mismo aislamiento.
 - Si fuese alguno de ellos positivos se volvería a repetir el tratamiento de descolonización, esta vez esperando la determinación de la sensibilidad a la Mupirocina para instaurar el tratamiento adecuado.
- Todas las semanas se comentará la evolución de cada paciente con el facultativo de Medicina Preventiva responsable del sistema de Vigilancia Activa.

2.8. Clasificación de las infecciones y colonizaciones por SARM.

Siguiendo las definiciones y criterios de las Infecciones Asociadas Cuidados Sanitarios de los CDC/NHSN de Atlanta [217], los aislados de SARM se han clasificado en:

- Colonización Extrahospitalaria.
- Colonización Hospitalaria.
- Infección Extrahospitalaria o adquirida en la comunidad.
- Infección hospitalaria o relacionada con la asistencia sanitaria.

2.9. Cálculo de Indicadores.

Para valorar el impacto del sistema de Vigilancia Activa, se han utilizado los siguientes indicadores:

2.9.1. Indicadores por pacientes.

- **Densidad de incidencia de infección relacionada con la asistencia sanitaria por SARM:** $n.^{\circ}$ de infecciones relacionadas con la asistencia sanitaria*1000/pacientes-días de estancia hospitalaria.

2.9.2. Indicadores por infecciones.

- **Densidad de incidencia de bacteriemias hospitalarias** por SARM: $n.^{\circ}$ de bacteriemias hospitalarias*10000/pacientes–días de estancia hospitalaria.
- **Incidencia de infección relacionada con la asistencia sanitaria** por SARM: $n.^{\circ}$ de pacientes infectados*100/ $n.^{\circ}$ pacientes ingresados.

2.10. Análisis estadístico.

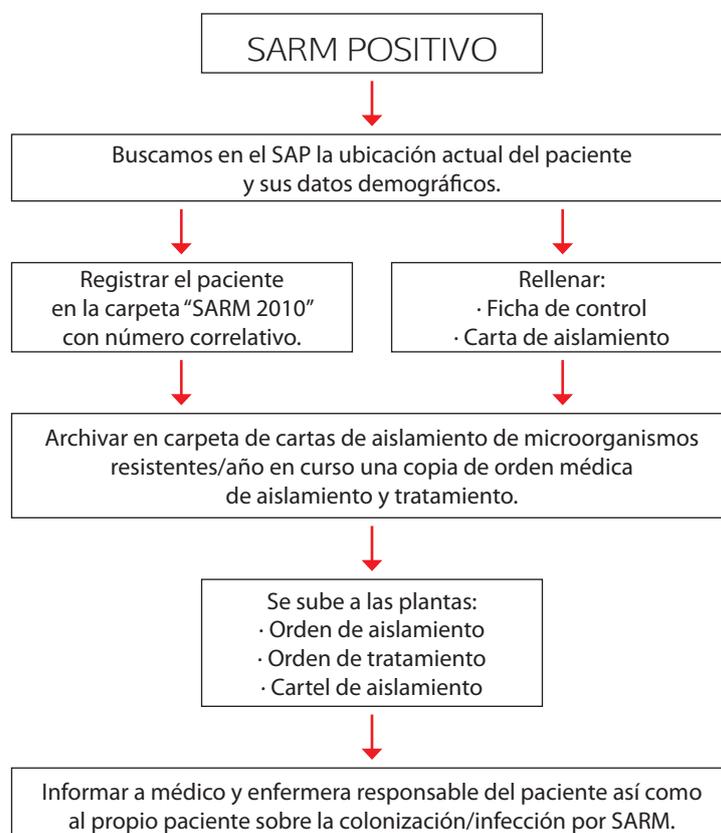
Los resultados de las variables cuantitativas se expresan con medidas y desviaciones típicas.

Los resultados de las variables cualitativas se expresan con frecuencia y porcentajes.

Las comparaciones de proporciones se llevaron a cabo con las pruebas de Chi 2, exacta de Fisher y Johckheere–terpstra según procediera.

Para la comparación de Densidad de Incidencia de Bacteriemias e Infecciones relacionadas con la asistencia sanitaria se usó la Regresión de Poisson.

Figura 4: Diagrama de la conducta a seguir con los pacientes positivos para SARM.



IV. Resultados

1. Resultados de la Vigilancia Activa de *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina en admisión

En la figura 5 y la tabla 9 se expone el número de tomas nasales realizadas a los pacientes en el momento del ingreso (admisión), así como el número de aislamientos de SARM realizados, lo que nos permite calcular cual ha sido la prevalencia mensual, trimestral y del total del periodo.

Figura 5. Prevalencia mensual de *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina en fosas nasales en admisión.

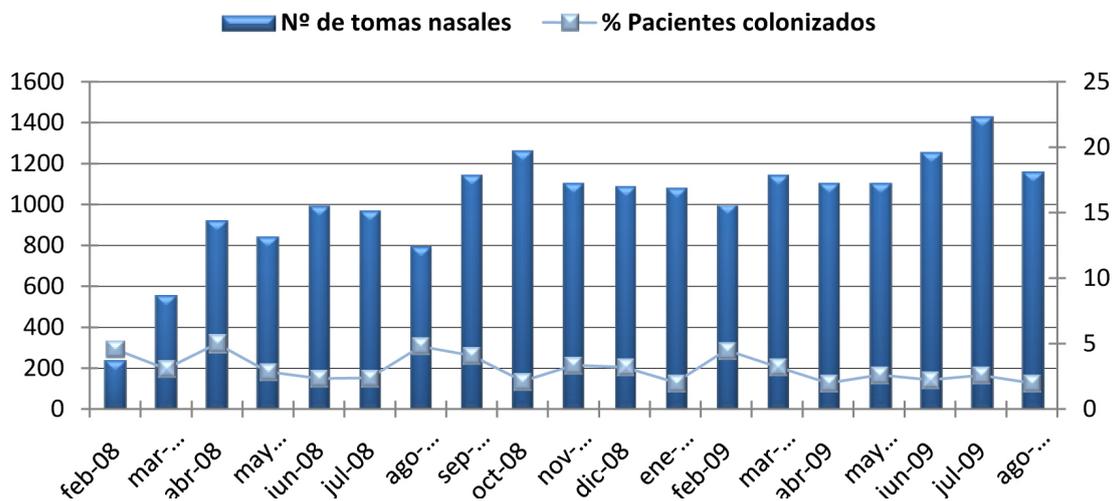


Tabla 9: Datos mensuales, trimestrales y del total del periodo de Vigilancia Activa de *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina en admisión.

MESES DE ESTUDIO	N.º DE TOMAS NASALES EN ADMISIÓN	AISLADOS DE SARM EN ADMISIÓN	PREVALENCIA DE SARM (%)
feb-08	241	11	4,56
mar-08	554	17	3,07
abr-08	918	46	5,01
may-08	842	24	2,85
1º Trimestre	2555	98	3,84
jun-08	991	23	2,32
jul-08	965	23	2,38
ago-08	796	38	4,77
2º Trimestre	2752	84	3,05
sep-08	1148	47	4,09
oct-08	1267	27	2,13
nov-08	1106	37	3,35
3º Trimestre	3521	111	3,15
dic-08	1097	35	3,19
ene-09	1088	22	2,02
feb-09	1000	45	4,5
4º Trimestre	3185	102	3,20
mar-09	1149	37	3,22
abr-09	1109	22	1,98
may-09	1111	29	2,61
5º Trimestre	3369	88	2,61
jun-09	1262	28	2,22
jul-09	1437	37	2,57
ago-09	1162	23	1,98
6º Trimestre	3861	88	2,28
TOTAL	19.243	571	2,97

Hubo una reducción estadísticamente significativa del número de aislamientos de *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina respecto al número de tomas nasales entre el primer y sexto trimestre ($p < 0,001$).

2. Resultados de la Vigilancia Activa de *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina en controles semanales y mensuales

Como ya expusimos en material y métodos la estrategia que desarrollamos para la Vigilancia Activa en nuestro hospital incluyó no solo la toma de fosas nasales en admisión sino también tomas nasales a los pacientes que continuaban ingresados semanalmente en el caso de las UCIs y mensualmente en el resto de los servicios. En la tabla 10 exponemos el número de tomas en fosas nasales semanales y mensuales para cada mes del periodo de estudio e igualmente el número de aislados de SARM, obteniendo el correspondiente porcentaje.

Tabla 10: Resultados mensuales y trimestrales de la Vigilancia Activa de *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina en controles semanales y mensuales.

MESES DE ESTUDIO	N.º DE TOMAS NASALES SEMANALES	AISLADOS DE SARM SEMANALES	(%)	N.º DE TOMAS NASALES MENSUALES	AISLADOS DE SARM MENSUALES	(%)
feb-08	31	1	3,22	31	4	12,9
mar-08	42	2	4,76	39	7	17,9
abr-08	99	0	0	70	1	1,43
may-08	100	0	0	73	5	6,85
1º Trimestre	272	3	1,10	213	17	7,98
jun-08	99	4	4,04	70	1	1,43
jul-08	98	1	1,02	76	3	3,95
ago-08	100	3	3,00	74	3	4,05
2º Trimestre	297	8	2,69	220	7	3,18
sep-08	100	4	4,00	90	9	10,0
oct-08	106	2	1,89	73	4	5,48
nov-08	101	0	0	70	2	2,86
3º Trimestre	307	6	1,95	233	15	6,44
dic-08	101	0	0	79	2	2,53
ene-09	104	2	1,92	75	6	8,00
feb-09	98	2	2,04	71	3	4,22
4º Trimestre	303	4	1,32	225	11	4,89
mar-09	102	0	0	92	10	10,9
abr-09	106	4	3,77	88	3	3,41
may-09	105	2	1,90	83	4	4,82
5º Trimestre	313	6	1,92	263	17	6,46
jun-09	101	2	1,98	80	3	3,75
jul-09	103	4	3,88	96	1	1,04
ago-09	100	1	1,00	80	2	2,50
6º Trimestre	304	7	2,30	256	6	2,34
TOTAL	1796	34	1,89	1410	73	5,18

3. Resultados de la Vigilancia Activa de *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina en admisión, semanales y mensuales por servicios

Es importante estudiar los resultados de la Vigilancia Activa, no solo para el conjunto de los servicios del hospital sino individualmente para cada uno de los servicios sometidos a ella.

En la figura 6, tabla 11 y en la tabla 12, figuras 7-8 se exponen los resultados por servicios tanto en admisión como los semanales y mensuales.

Figura 6: Resultados de la Vigilancia Activa de *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina en admisión por servicios.

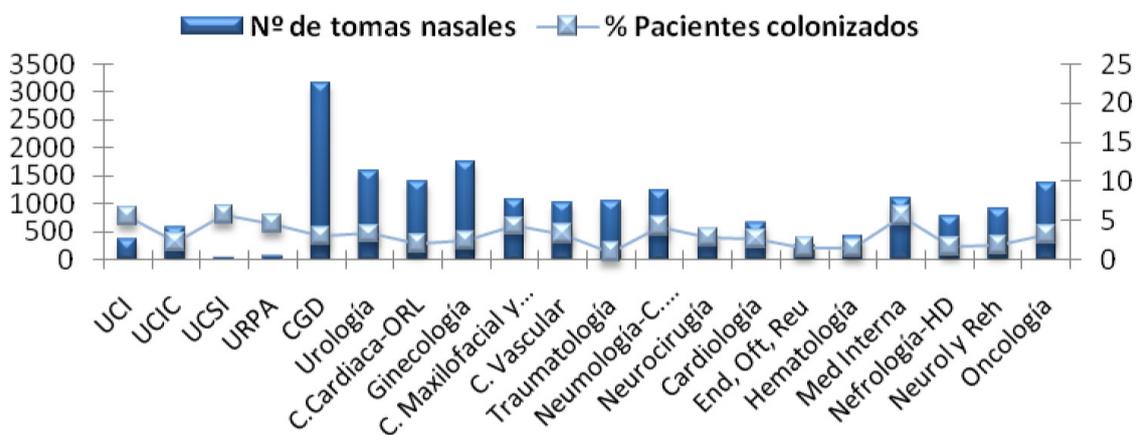


Tabla 11: Resultados de la Vigilancia Activa de *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina en admisión por servicios.

SERVICIOS	N.º DE TOMAS NAALES EN ADMISIÓN	AISLADOS DE SARM EN LA ADMISIÓN	%
Cirugía Maxilofacial y Radioterapia	1075	46	4.28
Cirugía Cardíaca y ORL	1395	29	2,08
Cirugía General y Digestiva	3151	93	2.95
Cirugía Vasculat	1016	33	3.25
Cardiología	652	17	2.61
Endocrino, Oftalmología, Reumatología	264	4	1.51
Ginecología	1761	42	2.38
Hematología	421	6	1.42
Medicina Interna	1088	61	5.60
Nefrología-HD	776	13	1.67
Neumología, Cirugía Torácica y Plástica	1232	52	4.22
Neurocirugía	466	13	2.79
Neurología y Rehabilitación	904	17	1.88
Oncología	1376	44	3.20
COT	1038	10	0.96
UCI	360	20	5,55
UCIC	574	13	2,26
UCSI	35	2	5,71
Urología	1593	53	3.33
URPA	66	3	4,54
Total	19.243	571	2,96

No existen diferencias estadísticamente significativas en el porcentaje de portadores de *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina entre servicios médico-quirúrgicos y de cuidados intensivos.

Tabla 12: Resultados de la Vigilancia Activa de *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina en controles semanales y mensuales por servicios.

SERVICIOS	N.º DE TOMAS NASALES SEMANALES	AISLADOS DE SARM	%	N.º DE TOMAS NASALES MENSUALES	AISLADOS DE SARM	%
Cirugía Maxilofacial y Radioterapia				90	2	2.22
Cirugía Cardíaca y ORL				125	2	1.60
Cirugía General y Digestiva				99	4	4.04
Cirugía Vasculár				135	5	3.70
Cardiología				54	4	7.41
Endocrino, Oftalmología, Reumatología				36	1	2.78
Ginecología				0	0	0
Hematología				27	3	11.1
Medicina Interna				152	19	12.5
Nefrología–HD				36	0	0
Neumología, Cirugía Torácica y Plástica				81	1	1.23
Neurocirugía				252	13	5.16
Neurología y Rehabilitación.				126	9	7.14
Oncología				134	1	0.75
COT				45	6	13.3
Urología				18	3	16.7
UCI	1106	18	1.63			
UCIC	285	4	1.40			
UCSI	240	11	4.58			
URPA	165	1	0.61			

Figura 7: Resultados de la Vigilancia Activa de *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina semanal por Unidades de cuidados intensivos.

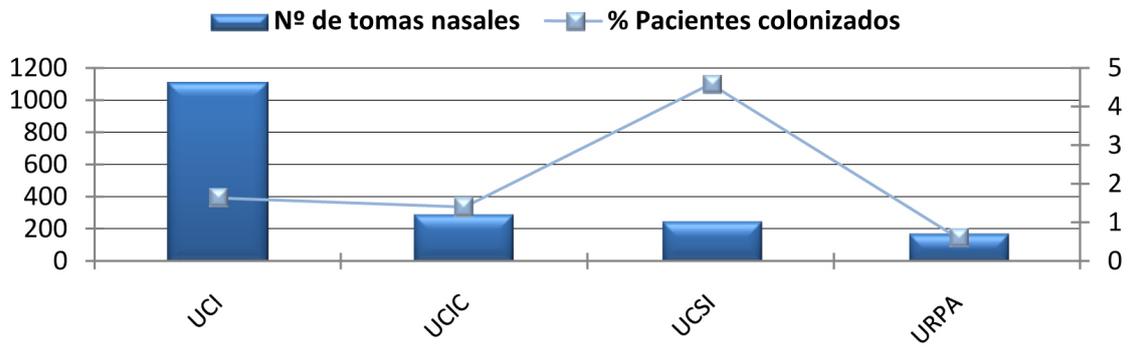
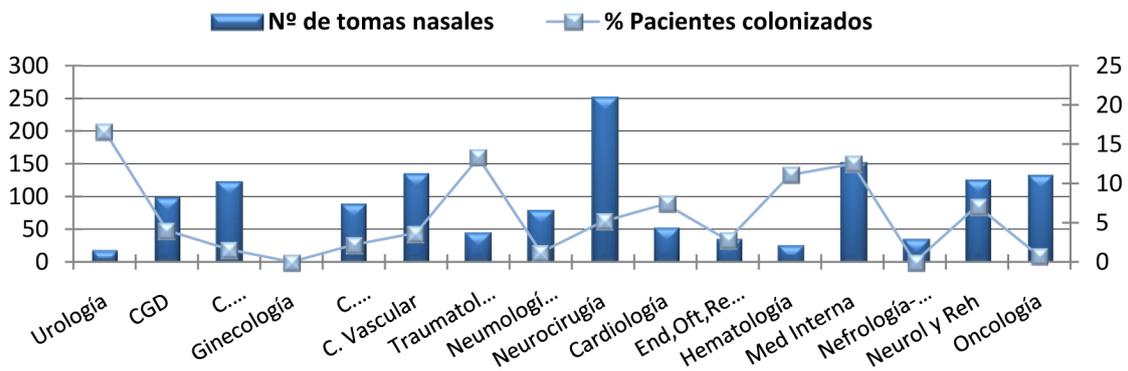


Figura 8: Resultados de la Vigilancia Activa de *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina mensuales por servicios.



4. Procesamiento de las muestras de la Vigilancia Activa

Durante el total del periodo de estudio se realizaron tomas de fosas nasales en 22.449 pacientes, de las cuales, 2.831 (12,7%), pertenecían a los pacientes ingresados en las Unidades de Cuidados Intensivos y Coronarios, dichas muestras fueron procesadas tanto en medios de cultivos cromogénicos como mediante PCR en tiempo real, mientras que las 19.618 (87,4%) restantes pertenecían a pacientes ingresados en el resto de servicios sometidos a VA y se procesaron exclusivamente en medios de cultivos cromogénicos.

De los 22.449 pacientes sometidos a VA, a 19.243 se le realizó la toma en fosas nasales en el momento de su ingreso, 1796 en controles semanales y a 1410 en controles mensuales.

Los tiempos consumidos para el aislamiento en los cultivos de los SARM, teniendo en cuenta tanto los aislamientos a partir de siembras directas en medios de cultivos cromogénicos como los empleados a partir de enriquecimiento en caldo y posteriormente pase a medio cromogénico son los siguientes:

- Cultivos positivos a las 24 horas de la siembra directa: 308 (**43,02%**).
- Cultivos positivos a las 48 horas de la siembra directa: 193 (**26,95%**).
- Cultivos positivos a las 24 horas de la siembra a partir del caldo de cultivo enriquecido (48 horas en total): 159 (**22,21%**).
- Cultivo positivo a las 48 horas de la siembra a partir del caldo de cultivo enriquecido (72 horas en total): 56 (**7,82%**).

De lo expuesto se comprueba que hemos necesitado 24 horas para un 43.02% de los aislamientos, 48 horas para un 49,16% de los aislamientos y 72 horas para un 7.82% de ellos.

La PCR en tiempo real, que es la técnica que aplicamos para el despistaje de SARM en pacientes hospitalizados en las UCIs, ofrece un resultado positivo o negativo de SARM en aproximadamente tres horas. Nuestro programa de Vigilancia Activa tiene establecido que las tomas de fosas nasales en las UCIs se realicen a primera hora de la mañana por lo que los resultados de la PCR están disponibles en torno a las 13:00 pm.

El número de PCR realizadas fue de 3091 que corresponden a los 2831 pacientes referidos, teniendo en cuenta que en algunos casos se repitió al permanecer los pacientes hospitalizados en las unidades. De ellas 143 (4,63%) fueron PCR positivas, 2892 (93,6%) PCR negativas y 56 (1,81%) PCR no resueltas.

5. Infecciones por *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina en el periodo de estudio

Estudiaremos las infecciones diagnosticadas en nuestro hospital durante el periodo de estudio tanto las que han sido definidas como infecciones relacionadas con la asistencia sanitaria como las infecciones adquiridas en la comunidad.

5.1. Infecciones relacionadas con la asistencia sanitaria (IRAS)

En total se diagnosticaron 68 infecciones por *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina, que corresponden a 63 pacientes.

De estos 63 pacientes, 52 (82,5%) habían sido sometidos a VA y 11 (17,5%) no. Las razones por las que no se realizó a estos pacientes VA son diversas, destacando el hecho de que no estaban en la planta en el momento en el que la enfermera fue a realizar la toma nasal.

De estos 52 pacientes en los cuales se realizó VA, 30 fueron positivos para SARM en fosas nasales, 19 en el momento de la admisión y 11 en controles posteriores ya sean semanales o mensuales y los 22 restantes fueron negativos.

Para determinar la relación clonal entre la cepa aislada en fosas nasales y la aislada en la muestra clínica, causante de la infección hemos utilizado la técnica de PFGE.

En la tabla 13 se relacionan los 13 pacientes en los que ha sido posible realizar el estudio molecular por conservar las cepas de los aislados de SARM en la infección.

Tabla 13: Resultados de la PFGE de los pacientes con infecciones relacionadas con la asistencia sanitaria que previamente tuvieron Vigilancia Activa positiva.

PACIENTES	FECHA DE LA TOMA DE FN	PFGE FN	FECHA DE LA TOMA DE LA MC	TIPO DE MC	PFGE MC
1	06/10/2008	EMRSA-16	09/10/2008	Secreción Bronquial	EMRSA-16
2	29/10/2008	EMRSA-15	27/10/2008	Secreción Bronquial	Pediátrica
3	04/11/2008	Pediátrica	24/12/2008	Espuito	Pediátrica
4	12/11/2008	Pediátrica	29/12/2008	Exudado de herida	Pediátrica
5	15/12/2008	Pediátrica	16/12/2008	Hemocultivo	Pediátrica
6	16/01/2009	Pediátrica	19/01/2009	Exudado de herida	Pediátrica
7	27/02/2009	Pediátrica	18/03/2009	Exudado de herida	Pediátrica
8	11/03/2009	Pediátrica	08/04/2008	Exudado de talón	Pediátrica
9	12/08/2009	NY-JAPAN	17/08/2009	Exudado de Ulcera	Pediátrica
10	14/05/2009	EMRSA-15	14/05/2009	Exudado inguinal	EMRSA-15
11	02/06/2009	Pediátrica	09/06/2009	Hemocultivo	Pediátrica
12	15/06/2009	EMRSA-15	26/06/2009	Exudado de herida	EMRSA-15
13	26/06/2009	EMRSA-15	07/07/2009	Exudado de herida	EMRSA-15

5.1.1. Incidencia acumulada y Densidad de incidencia de las infecciones relacionadas con la asistencia sanitaria por SARM en periodos de estudio.

Hemos calculado la Incidencia acumulada (tabla 14) y Densidad de incidencia (tabla 15) de las infecciones relacionadas con la asistencia sanitaria por SARM para el total del periodo de estudio, así como para la parte de dicho periodo que incluye año 2008 y la que incluye año 2009.

Tabla 14: Incidencia acumulada de infecciones relacionadas con la asistencia sanitaria por *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina en periodos de estudio.

PERIODOS	N.º DE IRAS	N.º DE INGRESOS	IA %*
15 Febrero–31 Diciembre 2008	36	18.436	0,19
1 Enero– 31 Agosto 2009	32	14.299	0,22
Total	68	32.735	0,20

*IA = N.º de IRASx100/N.º de ingresos

Tabla 15: Densidad de Incidencia de infecciones relacionadas con la asistencia sanitaria por *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina en periodos de estudio.

PERIODOS	N.º IRAS	DÍAS DE ESTANCIA HOSPITALARIA	DI ‰*
15 Febrero–31 Diciembre 2008	36	178.898	0,20
1 Enero– 31 Agosto 2009	32	139.336	0,23
Total	68	318.234	0,21

*DI = N.º de IRASx1000/días de estancia hospitalaria.

No existen diferencias estadísticamente significativas entre los dos periodos ($p > 0.05$).

5.1.2. Incidencia acumulada y Densidad de incidencia de las infecciones relacionadas con la asistencia sanitaria por SARM por servicios.

En las tablas 16 y 17 se exponen la Incidencia acumulada y la Densidad de incidencia de infecciones relacionadas con la asistencia sanitaria por SARM por servicios.

Tabla 16: Incidencia acumulada de infecciones relacionadas con la asistencia sanitaria por *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina por servicios.

SERVICIOS	N.º	N.º DE INGRESOS	IA (%)
Cirugía Cardíaca	4	637	0,62
Cirugía General y Digestiva	6	3561	0,17
Cirugía Maxilofacial	1	390	0,26
Cirugía Plástica	2	509	0,39
Cirugía Vasculár	4	559	0,71
Cardiología	1	1806	0,05
Ginecología	1	1936	0,05
Hematología	2	777	0,26
Hemodiálisis–Nefrología	3	1115	0,27
Medicina Interna	9	1701	0,53
Neurología	4	1073	0,37
Oncología	1	1405	0,07
ORL	4	998	0,40
Psiquiatría	1	802	0,12
COT	6	2357	0,25
UCI	11	1175	0,94
UCIC	2	1443	0,14
UCSI	1	278	0,36
Urología	4	1942	0,20
URPA	1	245	0,41

Tabla 17: Densidad de incidencia por servicios de las infecciones relacionadas con la asistencia sanitaria por *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina.

SERVICIOS	N.º DE IRAS	DÍAS DE ESTANCIA HOSPITALARIA	DI ‰
UCI	11	10796	1,02
UCIC	2	6345	0,31
UCSI	1	2007	0,50
URPA	1	1470	0,68
Cirugía General y Digestiva	6	39515	0,15
Urología	4	16927	0,24
Cirugía Cardíaca	4	4773	0,84
Ginecología	1	7787	0,13
Cirugía Maxilofacial	1	1534	0,65
Cirugía Vasculár	4	6812	0,59
Traumatología	6	26289	0,23
Cirugía Plástica	2	4289	0,47
Cardiología	1	13625	0,07
Neurología	4	15686	0,25
Hematología	2	8583	0,23
Psiquiatría	1	17559	0,56
Oncología	1	12312	0,81
ORL	4	4760	0,84
Medicina Interna	9	27652	0,32
Nefrología–HD	3	10167	0,29

5.1.3. Localización clínica de las infecciones relacionadas con la asistencia sanitaria por *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina.

En la tabla 18 se presentan las localizaciones clínicas de las 68 infecciones relacionadas con la asistencia sanitaria.

De estas infecciones las más frecuentes fueron las infecciones de Piel y Partes Blandas, las infecciones de Localización Quirúrgica, seguidas por las Bacteriemias primarias y asociadas a catéter venoso central representando un 32,35%, 25%, 22,05% respectivamente.

Tabla 18: Localización clínica de las infecciones relacionadas con la asistencia sanitaria por *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina.

LOCALIZACIÓN CLÍNICA DE LA INFECCIÓN	N.º	%
Piel y partes blandas	22	32,35
ILQ (Sup-3, Prof-13 y O-E-1)	17	25,00
Bacteriemias primarias y asociadas a CVC	15	22,05
Neumonía*- Infección respiratoria	11	16,18
Flebitis	1	1,47
Infección ocular	1	1,47
ITU	1	1,47

*Todas las Neumonías estaban asociadas a ventilación mecánica ya que se trataban de pacientes hospitalizados en la Unidad de Cuidados Intensivos.

En la figura 9, tabla 19, podemos observar la evolución de las infecciones relacionadas con la asistencia sanitaria por trimestres a lo largo de periodo.

Figura 9: Distribución de las Infecciones relacionadas con la asistencia sanitaria por trimestres.

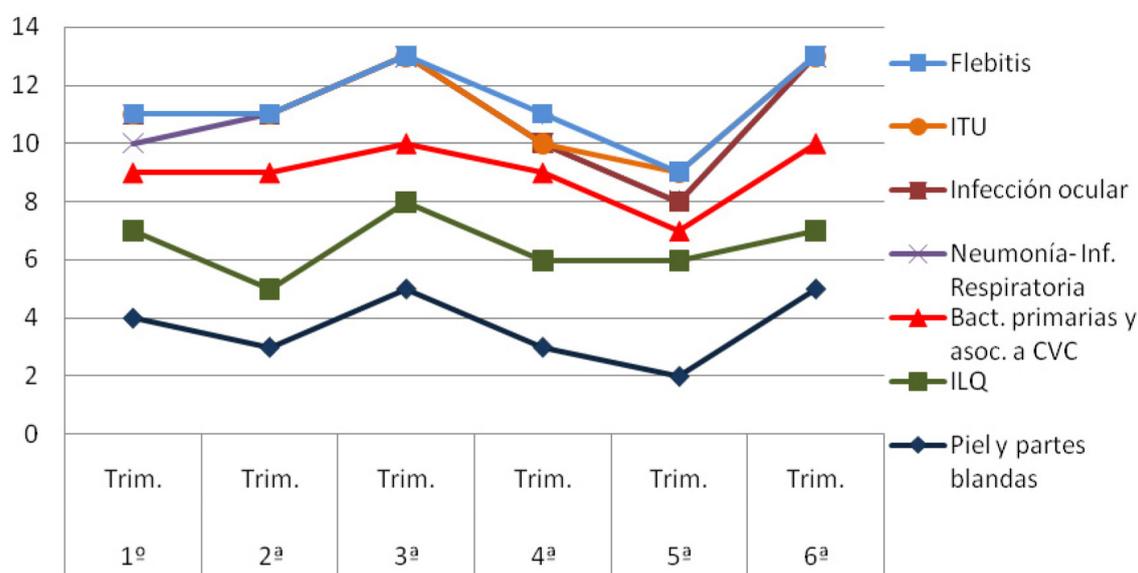


Tabla 19: Distribución de las Infecciones relacionadas con la asistencia sanitaria por trimestres.

INFECCIONES	1º TRIM.	2º TRIM.	3º TRIM.	4º TRIM.	5º TRIM.	6º TRIM.	TRIM. TOTAL
Piel y partes blandas	4	3	5	3	2	5	22
ILQ	3	2	3	3	4	2	17
Bact. primarias y asoci. a CVC	2	4	2	3	1	3	15
Neumonía- Inf. Respiratoria	1	2	3	1	1	3	11
Infección ocular	1						1
ITU					1		1
Flebitis				1			1
Total	11	11	13	11	9	13	68

5.1.4. Distribución por Sexo y Edad de los pacientes con infecciones relacionadas con la asistencia sanitaria.

En la tabla 20 se exponen la distribución por Sexo y Edad de los pacientes con infecciones relacionadas con la asistencia sanitaria.

Tabla 20: Distribución por Sexo y Edad de los pacientes con infecciones relacionadas con la asistencia sanitaria.

	IRAS		
	MUJER	HOMBRE	TOTAL
SEXO	20 (31,7%)	43 (68,3%)	63 (100%)
EDAD MEDIA	67,45	62,32	63,95 ± 17,60

5.2. Infecciones adquiridas en la comunidad (IAC).

En el periodo de estudio se diagnosticaron un total de 52 infecciones adquiridas en la comunidad por SARM, que afectaron un total de 51 pacientes. En 34 (66,66%) de estos 51 pacientes, el aislamiento de SARM se obtuvo en primer lugar por diagnóstico de infección a partir de muestra clínica y en 17 (33,33%) el aislamiento inicial fue a partir de fosas nasales mediante el SVA y posteriormente el diagnóstico de infección.

5.2.1. Incidencia acumulada de las infecciones adquiridas en la comunidad por *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina en el periodo de estudio.

En la tabla 21 se exponen los datos de las infecciones adquiridas en la comunidad tanto para el año 2008 como para el 2009 así como la incidencia acumulada en cada caso.

Tabla 21: Incidencia acumulada de las infecciones adquiridas en la comunidad por *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina en periodos de estudio.

PERIODOS	N.º DE IAC	N.º DE INGRESOS	IA %
15 Febrero–31 Diciembre 2008	30	18.436	0,16
1 Enero– 31 Agosto 2009	22	14.299	0,15
Total	52	32.735	0,16

5.2.2. Incidencia acumulada de infecciones adquiridas en la comunidad por *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina por servicios.

En la tabla 22 figuran las infecciones adquiridas en la comunidad por SARM según los servicios así como sus correspondientes incidencias acumuladas. En servicios como Pediatría, UCIN, UCIP, UCSI, UCIC, URPA, Psiquiatría, ORL, Obstetricia y Ginecología, Cirugía maxilofacial, Cirugía cardiaca, Cirugía torácica, Rehabilitación, Hematología, Endocrino, Neurología, Neurocirugía, Cardiología no hubo infecciones.

Tabla 22: Incidencia acumulada de infecciones adquiridas en la comunidad por *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina por servicios.

SERVICIOS	N.º	N.º DE INGRESOS	IA (%)
Cirugía General y Digestiva	1	3561	0,02
Cirugía Plástica	1	509	0,19
Digestivo	1	1650	0,06
Cirugía Vasculat	10	559	1,79
Hemodiálisis – Nefrología	6	1115	0,54
Medicina Interna	10	1701	0,59
Neumología	2	1767	0,11
Oftalmología	1	463	0,21
Oncología	2	1408	0,14
Radioterapia	1	764	0,13
Reumatología	4	245	1,63
COT	7	2357	0,29
UCI	3	1443	0,21
Urgencias	1	–	–
Urología	2	1942	0,10

5.2.3. Localización clínica de las infecciones adquiridas en la comunidad por SARM.

En la tabla 23 hemos expuesto las localizaciones clínicas de las 52 infecciones adquiridas en la comunidad.

De estas infecciones las más frecuentes fueron las infecciones de Piel y Partes Blandas, Bacteriemias, tanto primarias como asociadas a catéter venoso central y Neumonías o Infecciones respiratorias, representando un 51,92%, 19,23% y un 11,54% respectivamente.

Tabla 23: Localización clínica de las Infecciones adquiridas en la comunidad por *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina.

LOCALIZACIÓN CLÍNICA DE LA INFECCIÓN	N.º	%
Piel y partes blandas	27	51,92
Bacteriemias primarias y asociadas a CVC	10	19,23
Neumonía- Infección respiratoria	6	11,54
Infección Osteoarticular	5	9,61
ILQ (O-E)	1	1,92
Bacteriemia secundaria	1	1,92
Infección ocular	1	1,92
Infección Digestiva No Quirúrgica	1	1,92

5.2.4. Distribución por Sexo y Edad de los pacientes con infecciones adquiridas en la comunidad.

En la tabla 24 exponemos las IAC en ambos sexos así como la edad media en cada caso.

Tabla 24: Distribución por Sexo y Edad de los pacientes con Infecciones adquiridas en la comunidad.

	IAC		
	MUJER	HOMBRE	TOTAL
SEXO	18 (35,3%)	33 (64,7%)	51 (100%)
EDAD MEDIA	72,94	65,24	67,96 ± 16,18

En la tabla 25 figura la comparación en cuanto a localización clínica de las infecciones relacionadas con la asistencia sanitaria y las adquiridas en la comunidad.

Tabla 25: Comparación de las infecciones relacionadas con la asistencia sanitaria y las adquiridas en la comunidad según la localización clínica.

LOCALIZACIÓN CLÍNICA	IRAS (%)	IAC (%)
Piel y partes blandas	22 (32,35)	27 (51,92)
ILQ	17 (25,0)	1 (1,92)
Bact primarias y asoci. a CVC	15 (22,05)	10 (19,23)
Bacteriemias secundarias	0	1 (1,92)
Neumonía e Infección respiratoria	11 (16,18)	6 (11,54)
Flebitis	1 (1,47)	0
Infección ocular	1 (1,47)	1 (1,92)
Infección del tracto urinario	1 (1,47)	0
Infección Osteoarticular	0	5 (9,61)
Infección Digestiva No Quirúrgica	0	1 (1,92)
TOTAL	68 (63)*	52 (51)*

*Pacientes

En la tabla 26 podemos comparar las Infecciones relacionadas con la asistencia sanitaria y las adquiridas en la comunidad según edad y sexo. Si analizamos por separado los pacientes con IRAS e IAC, observamos que no existen diferencias estadísticamente significativas en cuanto a sexo (p 0.84) y edad (p 0.21) en estos pacientes.

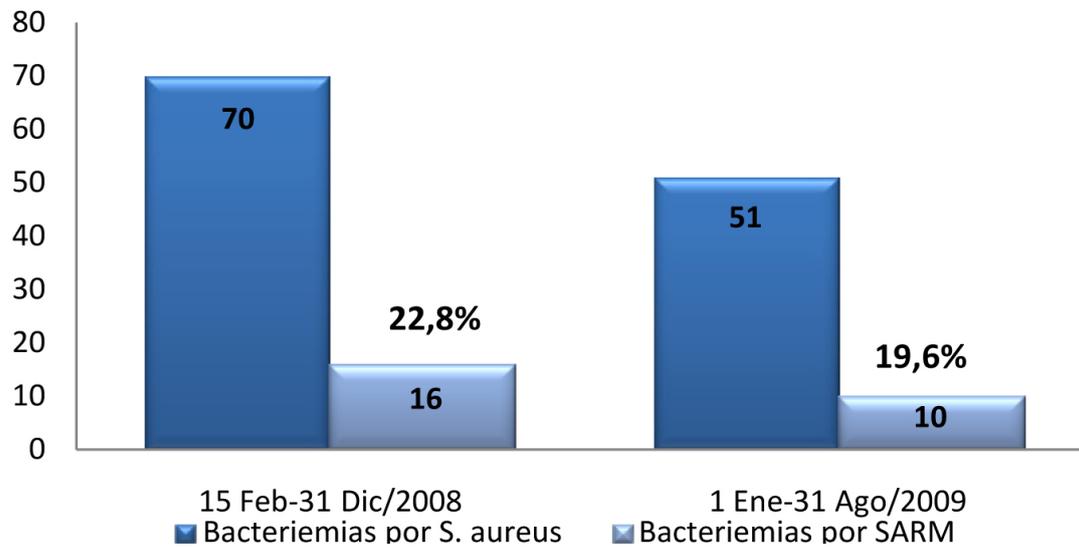
Tabla 26: Comparación por Sexo y Edad de los pacientes las infecciones relacionadas con la asistencia sanitaria y adquirida en la comunidad.

SEXO	IRAS	IAC
MUJER	20 (31,7%)	18 (35,3%)
VARÓN	43 (68,3%)	33 (64,7%)
EDAD MEDIA \pm DE	63,95 \pm 17,60	67,96 \pm 16,18

5.3. Bacteriemias por *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina.

En el periodo comprendido entre el 15 de Febrero y el 31 de Diciembre del 2008 se diagnosticaron un total de 70 bacteriemias por *S. aureus*, 16 de los cuales fueron SARM, representando un 22,8% del total de *S. aureus*, mientras que entre el 1 de Enero y el 31 de Agosto del 2009 se diagnosticaron un total de 51 bacteriemias por *S. aureus*, de estas, 10 eran SARM lo que representó un 19,6% del total de *S. aureus* (figura 10).

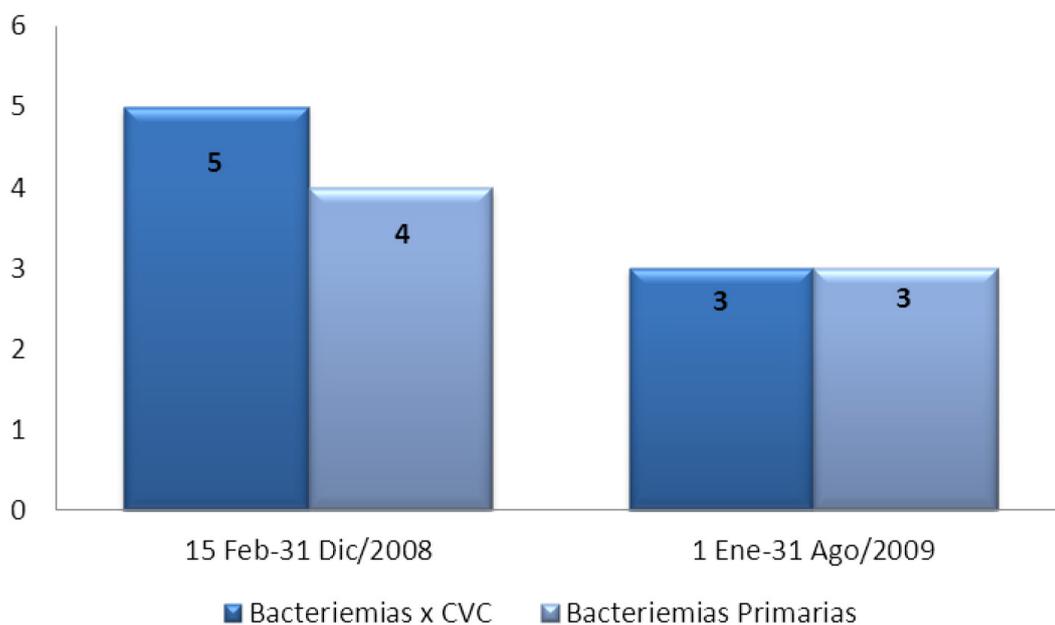
Figura 10: Evolución de la tasa de bacteriemias por *S. aureus* y *S. aureus* resistente a la meticilina en el periodo de estudio.



De las 26 bacteriemias por SARM diagnosticadas en el periodo, 15 de ellas se catalogaron como nosocomiales (infecciones relacionadas con la asistencia sanitaria) y 11 de ellas como comunitarias (infecciones adquiridas en la comunidad).

De estas 15 bacteriemias nosocomiales, 9 se produjeron en el periodo 2008 donde 5 de ellas fueron asociadas a catéter venoso central y 4 fueron bacteriemias primarias mientras que en el periodo 2009 se diagnosticaron 6 bacteriemias, donde 3 de ellas son asociadas a catéter venoso central y 3 primarias (figura 11).

Figura 11: Bacteriemias nosocomiales por *S. aureus* resistente a la meticilina en el periodo de estudio.



En las tablas 27 y 28 exponemos la Densidad de incidencia de Bacteriemias nosocomiales por SARM referidas al año 2008–2009 así como por trimestres.

Tabla 27: Densidad de incidencia de Bacteriemias por *S. aureus* resistente a la meticilina.

PERIODOS	N.º DE BACTERIEMIAS	DÍAS DE ESTANCIA HOSPITALARIA	DI*
15 Febrero–31 Diciembre 2008	9	178.898	0,50
1 Enero– 31 Agosto 2009	6	139.336	0,43
Total	15	318.234	0,47

*DI = N.º de Bacteriemias relacionadas con la asistencia sanitaria x 10.000/días de estancia hospitalaria.

Tabla 28: Densidad de incidencia de Bacteriemias nosocomiales por *S. aureus* resistente a la meticilina por trimestres.

TRIMESTRES	N.º DE BACTERIEMIAS	DÍAS DE ESTANCIA HOSPITALARIA	DI
1º	2	60908	0.32
2º	4	50939	0.78
3º	2	50077	0.39
4º	3	50221	0.59
5º	0	53816	0.00
6º	4	52273	0.76

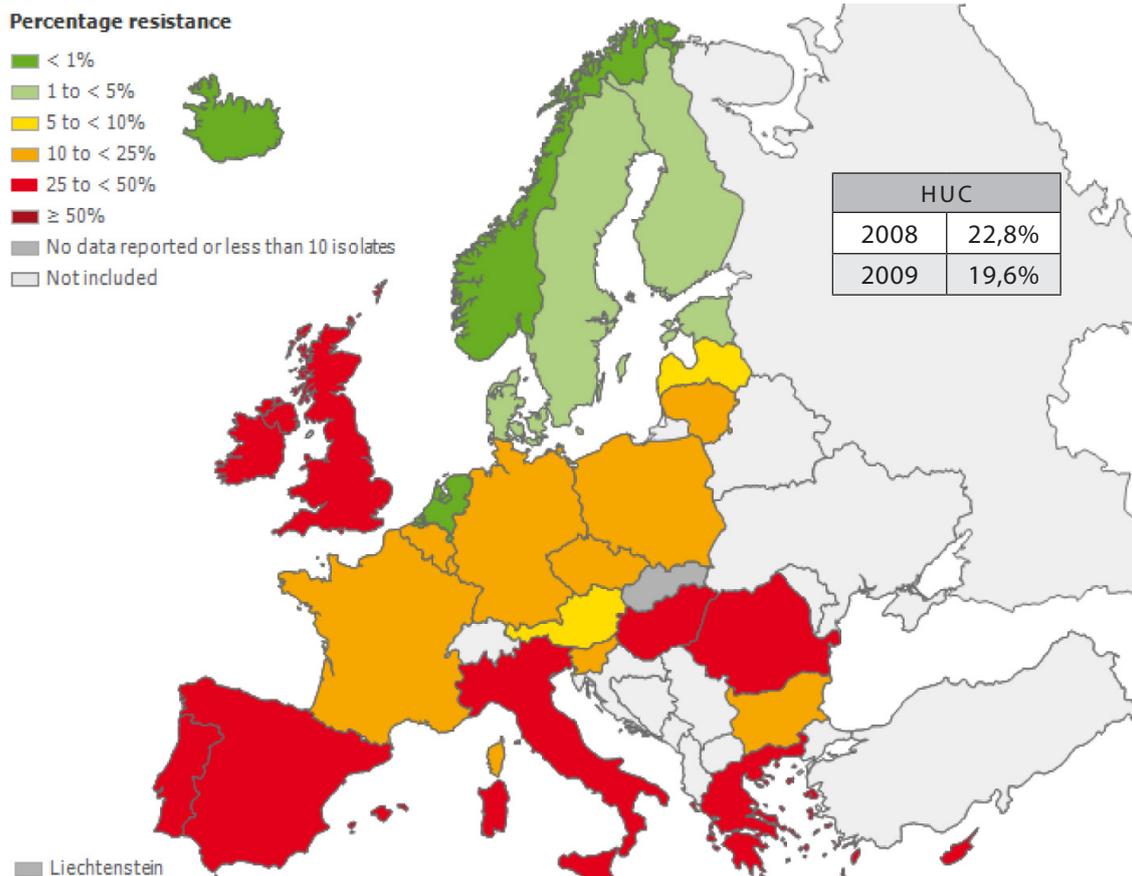
En la tabla 29 se reflejan las bacteriemias nosocomiales por SARM por servicios. En este caso no ha habido bacteriemias por SARM en los siguientes servicios Pediatría, UCIN, UCIP, UCSI, Psiquiatría, ORL, Obstetricia y Ginecología, Cirugía maxilofacial, Digestivo, Cirugía torácica, Rehabilitación, Endocrino, Neurología, Neurocirugía, URPA, Urología, Cirugía vascular, Cirugía Plástica, Cardiología, Oftalmología, Reumatología, Radioterapia, Oncología, Neumología.

Tabla 29: Distribución por servicios de las Bacteriemias por *S. aureus* resistente a la meticilina.

SERVICIOS	N.º	(%)
Cirugía Cardíaca	1	6,7
Cirugía General y Digestiva	2	13,3
Hematología	2	13,3
Hemodiálisis	1	6,7
Medicina Interna	4	26,7
Nefrología	1	6,7
Traumatología	1	6,7
UCI	1	6,7
UCIC	2	13,3
Total	15	100

En la figura 12 se recogen los datos del EARSS para el año 2009 en los que se reflejan los porcentajes de bacteriemias por *S. aureus* que fueron causadas por SARM. Dado que los datos del mapa se refieren a países entre los que se incluye España, hemos reflejado los datos correspondientes al HUC para nuestro periodo de estudio (2008–2009).

Figura 12: Mapa European Antimicrobial Resistance Surveillance System (EARSS). 2009.



6. Aislamientos de *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina en muestras clínicas

Del total de aislamientos de SARM en el periodo de estudio, en 90 pacientes el SARM se aisló primeramente en muestras clínicas. Los aislamientos de las diversas localizaciones clínicas se clasificaron según los criterios de los CDC/NHSN de Atlanta en: Colonización Extrahospitalaria, Colonización Hospitalaria, Infección Extrahospitalaria e Infección Relacionada con la Asistencia Sanitaria.

Se obtuvo un total de 109 aislamientos a partir de 90 pacientes, de los que 30 (33,33%) fueron colonizaciones hospitalarias, 11 (12,22%) fueron colonizaciones extra hospitalarias, 33 (36,66%) las infecciones relacionadas con la asistencia sanitaria y 35 (38,89%) las infecciones adquiridas en la comunidad.

De estos 90 pacientes con muestras clínicas positivas para SARM, 46 no estaban colonizados en fosas nasales, 38 si estaban colonizados en fosas nasales y a 6 no se le realizó la toma en fosas nasales, por exitus en una ocasión y en las 5 restantes porque se diagnosticó una vez que el paciente estaba de alta.

Por otra parte en 78 pacientes de los 678 en los que se identificó el SARM en fosas nasales mediante VA 30 de ellos desarrollaron una infección y en 48 se aisló posteriormente en alguna localización clínica como colonización.

Si comparamos los pacientes que solo sufrieron colonización por SARM y los que padecieron infección (tabla 30), observamos que no existen diferencias estadísticamente significativas entre el sexo (p 0.15) y la edad (p 0.99) de los pacientes colonizados e infectados.

7. Distribución por edad y sexo de pacientes colonizados e infectados por *Staphylococcus aureus* meticilin resistente

En la tabla 30 se expone la distribución por edad y sexo e pacientes colonizados de infectados por *Staphylococcus aureus* meticilin resistente.

Tabla 30: Pacientes Colonizados e Infectados por Sexo y Edad.

	COLONIZADOS	INFECTADOS
MUJER	267 (40,8%)	38 (33,3%)
VARÓN	387 (59,2%)	76 (66,7%)
EDAD MEDIA+ DE	65,95 ± 17,1	65,95 ± 16,89

8. Medidas de control adoptadas y evolución de los pacientes con diagnóstico de colonización y/o infección por *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina

En las figuras 13 y 14 se reflejan las medidas adoptadas y evolución con todos los pacientes con diagnóstico de colonización y/o infección por *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina a lo largo de todo el periodo.

Figura 13: Medidas de control adoptadas con los pacientes con diagnóstico de colonización y/o infección por *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina.

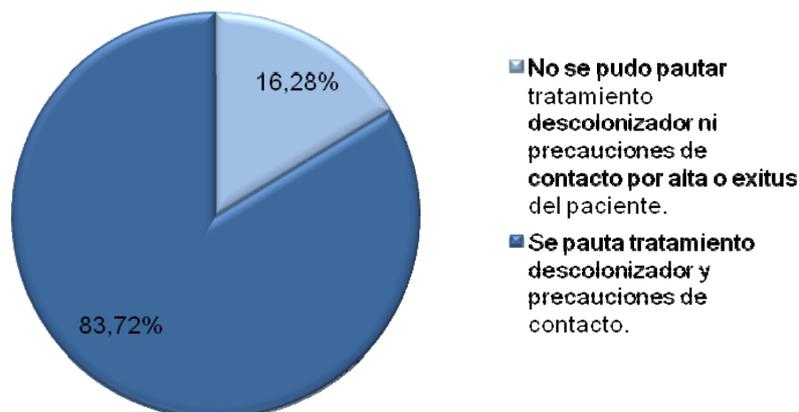
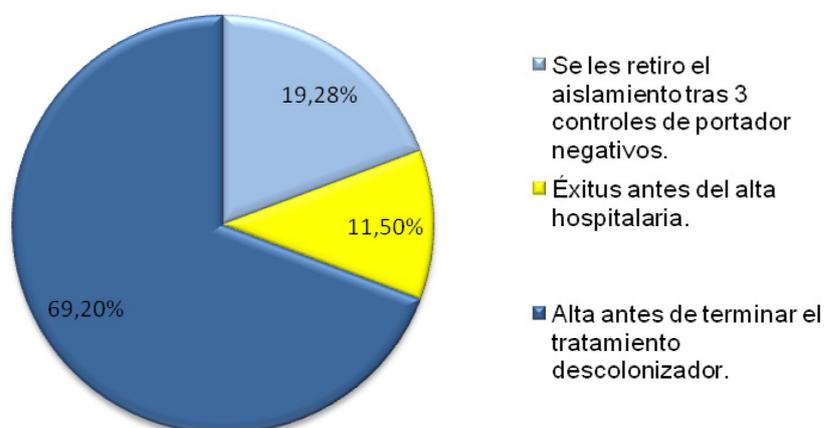


Figura 14. Evolución de los pacientes con diagnóstico de colonización y/o infección por *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina.



9. Estudio de sensibilidad de los aislados a Mupirocina, Acido fusídico, Vancomicina y Linezolid.

En las tablas 31, 32, 33, 34 y 35 se exponen los patrones de sensibilidad de los aislamientos de *Staphylococcus aureus* resistente a metilina en fosas nasales, así como la evolución de dichas sensibilidades a lo largo del periodo de estudio.

Tabla 31: Sensibilidad a Mupirocina del *Staphylococcus aureus* resistente a metilina en el periodo de estudio.

SENSIBILIDAD A MUPIROCINA	N.º	%
Sensible	594	82,96%
Resistencia de alto nivel (HLR)	92	12,85%
Resistencia de bajo nivel (LLR)	28	3,91%
No realizado	2	0,28%

Tabla 32: Evolución de la sensibilidad a Mupirocina de las cepas de *Staphylococcus aureus* resistente a metilina.

EVOLUCIÓN DE LA SENSIBILIDAD A MUPIROCINA	N.º	%
Sin variación	702	98,32%
Sensibles que tras Tto pasaron a ser HLR	10	1,68%
Sensibles que tras Tto pasaron a ser LLR	1	0,17%
LLR que tras Tto pasaron a ser HLR	1	3,57%

Tabla 33: Sensibilidad a Acido fusídico del *Staphylococcus aureus* resistente a metilina en el periodo de estudio.

SENSIBILIDAD A ÁCIDO FUSÍDICO	N.º	%
Sensible	713	99,58%
Resistente	1	0,14%
No realizado	2	0,28%

Tabla 34: Sensibilidad a Vancomicina del *Staphylococcus aureus* resistente a metilina en el periodo de estudio.

SENSIBILIDAD A VANCOMICINA	N.º	%
Sensible	716	100%
Resistente	0	0%

Tabla 35: Sensibilidad a Linezolid del *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina en el periodo de estudio.

SENSIBILIDAD A LINEZOLID	N.º	%
Sensible	716	100%
Resistente	0	0%

10. Estudio clonal de las cepas aisladas

Para el análisis de los clones se incluyeron todas las cepas de SARM aisladas durante el periodo de estudio (15 de Febrero del 2008 al 31 de Agosto del 2009), procedentes tanto de fosas nasales como de cualquier muestra clínica catalogada tanto de colonización como de infección.

Tabla 36: Distribución de los clones en el periodo de estudio.

CLONES	N.º	%
ST-22 SARM IV (EMRSA-15)	329	42,84
ST-36 SARM II (EMRSA-16)	115	14,97
ST-5 SARM IV a (Pediátrica)	281	36,59
ST-239 SARM III a (Brasileña)	1	0,13
ST-247 SARM I (Ibérica)	1	0,13
ST-5 SARM II variant (NY Japan)	3	0,39
ST-8 SARM IV (USA-300)	2	0,26
ST-72 SARM IV (USA-700)	2	0,26
ST-398 SARM IV	2	0,26
ST-88 SARM IV	1	0,13
ST-125 SARM IV(cc Pediátrica*)	1	0,13
ST-896 SARM IV (cc EMRSA-15**)	1	0,13
ST-45 SARM IV (Berlín)	1	0,13
ST-146 SARM IV (cc Pediátrica*)	1	0,13
No se realiza PFGE	27	3,51
TOTAL	768	100

*cc Pediátrica: Relacionado con el complejo clonal Pediátrica.

**cc EMRSA-15: Relacionado con el complejo clonal EMRSA-15.

V. Discusión

1. Sobre Resultados de la Vigilancia Activa de *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina en admisión

Los datos de prevalencia de portadores nasales en admisión de nuestro hospital evidencian un alto grado de la misma, con un valor medio para el periodo prácticamente de un 3% (2,97%) y un rango con un valor máximo de 3.84% para el primer trimestre y 2,28% para el último.

Se observa a lo largo del periodo una disminución de la prevalencia, estadísticamente significativa entre el primer trimestre de estudio y el último (6°). Dado que se hace un seguimiento permanente a través del sistema de Vigilancia Activa será interesante ver en un futuro si esta tendencia a la disminución se mantiene y si tiene verdadera significación, ya que este dato aislado no puede valorarse.

La prevalencia encontrada ratifica la necesidad de un sistema de Vigilancia Activa. Un importante grupo de expertos, en una reciente publicación [218], establecen importantes conclusiones sobre la Vigilancia Activa. Consideran razonable que los hospitales con una prevalencia de SARM < 5% utilicen una vigilancia selectiva mejor que universal. Así mismo establecen que para esa Vigilancia Activa el método adecuado sean los medios cromogénicos excepto en las UCIs en las que se realizarán PCR en tiempo real ya que resultan costo efectivas.

Cuando pusimos en marcha en Febrero del 2008 nuestro sistema de Vigilancia Activa establecimos que no sería universal sino que, basándonos en nuestros datos epidemiológicos previos, excluíamos los servicios que ya hemos señalado en material y métodos. Por otra parte iniciamos desde el principio dicha Vigilancia Activa a partir de las tomas en fosas nasales en todos los casos con medios cromogénicos pero introdujimos también inicialmente la realización de PCR a partir de tomas nasales en todos los pacientes admitidos en UCIs además de los citados medios.

Todo lo anterior nos permite afirmar que nuestra estrategia fue correcta desde el primer momento y que hay que mantenerla, y en todo caso mejorarla.

Otra consideración importante es si se realiza solo toma en fosas nasales o se deben añadir otras localizaciones como pueden ser axilas, periné, etc. Desde un principio establecimos, tras consultas con expertos europeos, que dada nuestra situación epidemiológica deberíamos limitarnos a las fosas nasales ya que el realizar

tres o cuatro tomas más en otras localizaciones, triplicaría el tiempo de trabajo y los costes de materiales para aumentar un porcentaje de positividad que disminuiría intensamente la eficiencia de la Vigilancia Activa. Esta establecido por numerosos estudios que la sensibilidad cuando se realiza toma de fosas nasales es de un 73–93% lo que justifica nuestra posición, admitiendo, eso sí, que superaran el screening algunos pacientes portadores en otras localizaciones y no en fosas nasales [152], [154], [155], [219], [220], [221], [222].

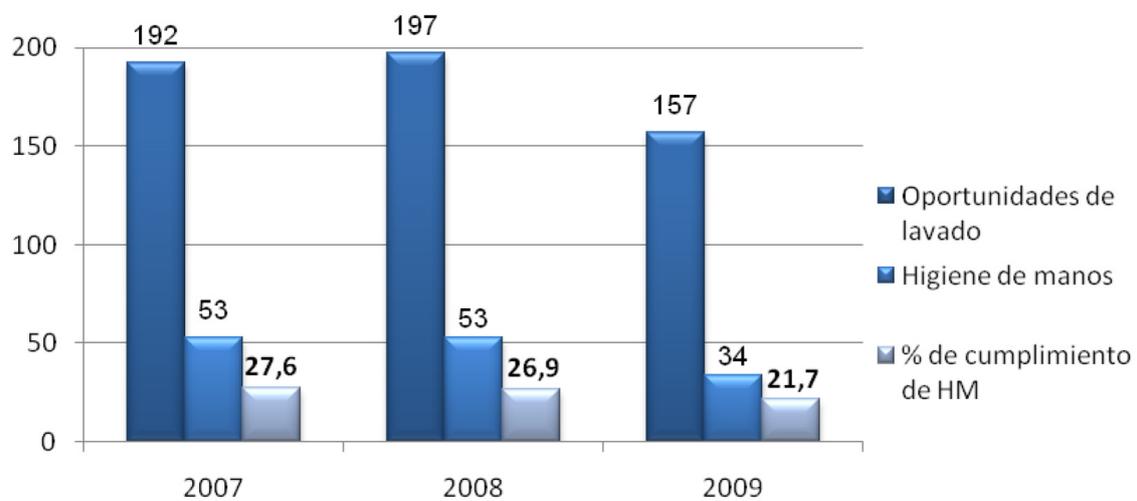
2. Sobre Resultados de la Vigilancia Activa de *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina en controles semanales y mensuales

La estrategia definida al poner en marcha el sistema de Vigilancia Activa incluía no solo la toma de fosas nasales en admisión a los pacientes que ingresaban en todos los servicios del HUC excepto Obstetricia, Psiquiatría, Pediatría, UCIN, UCIP, sino que además incluyó una toma semanal a los pacientes que continuaban ingresados en UCI, UCIC, UCSI y URPA y una mensual para aquellos que seguían ingresados en los servicios restantes.

Estos controles semanales y mensuales son muy importantes no solo porque detectan portadores ignorados o perdidos en admisión, sino porque indican una transmisión intrahospitalaria que evidencia fallos tanto en el cumplimiento de las precauciones de contacto, la descolonización nasal y cutánea como en las medidas universales, dentro de las que destaca la higiene de manos.

En la tabla 12 nos encontramos con que el porcentaje de controles positivos, es decir, de portadores nasales en las UCIs es de 1,89% y de 5,18% en los controles mensuales del resto de servicios. Estos datos demuestran que sigue existiendo importante transmisión en nuestro hospital, directamente relacionada con los fallos antes citados. De hecho cuando realizamos estudios observacionales de adherencia a la higiene de manos, los resultados muestran un alto incumplimiento (figura, 15), como ocurre en la mayoría, pero no todos los hospitales dentro y fuera de España. Los esfuerzos formativos en este sentido son intensos, aunque hasta el momento no han producido mejoras notables salvo en algunas unidades como UCIN, UCIP, URPA y UVI. A partir de estos resultados también se ha iniciado una campaña para mejorar el cumplimiento de la precauciones de contacto y tratamiento descolonizador.

Figura 15. Resultados de los estudios observacionales de higiene de manos.



3. Sobre Resultados de la Vigilancia Activa de *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina en admisión, semanales y mensuales por servicios

Los datos de prevalencia se referían al conjunto de servicios del hospital sometidos a Vigilancia Activa, pero evidentemente es interesante conocer los valores a nivel de las diferentes unidades y servicios como aparecen en las tablas 11 y 12.

Existe una relación evidente con el perfil de los pacientes con factores de riesgo que ingresan en los servicios, los reingresos frecuentes y las terapias antibióticas prolongadas. Estos datos ponen en evidencia que los servicios que se designaron para ser sometidos a Vigilancia Activa lo fueron adecuadamente.

Cuando analizamos los resultados de Vigilancia Activa en controles semanales y mensuales nos encontramos con grandes variaciones que revelan la diferencia de cumplimiento de medidas de prevención entre unos servicios y otros y que deben servir de base para potenciar las acciones formativas en los mismos.

En los controles semanales destaca la UCSI, que ha sido siempre objeto de especial seguimiento y que se encuentra ubicada en el servicio de Medicina Interna que destaca por el más alto nivel de portadores de SARM en admisión. En los controles mensuales destacan especialmente el citado servicio de Medicina Interna y el servicio de COT, cuya prevalencia en admisión, sin embargo era la más baja.

4. Sobre Procesamiento de las muestras de la Vigilancia Activa

Como ya hemos indicado todos los pacientes en admisión son sometidos a tomas en fosas nasales para la posible identificación de SARM. Por razones ya expuestas no se consigue obtener un 100% de tomas nasales.

De 23.190 pacientes admitidos en los servicios objetos de VA durante todo el periodo de estudio se realizaron 19.243 tomas nasales lo que representó un 83%. Este valor es muy similar al obtenido por Robiseck et al en su estudio realizado en tres hospitales afiliados en Evanston que fue de 84,4% [223]. En ambos se puede considerar un resultado satisfactorio que además va mejorando progresivamente.

De los 22.449 pacientes en los que se realizó tomas nasales 2831 corresponden a pacientes de unidades de cuidados intensivos a los que simultáneamente se les realizó la detección de SARM mediante PCR en tiempo real y cultivos cromogénicos para aislamiento e identificación de SARM. Estas tomas incluyen tanto las realizadas en la admisión como las semanales. En 19.618 pacientes se realizaron tomas nasales, tanto en admisión como mensualmente que solo fueron procesadas mediante cultivos cromogénicos.

Es importante valorar los datos de los cultivos para evaluar, que la utilización de medios cromogénicos directamente, sin un enriquecimiento previo en caldo, hubiera significado la pérdida de un 30,01% de los aislados. Por lo tanto no se puede discutir la necesidad de junto con la siembra directa realizar simultáneamente un pase en caldo enriquecido para obtener mejores resultados.

La PCR tiene un gran valor por la rapidez de su realización y lectura, ya que a las tres horas se puede tener la identificación del SARM. Todo ello si la técnica se realiza adecuadamente, que tiene una excelente sensibilidad y especificidad y consecuentemente un alto VPN y VPP. Ciertamente el costo es superior, pero su inmediatez nos permite la adopción de medidas de prevención con gran rapidez neutralizando la transmisión a partir de ese portador asintomático. Téngase en cuenta que con los cultivos solo hemos obtenido un 40,03% de aislamientos de SARM con 24 horas llegando incluso casi un 8% a las 72 horas. Además de evitar la transmisión a la que nos hemos referido evitamos en muchos casos la aparición de una infección en el propio paciente ya que como hemos comentado anteriormente de un 10–30% de los pacientes colonizados por SARM desarrollaran una infección por dicho microorganismo.

5. Sobre Infecciones por *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina en el periodo de estudio

5.1. Infecciones relacionadas con la asistencia sanitaria (IRAS).

Como ya expusimos 63 pacientes fueron diagnosticados de infecciones por SARM en el periodo de estudio con un total de 68 infecciones relacionadas con la asistencia sanitaria.

De esos 63 pacientes 52 habían sido sometidos a VA lo que significa un 82,5% que se corresponde absolutamente con el global (83%) de los pacientes admitidos en el periodo de estudio como ya hemos señalado anteriormente.

De estos 52 pacientes 30 fueron positivos en fosas nasales concretamente, 19 en el momento de la admisión y 11 en controles posteriores (semanales y mensuales).

En la tabla 13 se relacionan trece de los pacientes en los que se pudo realizar estudio molecular mediante PFGE tanto de VA como a partir del aislamiento de muestra clínica con la que se le hizo el diagnóstico de IRAS. Como ya indicamos anteriormente no se conservaron todas las cepas de aislados en aquel momento para poder realizar este tipo de estudios. No obstante 13 pacientes de 30 significan una muestra aceptable para poder interpretar lo sucedido.

Solo en dos pacientes, concretamente el 2 y el 9 de la citada tabla no coincidió el clon aislado en fosas nasales con el clon aislado en la muestra clínica en la que se diagnóstico la infección, lo que indica que el paciente no se infectó a partir de su estado de portador sino por una transmisión cruzada intrahospitalaria.

En tres de ellos el aislamiento a partir de fosas nasales fue muy próximo a la fecha de la toma de la muestra clínica coincidiendo el mismo clon lo que indicaría que esa gran proximidad en tiempo no permitió la infección a partir del propio paciente. En los 8 restantes (61,5%) pacientes la infección clínica por el mismo clon que el aislado anteriormente en fosas nasales indica que los tratamientos de descolonización tanto nasal como cutáneo no se cumplieron adecuadamente.

La VA cuya eficacia, efectividad y eficiencia nadie hoy duda solo es así si se realiza el estricto cumplimiento de las precauciones de contacto, precauciones universales

como la higiene de manos y tratamiento descolonizador, que por otra parte hemos detectado a lo largo del sistema de Vigilancia Activa que la descolonización nasal con Mupirocina no se estaba cumplimentando adecuadamente en muchos casos.

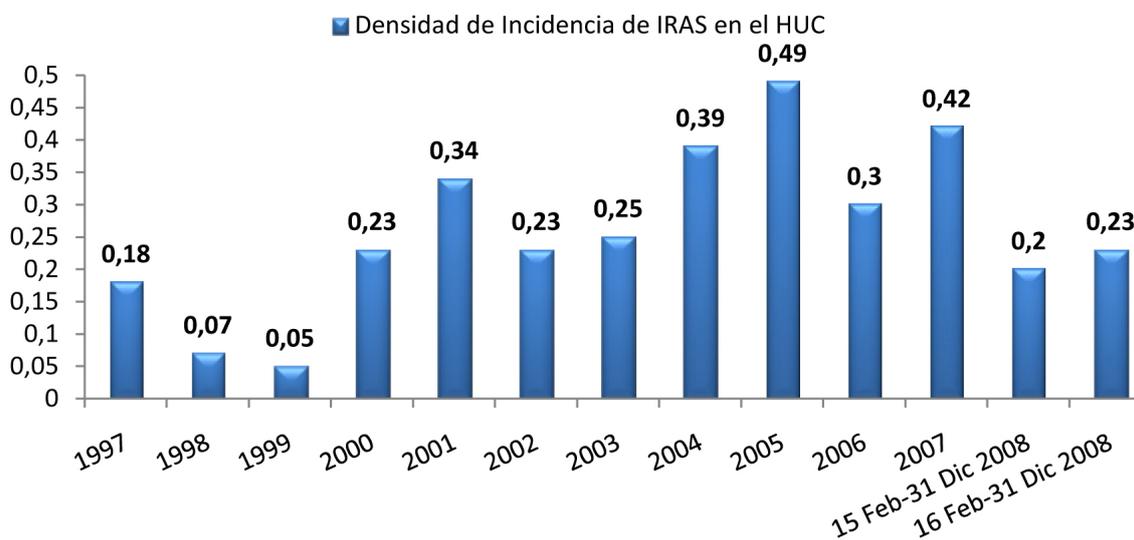
5.1.1. Incidencia acumulada y Densidad de incidencia de las infecciones relacionadas con la asistencia sanitaria por SARM en periodos de estudio.

Realmente la incidencia acumulada es un dato que aunque se debe obtener, no es un indicador adecuado para estudios comparativos con otros centros o evolutivo en el mismo centro.

Es la densidad de incidencia el indicador más utilizado para poder realmente valorar las IRAS tanto en su evolución en cualquier hospital como para la comparación con otros hospitales.

En la figura 16 exponemos la evolución de la densidad de incidencia de IRAS(x 1000 pacientes–día) en el periodo de 1997 a Agosto del 2009.

Figura 16. Densidad de incidencia de las infecciones relacionadas con la asistencia sanitaria por *Staphylococcus aureus* resistente a metilina en el HUC (1997–2009).



Merecen destacarse varios aspectos. Uno que al igual que algunos hospitales de España y otros países occidentales, e incluso mucho antes que otros, iniciamos tardíamente la vigilancia y control de las infecciones por SARM, si nos comparamos con Holanda y algunos países nórdicos que son los que gozan hoy de una situación muy favorable en el control de las infecciones por SARM.

Otra consideración importante es que en 1997 teníamos una densidad de incidencia de infecciones por SARM alta, en relación a los países citados pero baja si la comparamos con la evolución posterior en la década de los 2000.

Las precauciones de contacto y la descolonización de los pacientes colonizados, con la búsqueda de pacientes portadores entre los pacientes que compartían habitación e incluso, planta en el caso de brotes produjeron inicialmente un descenso notable de las infecciones por SARM (1998 y 1999) a niveles que nunca hemos vuelto a recuperar.

A partir del año 2000 se produce una elevación que alcanza valores especialmente elevados en el 2005 y en el 2007. La explicación de esta elevación en el año 2000 y posteriores, con independencia de que señalamos un cambio clonal interesante [224], debe interpretarse a través no solo de un incremento de la circulación de SARM de origen hospitalario en la comunidad, en otros hospitales y en instituciones de mayores, sino además por una progresiva relajación en el cumplimiento de precauciones de contacto y especialmente de la higiene de manos. Ello nos llevo a alcanzar el nivel más alto en el año 2005 con una densidad de incidencia de 0,49‰ días de estancia hospitalaria. La introducción en el 2006 de los productos de base alcohólica para la higiene de manos provocó nuevamente una caída notable de la densidad de incidencia de las infecciones que no obstante se mantuvo en un nivel alto como es un 0,3 ‰ días de estancia hospitalaria. Pero nuevamente se produjo una elevación notable en el 2007 llegando a un 0,42‰ días de estancia hospitalaria.

A finales de primer semestre del 2007 realizamos un estudio de prevalencia de portadores nasales de SARM en el HUC, utilizando cultivo en medios cromogénicos y en el caso de las unidades de cuidados intensivos se acompañaban de la realización a nivel nasal igualmente de una PCR en tiempo real para identificar rápidamente la presencia del SARM.

La primera fase del estudio de prevalencia se realizo entre el 7 de Mayo del 2007 y el 14 de Junio del mismo año. El total de pacientes en los que se estudió estado de portador y que no incluían los que tenían una infección por SARM fue de 383, 31 de ellos colonizados en fosas nasales por SARM lo que represento una tasa de 8,1%, la segunda fase realizada del 20 de noviembre al 3 de diciembre del mismo año, en la que se estudiaron un total de 400 pacientes, 14 de ellos colonizados en fosas nasales por SARM lo que represento una tasa de 3,5%, lo que indica un reservorio y fuente de infección oculta de una gran trascendencia que explica los niveles de densidad de incidencia de infecciones alcanzados y la limitada eficacia de centrar la vigilancia y el control en pacientes infectados. Si añadimos el escaso

cumplimiento de las precauciones de contacto e higiene de manos queda perfectamente justificada la evolución de las infecciones por SARM hasta el año 2007.

Los resultados de los estudios de prevalencia nos llevaron a la conclusión de que era importante iniciar un sistema de Vigilancia Activa tal y como había sido descrito en diferentes guías de relevante importancia: [58], [102], [127], [128].

Tal como hemos descrito en material y métodos iniciamos el Sistema de Vigilancia Activa el 15 de febrero del 2008. Como puede verse la disminución de la densidad de incidencia de las IRAS (figura 16) fue muy importante en el periodo de estudio. En la tabla 37 exponemos el análisis estadístico realizado de las diferencias encontradas para la densidad de incidencia con cada uno de los años del periodo del 2004–2007 ambos incluidos. En todos los casos las diferencias altamente significativas. En ningún caso puede atribuirse esta caída a cualquier otra variable que no sea la implantación del sistema de Vigilancia Activa.

Tabla 37: Análisis estadístico de la IRAS del periodo del 2004–2007.

	N.º DE IRAS	ESTANCIAS	P	CHI CUADRADO
2004	82	211650	< 0,001	13,55
2005	105	212831	< 0,001	30,61
2006	65	214314	0,04	4,12
2007	90	216574	< 0,001	17,77
PERIODO	68	318234		

5.1.2. Incidencia acumulada y Densidad de incidencia de las infecciones relacionadas con la asistencia sanitaria por SARM por servicios.

En las tablas 16 y 17 reflejamos los datos de incidencia acumulada y densidad de incidencia de infecciones relacionadas con la asistencia sanitaria por *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina por servicios.

Es muy importante estudiar los datos de incidencia por servicios y unidades clínicas ya que evidentemente existe una notable variación entre unos servicios y otros en cuanto a factores de riesgo de los pacientes tales como edad, intensidad en la terapias antibióticas, duración de la estancia hospitalaria, reingresos, pluri-morbilidad y maniobras invasivas tanto diagnosticas como terapéuticas a las que son sometidos. Además el cumplimiento de las medidas de control por parte del personal sanitario es variable de unos servicios a otros.

Dado que en algunas ocasiones el número de IRAS es muy bajo resulta imposible valorar estadísticamente las densidades de incidencias obtenidas. No obstante, la UCI destaca como en tantos estudios, por razones obvias, alcanzando un 1.02‰ días de estancia hospitalaria. Este dato es el que justifica que en un sistema de Vigilancia Activa los pacientes de las unidades de cuidados intensivos sean sometidos a la detección de su estado de portador nasal no solo mediante cultivo en medio cromógeno sino también a través de la PCR en tiempo real [218].

También merece destacar la densidad de incidencia de cirugía cardíaca (0,84‰ días de estancia hospitalaria) por las graves repercusiones que pueden tener en estos pacientes las infecciones por SARM. Medicina Interna que en valores absolutos ocupa la segunda posición en número de IRAS su densidad de incidencia es baja, dadas las largas estancias medias de los pacientes de esta especialidad.

5.1.3. Localización clínica de las infecciones relacionadas con la asistencia sanitaria por *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina.

Es importante estudiar las localizaciones clínicas de las IRAS. En nuestro periodo de estudio como puede verse en la tabla 18 destacan las infecciones de piel y partes blandas, seguidas de la infección de localización quirúrgica y en tercer lugar de las bacteriemias tanto primarias como las asociadas a dispositivos. En cuarto lugar podemos encontrar las infecciones respiratorias.

Los cambios clonales que como veremos posteriormente son relevantes a lo largo de todo del periodo en el que fueron estudiados todos los aislados de infecciones/colonizaciones por SARM (1997–2009) tienen una directa relación con las localizaciones clínicas que en consecuencia han evolucionado notablemente. Así en el primer periodo de estudio que incluía los años 1997, 1998, 1999 y 2000 (hasta mayo) el clon Ibérico (ST–247 MRSA I) fue el que predominó absolutamente y las localizaciones clínicas más destacadas fueron las infecciones de localización quirúrgica, infecciones respiratorias, seguidas de las infecciones del tracto urinario (ITU), en cuarto lugar la bacteriemias primarias y asociadas a dispositivos y solo en quinta posición la infecciones de piel y partes blandas [225]. En el periodo de mayo 2000 a diciembre del 2003 se produjo un cambio clonal intenso con un predominio destacadísimo del clon ST–36 MRSA II (EMRSA–16) y como ya había sido descrito anteriormente por otros autores ocuparon la primera posición las infecciones respiratorias, seguidas muy cercanas entre sí, de las infecciones de piel y partes blandas y bacteriemias, produciéndose una caída muy notable de las infecciones de localización quirúrgica y las ITU.

En nuestro periodo de estudio como ya hemos señalado se hicieron absolutamente predominantes el ST-22 MRSA IV (EMRSA-15) y ST-5 MRSA IVa (Pediátrica) quedando relegado el ST-36 MRSA II (EMRSA-16) a una tercera posición muy alejada de los otros dos y consolidándose la prácticamente eliminación del clon Ibérico.

Si vemos ahora cuales son las localizaciones clínicas en nuestro periodo ocupan la primera posición las infecciones de piel y parte blandas seguidas de las infecciones de localización quirúrgica e inmediatamente después y muy próximas las bacteriemias pasando las infecciones respiratorias a cuarta posición y habiendo prácticamente desaparecido las ITU.

En el caso de las ITU es importante señalar la contribución a esa disminución, de la eliminación en nuestro hospital, bastante antes de este periodo de los sistemas de drenaje abiertos sustituyéndose por los sistemas de drenaje cerrados lo que impacta en el conjunto de las infecciones.

Por lo tanto hay que resaltar la espectacular caída de las infecciones respiratorias, el incremento progresivo de las bacteriemias y nuevamente la segunda posición de las infección de localización quirúrgica y en este caso y cercano su valor a la de las bacteriemias.

5.1.4. Distribución por Sexo y Edad de los pacientes con infecciones relacionadas con la asistencia sanitaria.

En la tabla 20 se exponen los datos relativos a las IRAS y su distribución por edad y sexo de los pacientes. Es llamativo, pero habitual en otros estudios, la gran diferencia entre varones y mujeres ya que los valores de los primeros superan el doble de las mujeres en cuanto a IRAS, hasta el punto que representan casi el 70% de todas las infecciones. Evidentemente uno podría pensar en que ingresan mas varones que mujeres pero esto no es así ya que para el año 2008 y 2009 los datos de nuestro hospital indican que para el total de ingresos del año un 52% fueron mujeres y un 48% varones. Es decir una ligera diferencia entre ambos sexos pero superior en el caso de las mujeres.

También existe una diferencia notable de la edad media, ya que en el caso de las mujeres es de 67,45 años y en el caso de los varones 62,32 años, es decir 5 años de diferencia.

Sería importante poder hacer un estudio preciso de la diferencia entre ambos sexos en cuanto a enfermedades subyacentes y motivo de ingreso. No podemos manejar esos datos por su complejidad pero si tenemos un indicador que es un fiel reflejo

de lo expuesto y es el de la estancia media, que además añade el valor de esta como factor de riesgo, y aquí si tenemos datos precisos y significativos. Así para los años 2008 y 2009 fue respectivamente de 10,06 y 10,20 días para los varones y 7,53 y 7,76 días para las mujeres. Es bien conocida la superioridad biológica de las mujeres en cuanto a la salud y la enfermedad a lo largo de todas las edades y que se refleja en un indicador tan evidente como es la esperanza de vida al nacer y en las diferentes edades.

A título informativo diremos que la edad media de los pacientes ingresados para ambos sexos en nuestro hospital es de 49 años mientras que la edad media de los pacientes que sufrieron infecciones es de $63,95 \pm 17,60$ años. Este dato resulta obvio. Lo que sí es interesante es comparar la edad media con la de los periodos anteriores. Así para el periodo que predominó el clon Ibérico, la edad media de los pacientes infectados por dicho clon era de 60 ± 19 años.

En el segundo periodo, cuando se hizo predominante el clon ST-36 SARM II (EMR-SA-16), la edad media de los pacientes infectados se elevó notablemente siendo para este clon de 68 ± 14 años [224]. En nuestro periodo de estudio la edad media ha sido de $63,95 \pm 17,60$ años. Es evidente que hay muchos aspectos epidemiológicos asociados a los diferentes clones que desconocemos, pero que es importante ir reseñando.

5.2. Infecciones adquiridas en la comunidad (IAC).

Las Infecciones adquiridas en la comunidad a medida que esta se ha ido impregnando a partir de los hospitales y de instituciones de mayores, con una colonización creciente de SARM han aumentado su importancia y contribuido a una transmisión cruzada entre comunidad, hospitales e instituciones. En nuestro periodo de estudio afectaron a 51 pacientes con un total de 52 infecciones. Debemos resaltar aquí que cuando hablamos de IAC no estamos refiriéndonos a clones de origen comunitario ya que si bien estas han incrementado su presencia, muy variable según la geografía mundial, en nuestro caso como veremos posteriormente, su presencia todavía es mínima, tanto a nivel de colonizaciones como infecciones por SARM. Tampoco nos estamos refiriendo a los clones de origen porcino, que hasta el momento solo la hemos detectado en los portadores nasales, trabajadores del sector porcino.

Es importante señalar que en este momento las IAC por SARM se aproximan a las IRAS ya que recordemos que estas últimas afectaron a 63 pacientes y las IAC a 51. Nuevamente hay que subrayar la enorme difusión de los SARM en la comunidad lo que constituye la razón principal para implantar el sistema de Vigilancia Activa.

5.2.1. Incidencia acumulada de las infecciones adquiridas en la comunidad por *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina en el periodo de estudio.

En la tabla 21 expusimos los datos de incidencia acumulada de las infecciones adquiridas en la comunidad (extra hospitalarias) con un global para el periodo de 0,16% por cada 100 ingresos. Si lo comparamos con la incidencia acumulada de las infecciones relacionadas con la asistencia sanitaria nos encontramos con que ésta fue de 0,20% para el periodo. Es decir, se va produciendo un acercamiento entre las infecciones adquiridas en la comunidad y las relacionadas con la asistencia sanitaria que es previsible, si se mantiene y mejora la vigilancia y control de las infecciones por SARM en nuestro hospital, que acabaran siendo la incidencia de estas últimas inferior a las otras.

5.2.2. Incidencia acumulada de infecciones adquiridas en la comunidad por *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina por servicios.

Cuando vemos ahora según servicios y en este caso hablamos de la incidencia acumulada vemos que destaca en primer lugar Cirugía vascular, consecuencia lógica de los factores de riesgo intrínsecos y extrínsecos de estos pacientes.

5.2.3. Localización clínica las Infecciones adquiridas en la comunidad por SARM.

En las localizaciones clínicas hay un predominio absoluto de las infecciones de piel y partes blandas (tabla 23) seguidas de bacteriemias con casi un 20% y de infecciones respiratorias incluyendo neumonías con un 11,54% que a diferencia de las IRAS no están en ningún caso asociadas a ventilación mecánica.

Cuando comparamos las IAC con las IRAS (tabla 25) podemos ver que en ambos casos predominaron las infecciones de piel y partes blandas si bien con una gran diferencia a favor de las IAC que superan incluso en números absolutos a las IRAS.

5.2.4. Distribución por Sexo y Edad de los pacientes con infecciones adquiridas en la comunidad.

Cuando observamos en la tabla 26 la comparación de las infecciones relacionadas con la asistencia sanitaria y las adquiridas en la comunidad según Sexo y Edad

nos encontramos nuevamente con un claro predominio de los varones que nuevamente tiene que ver con los mejores niveles de salud de las mujeres en cualquier ámbito de consideración.

5.3. Bacteriemias por *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina.

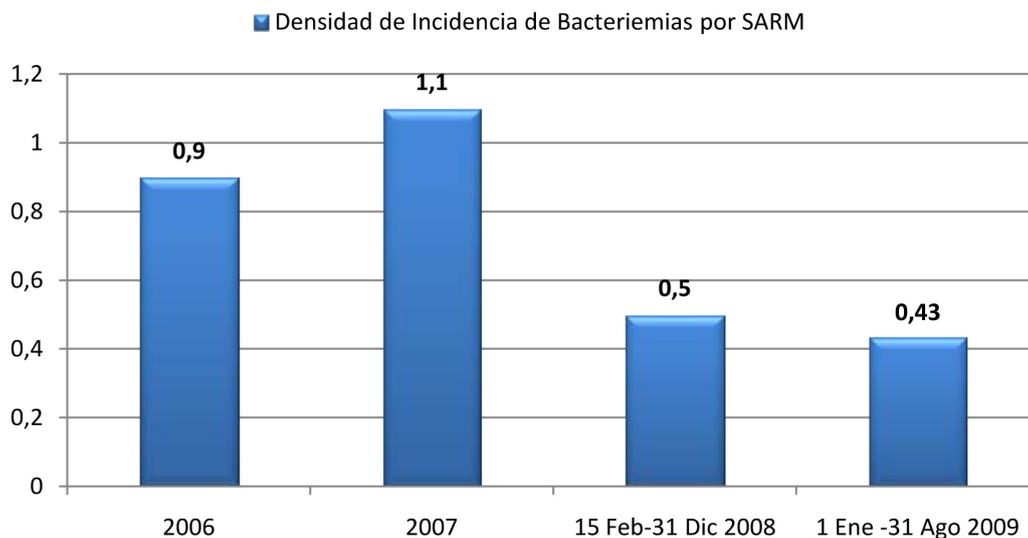
Las bacteriemias cualquiera que sea el agente causal que estudiemos, constituyen globalmente la infección con mayor trascendencia clínica. Especial interés han adquirido en los últimos años los que tienen como agente etiológico a bacterias multiresistentes.

Ciertamente dentro de las bacteriemias cuya etiología son bacterias multiresistentes ocupan una posición muy importante las producidas por SARM que indiscutiblemente incrementan la mortalidad respecto a las producidas por SASM.

Por todo lo anterior las bacteriemias por SARM constituyen un indicador muy sensible e importante en relación con la vigilancia y control.

Para el total del periodo objeto de nuestro estudio el número de bacteriemias nosocomiales por SARM fue 15, lo que se traduce para dicho periodo en una densidad de incidencia de 0,47 por 10.000 días de estancia hospitalaria (0,50 en el periodo del 15 de Febrero al 31 de Diciembre del 2008 y 0,43 en el periodo comprendido entre el 1 de Enero y el 31 de Agosto del 2009). En la figura 17 reflejamos los datos correspondientes a los dos periodos de nuestro estudio, así como los dos años previos comprobando que estos últimos duplican los valores del periodo de Vigilancia Activa siendo esta diferencia altamente significativa ($p < 0,007$).

Figura 17: Densidad de incidencia de las bacteriemias hospitalarias por *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina.



Por otra parte en la figura 12 recogemos los datos de EARSS para el año 2009 y en la que se reflejan las diferencias entre bacteriemias, tanto relacionadas con la asistencia sanitaria como las adquiridas en la comunidad que fueron causadas por SARM.

La primera consideración es que al igual para el conjunto de infecciones por SARM, las bacteriemias adquiridas en la comunidad se aproximan a las relacionadas con la asistencia sanitaria concretamente 11 y 15 respectivamente. Ello confirma la afirmación que ya realizamos relativa a la intensa impregnación de la comunidad por SARM.

España figura en el mapa EARSS, entre los países en los que el porcentaje de resistencia se mueve en el rango de 25–50%.

Nuestro hospital se sitúa en el año 2009 en el rango inmediatamente inferior que es de 10–25%. Ya en el año 2008 estábamos incluidos en dicho rango. Sin embargo en el 2006 y 2007 nos situamos entre el 25–50% con valores claramente altos. Si queremos valorar con más detalle nuestra situación en relación con los distintos países incluidos en el estudio EARSS podemos dirigirnos a la tabla 38.

Tabla 38: Sensibilidad de los aislamientos de *Staphylococcus aureus* resistentes a la meticilina en países participantes en el EARSS en el año 2009.

COUNTRY	YEAR	ANTIBIOTIC-GROUP	S	I	R	TOTAL N	%S	%I	%R
Austria (1746)	2009	MRSA	1637	0	109	1746	93.76	0.00	6.24
Bélgica (949)	2009	MRSA	749	0	200	949	78.93	0.00	21.07
Bulgaria (221)	2009	MRSA	186	0	35	221	84.16	0.00	15.84
Chipre (89)	2009	MRSA	60	0	29	89	67.42	0.00	32.58
Republic Checa (1695)	2009	MRSA	1448	0	247	1695	85.43	0.00	14.57
Dinamarca (1395)	2009	MRSA	1366	0	29	1395	97.92	0.00	2.08
Estonia (213)	2009	MRSA	206	0	7	213	96.71	0.00	3.29
Finlandia (974)	2009	MRSA	955	0	19	974	98.05	0.00	1.95
Francia (4720)	2009	MRSA	3646	0	1074	4720	77.25	0.00	22.75
Alemania (1887)	2009	MRSA	1539	0	348	1887	81.56	0.00	18.44
Grecia (996)	2009	MRSA	594	0	402	996	59.64	0.00	40.36
Hungría (1068)	2009	MRSA	758	0	310	1068	70.97	0.00	29.03
Islandia (59)	2009	MRSA	59	0	0	59	100.00	0.00	0.00
Irlanda (1261)	2009	MRSA	923	0	338	1261	73.20	0.00	26.80
Italia (978)	2009	MRSA	612	0	366	978	62.58	0.00	37.42
Letonia (186)	2009	MRSA	169	0	17	186	90.86	0.00	9.14
Lituania (255)	2009	MRSA	226	0	29	255	88.63	0.00	11.37
Luxemburgo (113)	2009	MRSA	98	0	15	113	86.73	0.00	13.27
Malta (85)	2009	MRSA	35	0	50	85	41.18	0.00	58.82
Holanda (1035)	2009	MRSA	1025	0	10	1035	99.03	0.00	0.97
Noruega (907)	2009	MRSA	904	0	3	907	99.67	0.00	0.33
Polonia (506)	2009	MRSA	404	0	102	506	79.84	0.00	20.16
Portugal (1824)	2009	MRSA	928	0	896	1824	50.88	0.00	49.12
Rumania (47)	2009	MRSA	31	0	16	47	65.96	0.00	34.04
Eslovenia (471)	2009	MRSA	426	0	45	471	90.45	0.00	9.55
España (1715)	2009	MRSA	1270	0	445	1715	74.05	0.00	25.95
Suecia (2457)	2009	MRSA	2432	0	25	2457	98.98	0.00	1.02
Reino Unido (2883)	2009	MRSA	2081	0	802	2883	72.18	0.00	27.82

Resalta brutalmente la diferencia entre países como Holanda (0,97%), Noruega (0,33%), Finlandia (1,95%), Dinamarca (2,08%) y Suecia (1,02%) con la de Grecia (40,36%), Hungría (29,03%), Italia (37,42%), España (25,95%), Portugal (49,12%) y el Reino Unido (27,82%).

Es evidente por lo tanto que hemos mejorado notablemente nuestra situación a partir de la introducción de sistema de Vigilancia Activa pero que todavía se puede hacer mucho más. Es necesario por lo tanto mantener y mejorar en lo posible este sistema así como las medidas de control tales como higiene de manos, precauciones de contacto, descolonización de portadores y todas aquellas que garanticen maniobras terapéuticas y diagnósticas seguras así como todo lo relativo a la limpieza y desinfección del medio hospitalario.

En la tabla 28 exponemos la evolución de la densidad de incidencia de bacteriemias por SARM a lo largo de los trimestres del periodo de estudio. No existe una variación que se pueda reseñar, máxime teniendo en cuenta el número tan bajo de casos de bacteriemias.

Cuando observamos la distribución por servicios de las bacteriemias por SARM nos encontramos nuevamente que bajo el número de casos es difícil extraer ninguna conclusión salvo señalar que la especialidad de Medicina Interna presenta el porcentaje más alto y sobre todo la no existencia de bacteriemias en muchos servicios o un solo caso en la mayoría de los restantes.

6. Sobre Aislamientos de *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina en muestras clínicas

En 678 pacientes identificamos a través del SVA el SARM en fosas nasales mientras que por muestra clínica se identificaron 90 pacientes, de los cuales 41 fueron colonizaciones hospitalarias y extrahospitalarias, 33 infecciones relacionadas con la asistencia sanitaria y 35 infecciones adquiridas en la comunidad. Esto quiere decir que del total de 768 pacientes en los que hemos identificado el SARM en nuestro periodo de estudio solo en 90 lo hemos hecho por muestra clínica, es decir el SVA nos ha proporcionado la identificación del 88,3% de los que 30 hicieron posteriormente una IRAS.

En conclusión sin el SVA, como ya han reflejado otros autores, solo hubiéramos diagnosticados una mínima parte de los SARM en nuestro hospital, de los que además el 75,5% eran ya infecciones, es decir un diagnóstico tardío desde el punto de vista de la vigilancia y el control.

7. Sobre Distribución por edad y sexo de pacientes colonizados e infectados por *Staphylococcus aureus* meticilin resistente

En la tabla 30 se expusieron la distribución por edad y sexo de pacientes colonizados e infectados por SARM. En los pacientes colonizados hay un predominio igualmente de los varones sobre las mujeres al igual que en los infectados si bien la diferencia es menor. En cuanto a la edad media es exactamente igual la de los pacientes colonizados y la de los infectados.

8. Sobre Medidas de control adoptadas y evolución de los pacientes con diagnóstico de colonización y/o infección por *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina

Cuando valoramos las medidas de control adoptadas con los pacientes infectados o colonizados podemos ver que en un 16,3% no se pudo aplicar las medidas de descolonización nasal ni cutánea ni las precauciones de contacto porque su identificación se produjo posterior al alta o exitus del paciente. En el caso del alta todavía no hemos podido instaurar por problemas de recursos la citación del paciente y la aplicación de las medidas de seguimiento posterior aunque sea en régimen ambulatorio. Del 83,7% restante, en 19,3% de los pacientes se instauro tratamiento descolonizador y precauciones de contacto pudiendo retirarse el mismo tras tres controles de portador es negativos. Un 11,5% falleció antes del alta hospitalaria. Por último un 69,2% recibieron el alta hospitalaria antes de terminar el tratamiento descolonizador y consecuentemente sin poder realizarse los controles de negativización del estado de portador.

Nuevamente nos encontramos con un problema ya que somos conscientes de que muchos de ellos recuperaron, si es que lo perdieron, su estado de portadores, lo que repercutirá por una parte en la diseminación de los SARM en la comunidad y por otra en que muchos de ellos tendrán futuros reingresos en nuestro centro o en otros. Evidentemente en nuestro hospital el SVA detectara en muchos casos su estado de portador. Pero sería deseable la instauración de un sistema de alarma informatizada que señalara en su reingreso, el antecedente de haber sido portador o estar infectado por SARM.

9. Sobre Estudio de sensibilidad de los aislados a Mupirocina, Ácido fusídico, Vancomicina y Linezolid

En la tabla 31 hemos expuesto los resultados de la resistencia a Mupirocina de nuestros aislados de SARM, como puede verse la resistencia de alto nivel (HLR) ha sido de un 12,9%, cifra que es similar a la encontrada en otros estudios dentro y fuera de España [176], [225], [226]. La resistencia de bajo nivel (LLR) fue de 3,91%. A continuación exponemos la evolución de la resistencia a Mupirocina del SARM en nuestro hospital (tabla 39).

Tabla 39: Evolución de la resistencia de la Mupirocina.

	N PACIENTES	% SENSIBLE	% RESISTENTE	% HLR	% LLR
2001	85	87,1	12,9	5,9	7,0
2002	79	70,9	29,1	19,0	10,1
2003	84	76,2	23,8	20,2	3,6
2004	120	83,3	16,7	12,5	4,2
2005	124	91,9	8,1	3,3	4,8
2006	85	75,3	24,7	7,1	17,6
2007	126	94,4	5,6	3,2	2,4
PERIODO DE ESTUDIO	714	83,2	16,8	12,9	3,9

Puede verse que inicialmente llegamos a valores de 19 y 20% en cuanto a la resistencia de alto nivel de la Mupirocina que bajaron con posterioridad al año 2004 y que se han incrementado posteriormente en nuestro periodo de estudio.

La evolución irregular de la resistencia a la Mupirocina no ha seguido hasta ahora un perfil de incremento progresivo sino con subidas y bajadas, igual que en los estudios de otros autores [176].

Es interesante y en este momento lo estamos estudiando valorar la resistencia a la Mupirocina en los diferentes clones que han circulado en nuestro hospital, así como estudiarla asociada a otras variables.

En la tabla 32 reflejamos igualmente la evolución que tuvo la sensibilidad inicial de la Mupirocina observándose que un 1,68% de los aislados sensibles inicialmente a la Mupirocina tras tratamiento descolonizador pasaron a desarrollar resistencia de alto nivel a dicho antibiótico.

En la tabla 33 exponemos la sensibilidad a Ácido Fusídico que es la alternativa de tratamiento descolonizador que tenemos cuando existe resistencia a la Mupirocina. Afortunadamente solo en un caso encontramos resistencia lo que representa un 0,14%.

La sensibilidad del SARM en nuestro periodo de estudio a la Vancomicina y Linezolid (tabla 34 y 35) ha sido del 100%.

10. Sobre Estudio clonal de las cepas aisladas

Para el estudio epidemiológico de infecciones y colonizaciones por SARM es básica la aplicación de técnicas moleculares que nos permitan identificar en cada momento, los clones presentes y cuál ha sido su evolución.

Dos técnicas moleculares podemos utilizar para el estudio clonal. Por una parte la electroforesis en campo pulsante (PFGE) que sigue siendo sin duda el gold estándar. Por otra parte el spa typing que tiene una magnífica correlación con el PFGE. La ventaja de este último es su mayor rapidez. Esta ventaja indicaría su utilidad sobre todo en la investigación inmediata de posibles clúster, pero tiene poder discriminatorio.

En la tabla 36 exponemos los diferentes clones aislados en el periodo de estudio, con su porcentaje de identificación.

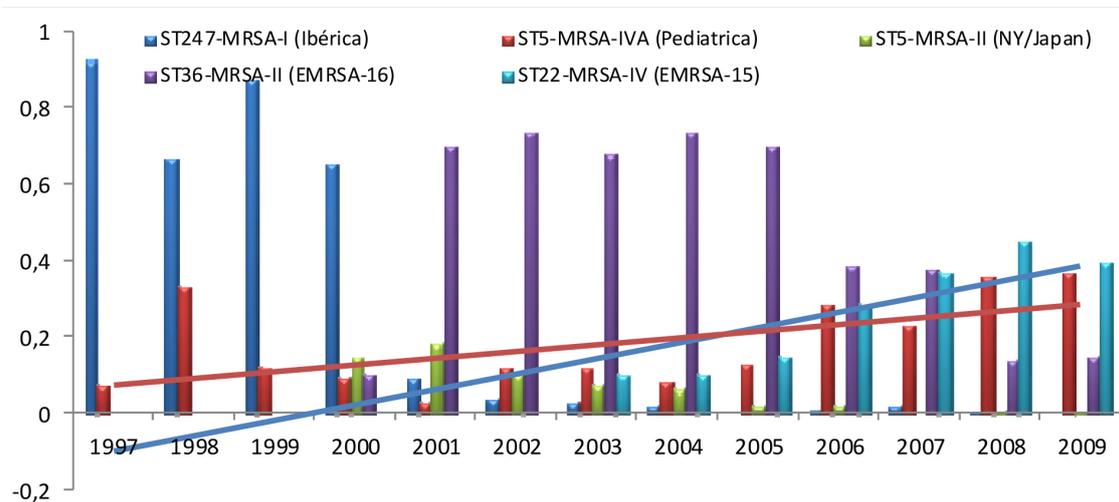
Está claro que hay dos clones predominantes ST-22 SARM IV (EMRSA-15) y ST-5 SARM IV a (Pediátrica) con un 42,84% y 36,59% respectivamente seguidas de la ST-36 SARM II (EMRSA-16) con un 14,97%. La presencia de los otros clones es mínima si bien es importante resaltar su significado.

En primer lugar hay que destacar el predominio casi total de clones de origen hospitalario con mínima presencia de clones adquiridos en la comunidad, concretamente solo hemos aislado tres de las cuales dos fueron ST-8 SARM IV (USA-300) y una ST-88 SARM IV. Es necesario subrayar esto por el interés creciente que tienen epidemiológicamente los clones de origen comunitario en muchos países especialmente en Estados Unidos donde el aislamiento del clon ST-8 SARM IV (USA-300) tanto en infecciones de aparición hospitalaria como comunitaria es cada vez más frecuente junto con la USA-100 llegando a ser los clones principales en muchos estados [95]. Evidentemente la vigilancia y particularmente la Vigilancia Activa en nuestros hospitales permitirán detectar su evolución en nuestro medio.

También es interesante señalar que solo hemos aislados dos ST-398 SARM IV que son clones de procedencia animal especialmente de cerdos que están siendo cada vez más estudiadas desde su identificación en el entorno de trabajadores del sector porcino produciendo algunas infecciones sobre todo de piel y partes blandas [79]. En nuestro caso los dos aislados fueron identificados a través del SVA tratándose de portadores nasales.

Es muy interesante comparar la distribución en nuestro estudio de los clones con su evolución previa así como con el resto de España. A causa de la insuficiencia de datos relativos a nuestro país salvo algunos estudios básicamente multicéntricos.

Figura 18. Evolución de los clones de SARM en el HUC (1997–2007).



Como podemos observar en la figura 18 desde 1997 al año 2000 ambos inclusive, hubo un predominio absoluto del clon ST–247 SARM I (Ibérica) con una presencia discreta del ST–5 SARM IV a (Pediátrica). Esta situación era común en toda España aunque no así en Estados Unidos ni en muchos otros países europeos. En el 2001 se hace absolutamente predominante ST–36 SARM II (EMRSA–16) que había iniciado su aparición el año anterior.

Del 2001 al 2005, ambos incluidos el ST–36 SARM II (EMRSA–16) es absolutamente predominante con la presencia minoritaria de otros clones (ST–22 SARM IV (EMRSA–15), ST–5 SARM II variant (NY Japan) y la progresiva desaparición del clon Ibérico. En 2006 y 2007 continua la ST–36 SARM II (EMRSA–16) siendo la más frecuente aunque con una clara disminución, acompañada del incremento del ST–5 SARM IV a (Pediátrica) y del ST–22 SARM IV (EMRSA–15) que en el 2007 casi igual a ST–36 SARM II (EMRSA–16). En el año 2008 se hacen absolutamente predominantes los clones ST–5 SARM IV a (Pediátrica) y ST–22 SARM IV (EMRSA–15) y se acentúa la disminución del ST–36 SARM II (EMRSA–16). Finalmente en el 2009 el ST–22 SARM IV (EMRSA 15) es el predominante seguida del ST–5 SARM IVa (Pediátrica) y con distancia, en tercer lugar el ST–36 SARM II (EMRSA–16).

Nuestra situación es particular cuando la comparamos con el resto de España y otros países europeos. El predominio inicial absoluto del clon Ibérico si es compartida con el resto de España. Como hemos señalado a partir del año 2001 se

hizo netamente predominante en nuestro hospital el ST-36 SARM II (EMRSA-16), cuya presencia en el resto de España ha sido mínima, excepto en Galicia que también se difundió este clon. Pero no así en el Reino Unido y muchos países europeos [227], [228], [229], [230], [231], [232]. En la península durante el periodo citado fue dominante el complejo clonal 5 especialmente ST-125 SARM IV junto con el ST-5 SARM IV a (Pediátrica).

A partir del 2006 se produce un incremento progresivo del ST-22 SARM IV (EMRSA-15) y del ST-5 SARM IV a (Pediátrica) con la simultánea disminución del ST-36 SARM II (EMRSA-16). Es llamativo que el ST-125 SARM IV, relacionado con el complejo clonal Pediátrico, ha sido prácticamente inexistente en nuestro hospital a diferencia del resto de España y que fue también hallada en el sur de Francia [27].

En el periodo de nuestro estudio se ha hecho dominante como hemos dicho el ST-22 SARM IV (EMRSA-15) seguido del ST-5 SARM IV a (Pediátrica). Nuevamente se marcan grandes diferencias con el resto de España en la que el ST-22 SARM IV (EMRSA-15) solo ha sido identificado en un hospital de Mallorca. Este clon es la predominante en estudios muticentricos realizados en Europa en los últimos años. Sí compartimos con el resto de España la alta frecuencia del ST-5 SARM IV a (Pediátrica).

Es muy difícil en el momento actual, interpretar estas evoluciones clonales que llevan incluso, a la práctica desaparición de clones dominantes como fue el Ibérico en nuestro hospital hasta el año 2000, para ser reemplazadas por otras. Está claro que desconocemos muchos aspectos a nivel bacteriano que condicionan estos importantes cambios epidemiológicos. Será necesario poder profundizar en el conocimiento de factores de virulencia y transmisibilidad que contribuyan a dichos cambios tanto cualitativamente como cuantitativamente. También es evidente que nuestra situación geográfica y nuestra intensa relación de convivencia con un turismo importante de países europeos sobre todo Alemania, Inglaterra y Francia hacen que marquen profundas diferencias a nivel de la distribución clonal con el resto de España.

VI. Conclusiones

1. Los altos valores de prevalencia de portadores nasales de *Staphylococcus aureus* meticilin resistente en admisión en el Hospital Universitario de Canarias evidencian la alta difusión de SARM en la comunidad y son coherentes con los datos epidemiológicos de infecciones por SARM en nuestro hospital.
2. La alta prevalencia citada y los datos epidemiológicos previos de infecciones por SARM hacen absolutamente necesario la implantación de un Sistema de Vigilancia Activa como única alternativa efectiva y eficiente para mejorar el control de las infecciones por *Staphylococcus aureus* meticilin resistente.
3. El sistema de Vigilancia Activa que se implanto en el HUC en febrero del 2008 responde a todos los criterios que aconsejan actualmente los grupos de expertos, incluyendo por supuesto la utilización de PCR en tiempo real en las Unidades de Cuidados Intensivos (UCIs). Consideramos importante, además, que nuestra estrategia incluyó desde el principio una medida adicional que mejora el sistema. Concretamente la realización de controles de portadores en fosas nasales semanales en las UCIs y mensuales en el resto de servicios objetos de Vigilancia Activa, ya que no solamente incrementa la detección de portadores sino que sirve como indicador de cumplimiento de las medidas de control en los diferentes servicios. Nuestro SVA fue desde el principio selectivo, excluyendo aquellos servicios y unidades que los datos epidemiológicos previos y los estudios de prevalencia de portadores así lo aconsejaban.
4. Los valores de Densidad de Incidencia de las infecciones relacionadas con la asistencia sanitaria han experimentado una intensa disminución, altamente significativa, a partir de la puesta en marcha del sistema de Vigilancia Activa. Existen notables diferencias entre los servicios de nuestro hospital, claramente relacionadas con los factores de riesgo de los pacientes en ellos hospitalizados. El alto grado de incumplimiento de precauciones de contacto, especialmente en relación con la higiene de manos han disminuido notablemente la efectividad, convirtiéndose su mejora en un objetivo fundamental del sistema.
5. La localización clínica más frecuente de las infecciones relacionadas con la asistencia sanitaria es la infección de piel y partes blandas seguidas de la infección de localización quirúrgica, bacteriemias e infecciones respiratorias. El resto de las localizaciones clínicas es mínima, habiendo prácticamente desaparecido las infecciones del tracto urinario, que en periodos iniciales ocuparon una posición importante. Los cambios clonales que se han ido produciendo desde que iniciamos su estudio en el año 1997 están en parte relacionados con variaciones en las localizaciones clínicas.

6. Como en otros estudios existe una gran diferencia en la frecuencia de infecciones entre varones y mujeres hasta el punto que los varones duplican a las mujeres, siendo además la edad media de las mujeres infectadas muy superior a la de los varones. Esto se debe a los mejores niveles de salud de las mujeres en cualquier edad y ámbito de consideración.
7. Las infecciones adquiridas en la comunidad se han incrementado progresivamente aproximándose en nuestro periodo de estudio a las infecciones relacionadas con la asistencia sanitaria. Ello evidencia nuevamente la gran difusión de los SARM en la comunidad y en instituciones residenciales, de mayores especialmente. Esta situación epidemiológica reafirma la necesidad de la implantación de un sistema de Vigilancia Activa.
8. Las infecciones adquiridas en la comunidad tienen su localización clínica más frecuente en la infección de piel y partes blandas seguidas de las bacteriemias e infecciones respiratorias, que a diferencia de las infecciones relacionadas con la asistencia sanitaria no están asociadas a ventilación mecánica. Al igual que en el caso de las infecciones relacionadas con la asistencia sanitaria, las infecciones adquiridas en la comunidad son mucho más frecuentes en los varones que en las mujeres, siendo las edades medias en ambos sexos superiores a la de las infecciones relacionadas con la asistencia sanitaria.
9. Las bacteriemias constituyen por muchas razones el indicador más importante y preciso a nivel de infecciones. En nuestro estudio la reducción de las bacteriemias hospitalarias por SARM ha sido muy intensa, con alto nivel de significación, a partir de la introducción del sistema de Vigilancia Activa. En el EARSS ocupamos un nivel inferior al de España en su conjunto, pero todavía lejos de los niveles alcanzados por Holanda y países nórdicos.
10. En un porcentaje muy alto de pacientes colonizados las medidas de descolonización nasal y cutánea no se completaron, o incluso no se aplicaron debido al alta de los pacientes, lo que significa su retorno a la comunidad en muchos casos siendo todavía portadores de SARM.
11. No se ha producido en el periodo de estudio, en relación con años anteriores una modificación en los niveles de resistencia a Mupirocina que sigue manteniendo una alta eficacia. La sensibilidad a Ácido Fusídico, Vancomicina y Linezolid es del 100%.

12. Es importante resaltar que el origen clonal de nuestros aislados es hospitalario con solo dos aislamientos de origen porcino y tres de origen comunitario, muy lejos de lo que está sucediendo en muchos países occidentales.

13. Existen grandes diferencias entre algunos de los clones aislados en nuestro hospital en el periodo de estudio y los referidos en el resto de España, como ya sucedía en periodos anteriores. La evolución clonal con la eliminación incluso de clones dominantes previos como el Ibérico es difícil de interpretar ya que es evidente que desconocemos muchas características a nivel bacteriano que condicionan estos importantes cambios epidemiológicos.

Bibliografía

1. Centers for Disease Control and Prevention. Methicillin resistant *Staphylococcus aureus*, 2007. Available at: http://www.cdc.gov/ncidod/dhqp/ar_mrsa.html. Accessed June 2008.
2. Centers for Disease Control and Prevention. Methicillin resistant *Staphylococcus aureus*, 2010. Available at: <http://www.cdc.gov/mrsa/statistics/index.html>.
3. Kloos WE, Scheleifer KH, Goetz F, The genus *Staphylococcus* In: Ballows A, Truper HG, Dworkin M, et al, eds. *The Prokaryotes*. 2 ed. New York: Springer Verlag; 1992:1369–1420.
4. Kloos WE, Bannerman TL. *Staphylococcus* and *Micrococcus*. In Murray PR, Baron EJ, Pfaller MA, et al, *Manual of Clinical Microbiology*. 6th ed. Washington, DC: ASM Press; 1995:282–298.
5. Lowy FD. *Staphylococcus aureus* infections. *N Engl J Med*. 1998 Aug 20; 339(8):520–32.
6. Dinges MM, Orwin PM, Schlievert PM. Exotoxins of *Staphylococcus aureus*. *Clin Microbiol Rev*. 2000 Jan; 13(1):16–34.
7. Von Eiff C, Becker K, Machka K, Stammer H, Peters G. Nasal carriage as a source of *Staphylococcus aureus* bacteremia. Study Group. *N Engl J Med*. 2001 Jan 4; 344(1):11–6.
8. Von Eiff C, Kipp F, Becker K. Intranasal mupirocin to prevent postoperative infections. *N Engl J Med*. 2002 Oct 10; 347(15):1207–8.
9. Laupland KB, Church DL, Mucenski M, Sutherland LR, Davies HD. Population-based study of the epidemiology of and the risk factors for invasive *Staphylococcus aureus* infections. *J Infect Dis*. 2003 May 1; 187(9):1452–9.
10. Datta R, Huang SS. Risk of infection and death due to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in long-term carriers. *Clin Infect Dis*. 2008 Jul 15; 47(2):176–81.
11. Hiramatsu K, Cui L, Kuroda M, Ito T. The emergence and evolution of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Trends Microbiol*. 2001 Oct; 9(10):486–93.
12. Baba T, Takeuchi F, Kuroda M, Yuzawa H, Aoki K, Oguchi A, et al. Genome and virulence determinants of high virulence community-acquired MRSA. *Lancet*. 2002 May 25; 359(9320):1819–27.
13. McGahee W, Lowy FD. Staphylococcal infections in the intensive care unit. *Semin Respir Infect*. 2000 Dec; 15(4):308–13.
14. Cheung AL, Projan SJ, Gresham H. The Genomic Aspect of Virulence, Sepsis, and Resistance to Killing Mechanisms in *Staphylococcus aureus*. *Curr Infect Dis Rep*. 2002 Oct; 4(5):400–410.
15. Tenover FC, Pearson ML. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Emerg Infect Dis*. 2004 Nov; 10(11):2052–3.
16. Hooper DC. Emerging mechanisms of fluoroquinolone resistance. *Emerg Infect Dis*. 2001 Mar–Apr; 7(2):337–41.
17. Vindel A, Cuevas O, Cercenado E, Marcos C, Bautista V, Castellares C, et al; Spanish Group for the Study of *Staphylococcus*. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in Spain: molecular epidemiology and utility of different typing methods. *J Clin Microbiol*. 2009 Jun; 47(6):1620–7.
18. 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 Dec 1; 186(11):1603–7.

19. Arias CA, Vallejo M, Reyes J, Panesso D, Moreno J, Castaneda E, et al. Clinical and microbiological aspects of linezolid resistance mediated by the *cfz* gene encoding a 23S rRNA methyltransferase. *J Clin Microbiol.* 2008 Mar; 46(3):892–6.
20. Barber M. Methicillin-resistant *staphylococci*. *J Clin Pathol.* 1961 Jul; 14:385–93.
21. Jevons, M. P. 1961. Celbenin-resistant *staphylococci*. *Br. Med. J.* i:124–125.
22. Chambers HF. The changing epidemiology of *Staphylococcus aureus*? *Emerg Infect Dis.* 2001 Mar–Apr; 7(2):178–82.
23. 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 Sep; 178(18):5464–71.
24. Chung M, Antignac A, Kim C, Tomasz 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 Aug; 52(8):2709–17.
25. Ito T, Katayama Y, Hiramatsu K. Cloning and nucleotide sequence determination of the entire *mec* DNA of pre-methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* N315. *Antimicrob Agents Chemother.* 1999 Jun; 43(6):1449–58.
26. Ito T, Katayama Y, Asada K, Mori N, Tsutsumimoto K, Tiensasitorn C, et al. Structural comparison of three types of *staphylococcal* cassette chromosome *mec* integrated in the chromosome in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2001 May; 45(5):1323–36. Erratum in: *Antimicrob Agents Chemother* 2001 Dec; 45(12):3677.
27. Grundmann H, Aanensen DM, van den Wijngaard CC, Spratt BG, Harmsen D, Friedrich AW; European *Staphylococcal* Reference Laboratory Working Group. Geographic distribution of *Staphylococcus aureus* causing invasive infections in Europe: a molecular-epidemiological analysis. *PLoS Med.* 2010 Jan 12; 7(1).
28. Ito T, Ma XX, Takeuchi F, Okuma K, Yuzawa H, Hiramatsu K. Novel type V *staphylococcal* cassette chromosome *mec* driven by a novel cassette chromosome recombinase, *ccrC*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2004 Jul; 48(7):2637–51.
29. Berglund C, Ito T, Ikeda M, Ma XX, Soderquist B, Hiramatsu K. Novel type of *staphylococcal* cassette chromosome *mec* in a methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* strain isolated in Sweden. *Antimicrob Agents Chemother.* 2008 Oct; 52(10):3512–16.
30. Descloux S, Rossano A, Perreten V. Characterization of new *staphylococcal* cassette chromosome *mec* (SCC*mec*) and topoisomerase genes in fluoroquinolone- and methicillin-resistant *Staphylococcus pseudintermedius*. *J Clin Microbiol.* 2008 May; 46(5):1818–23.
31. Higuchi W, Takano T, Teng LJ, Yamamoto T. Structure and specific detection of *staphylococcal* cassette chromosome *mec* type VII. *Biochem Biophys Res Commun.* 2008 Dec 19; 377(3):752–6.
32. Zhang K, McClure JA, Elsayed S, Conly JM. Novel *staphylococcal* cassette chromosome *mec* type, tentatively designated type VIII, harboring class A *mec* and type 4 *ccr* gene complexes in a Canadian epidemic strain of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2009 Feb; 53(2):531–40.

33. Shore AC, Deasy EC, Slickers P, Brennan G, O'Connell B, Monecke S, et al. Detection of *staphylococcal* cassette chromosome mec type XI carrying highly divergent *mecA*, *mecI*, *mecR1*, *blaZ*, and *ccr* genes in human clinical isolates of clonal complex 130 methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2011 Aug; 55(8):3765–73.
34. Deurenberg RH, Stobberingh EE. The evolution of *Staphylococcus aureus*. *Infect Genet Evol*. 2008 Dec; 8(6):747–63.
35. Faria NA, Carrico JA, Oliveira DC, Ramirez M, de Lencastre H. Analysis of typing methods for epidemiological surveillance of both methicillin-resistant and methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* strains. *J Clin Microbiol*. 2008 Jan; 46(1):136–44.
36. Chen L, Mediavilla JR, Oliveira DC, Willey BM, de Lencastre H, Kreiswirth BN. Multiplex real-time PCR for rapid *Staphylococcal* cassette chromosome mec typing. *J Clin Microbiol*. 2009 Nov; 47(11):3692–706.
37. Boyle–Vavra S, Daum RS. Reliability of the BD GeneOhm methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) assay in detecting MRSA isolates with a variety of genotypes from the United States and Taiwan. *J Clin Microbiol*. 2010 Dec; 48(12):4546–51.
38. 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 Nov; 62 Suppl 2:ii65–74.
39. Wyllie DH, Crook DW, Peto TE. Mortality after *Staphylococcus aureus* bacteraemia in two hospitals in Oxfordshire, 1997–2003: cohort study. *BMJ*. 2006 Aug 5; 333(7562):281.
40. Cosgrove SE, Sakoulas G, Perencevich EN, Schwaber MJ, Karchmer AW, Carmeli Y. Comparison of mortality associated with methicillin-resistant and methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* bacteremia: a meta-analysis. *Clin Infect Dis*. 2003 Jan 1; 36(1):53–59.
41. Cosgrove SE, Qi Y, Kaye KS, Harbarth S, Karchmer AW, Carmeli Y. The impact of methicillin resistance in *Staphylococcus aureus* bacteremia on patient outcomes: mortality, length of stay, and hospital charges. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2005 Feb; 26(2):166–74.
42. Laupland KB, Ross T, Gregson DB. *Staphylococcus aureus* bloodstream infections: risk factors, outcomes, and the influence of methicillin resistance in Calgary, Canada, 2000–2006. *J Infect Dis*. 2008 Aug 1; 198(3):336–43.
43. Wisplinghoff H, Bischoff T, Tallent SM, Seifert H, Wenzel RP, Edmond MB. Nosocomial bloodstream infections in US hospitals: analysis of 24,179 cases from a prospective nationwide surveillance study. *Clin Infect Dis*. 2004 Aug 1; 39(3):309–17.
44. EPINE, Estudio de prevalencia de las infecciones nosocomiales 2010, disponible en http://www.sempsph.com/sempsph/index.php?option=com_content&view=article&id=327:informe-epine-2010&catid=1:general&Itemid=10.
45. EARSS, Annual epidemiological report on communicable diseases in Europe 2009, disponible en http://www.ecdc.europa.eu/en/publications/publications/0910_sur_annual_epidemiological_report_on_communicable_diseases_in_europe. Revised edition.
46. Lessa FC, Mu Y, Davies J, Murray M, Lillie M, Pearson A, et al. Emerging Infections Program/Active Bacterial Core surveillance MRSA Investigators and the Health Protection Agency Team. Comparison of incidence of bloodstream infection with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* between England and United States, 2006–2007. *Clin Infect Dis*. 2010 Oct 15; 51(8):925–28.

47. Meyer E, Schwab F, Gastmeier P. Nosocomial methicillin resistant *Staphylococcus aureus* pneumonia—epidemiology and trends based on data of a network of 586 German ICUs (2005–2009). *Eur J Med Res*. 2010 Nov 30; 15(12):514–24.
48. Magret M, Lisboa T, Martin–Loeches I, Manez R, Nauwynck M, et al. EU–VAP/CAP Study Group. Bacteremia is an independent risk factor for mortality in nosocomial pneumonia: a prospective and observational multicenter study. *Crit Care*. 2011;15(1):R62.
49. Năstase E, Dorneanu O, Vremeră T, Logigan C, Miftode E, Dorobăț CM. [*MecA* and *pvl* genes detection in *Staphylococcus aureus* strains isolated from lower respiratory tract infections]. *Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi*. 2010 Oct–Dec;114(4):1162–68.
50. Otto M. Panton–Valentine leukocidin antibodies for the treatment of MRSA skin infections? *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2011 Apr; 9(4):389–92.
51. Mangram AJ, Horan TC, Pearson ML, Silver LC, Jarvis WR. Guideline for prevention of surgical site infection, 1999. Hospital Infection Control Practices Advisory Committee. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 1999 Apr; 20(4):250–78; quiz 279–80.
52. Chaberny IF, Ott E. Multiresistant pathogens in surgery. *Unfallchirurg*. 2011; Mar 114(3):193–96.
53. Pofahl WE, Ramsey KM, Nobles DL, Cochran MK, Goettler C. Importance of methicillin–resistant *Staphylococcus aureus* eradication in carriers to prevent postoperative methicillin–resistant *Staphylococcus aureus* surgical site infection. *Am Surg*. 2011 Jan; 77(1):27–31.
54. Chaberny IF, Graf K. Strategies to prevent surgical site infections. *Unfallchirurg*. 2011 Mar; 114(3):236–40.
55. Chihara S, Popovich KJ, Weinstein RA, Hota B. *Staphylococcus aureus* bacteriuria as a prognosticator for outcome of *Staphylococcus aureus* bacteremia: a case–control study. *BMC Infect Dis*. 2010 Jul 29; 10:225.
56. Dancer SJ. Importance of the environment in methicillin–resistant *Staphylococcus aureus* acquisition: the case for hospital cleaning. *Lancet Infect Dis*. 2008 Feb; 8(2):101–13.
57. 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 May; 24(5):362–86.
58. Calfee DP, Salgado CD, Classen D, Arias KM, Podgorny K, Anderson DJ, et al. Strategies to prevent transmission of methicillin–resistant *Staphylococcus aureus* in acute care hospitals. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2008 Oct; 29 Suppl 1:S62–80.
59. Lina G, Piemont Y, Godail–Gamot F, Bes M, Peter MO, Gauduchon V, et al. Involvement of Panton–Valentine leukocidin–producing *Staphylococcus aureus* in primary skin infections and pneumonia. *Clin Infect Dis*. 1999 Nov; 29(5):1128–32.
60. Dufour P, Gillet Y, Bes M, Lina G, Vandenesch F, Floret D, et al. Community–acquired methicillin–resistant *Staphylococcus aureus* infections in France: emergence of a single clone that produces Panton–Valentine leukocidin. *Clin Infect Dis*. 2002 Oct 1; 35(7):819–24.
61. Campo M, Hachem R, Jiang Y, Dvorak T, Carrillo–Marquez M, et al. Panton–Valentine Leukocidin Exotoxin Has No Effect on the Outcome of Cancer Patients With Methicillin–Resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) Infections. *Medicine (Baltimore)*. 2011 Sep; 90(5):312–18.

62. Stefani S, Varaldo PE. Epidemiology of methicillin-resistant *staphylococci* in Europe. *Clin Microbiol Infect*. 2003 Dec; 9(12):1179–86.
63. 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 Sep; 24(9):667–72.
64. Gorak EJ, Yamada SM, Brown JD. Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in hospitalized adults and children without known risk factors. *Clin Infect Dis*. 1999 Oct; 29(4):797–800.
65. Ito T, Okuma K, Ma XX, Yuzawa H, Hiramatsu K. Insights on antibiotic resistance of *Staphylococcus aureus* from its whole genome: genomic island SCC_{Drug Resist} Updat. 2003 Feb; 6(1):41–52.
66. Ma XX, Ito T, Tiensasitorn C, Jamklang M, Chongtrakool P, Boyle-Vavra S, et al. Novel type of *staphylococcal* cassette chromosome mec identified in community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* strains. *Antimicrob Agents Chemother*. 2002 Apr; 46(4):1147–52.
67. Kesah C, Ben Redjeb S, Odugbemi TO, Boye CS, Dosso M, Ndinya Achola JO, et al. Prevalence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in eight African hospitals and Malta. *Clin Microbiol Infect*. 2003 Feb; 9(2):153–56.
68. Devriese LA, Van Damme LR, Fameree L. Methicillin (cloxacillin)-resistant *Staphylococcus aureus* strains isolated from bovine mastitis cases. *Zentralbl Veterinarmed B*. 1972 Aug; 19(7):598–605.
69. Bagcigil FA, Moodley A, Baptiste KE, Jensen VF, Guardabassi L. Occurrence, species distribution, antimicrobial resistance and clonality of methicillin- and erythromycin-resistant staphylococci in the nasal cavity of domestic animals. *Vet Microbiol*. 2007 Apr 15; 121(3–4):307–15.
70. Rankin S, Roberts S, O’Shea K, Maloney D, Lorenzo M, Benson CE. Panton valentine leukocidin (PVL) toxin positive MRSA strains isolated from companion animals. *Vet Microbiol*. 2005 Jun 15; 108(1–2):145–48.
71. Weese JS. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in animals. *ILAR J*. 2010; 51(3):233–44.
72. Seguin JC, Walker RD, Caron JP, Kloos WE, George CG, Hollis RJ, et al. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* outbreak in a veterinary teaching hospital: potential human-to-animal transmission. *J Clin Microbiol*. 1999 May; 37(5):1459–63.
73. Weese JS, Archambault M, Willey BM, Hearn P, Kreiswirth BN, Said-Salim B, et al. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in horses and horse personnel, 2000–2002. *Emerg Infect Dis*. 2005 Mar; 11(3):430–35.
74. Weese JS, Rousseau J, Traub-Dargatz JL, Willey BM, McGeer AJ, Low DE. Community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in horses and humans who work with horses. *J Am Vet Med Assoc*. 2005 Feb 15; 226(4):580–83.
75. Cefai C, Ashurst S, Owens C. Human carriage of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* linked with pet dog. *Lancet*. 1994 Aug 20; 344(8921):539–40.
76. Loeffler A, Boag AK, Sung J, Lindsay JA, Guardabassi L, Dalsgaard A, et al. Prevalence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* among staff and pets in a small animal referral hospital in the UK. *J Antimicrob Chemother*. 2005 Oct; 56(4):692–97.

77. Manian FA. Asymptomatic nasal carriage of mupirocin-resistant, methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) in a pet dog associated with MRSA infection in household contacts. *Clin Infect Dis*. 2003 Jan 15; 36(2):e26–8.
78. O'Mahony R, Abbott Y, Leonard FC, Markey BK, Quinn PJ, Pollock PJ, et al. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) isolated from animals and veterinary personnel in Ireland. *Vet Microbiol*. 2005 Aug 30; 109(3–4):285–96.
79. Witte W, Strommenger B, Stanek C, Cuny C. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* ST398 in humans and animals, Central Europe. *Emerg Infect Dis*. 2007 Feb; 13(2):255–58.
80. Voss A, Loeffen F, Bakker J, Klaassen C, Wulf M. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in pig farming. *Emerg Infect Dis*. 2005 Dec; 11(12):1965–66.
81. Guardabassi L, Stegger M, Skov R. Retrospective detection of methicillin resistant and susceptible *Staphylococcus aureus* ST398 in Danish slaughter pigs. *Vet Microbiol*. 2007 Jun 21; 122(3–4):384–86.
82. De Neeling AJ, van den Broek MJ, Spalburg EC, van Santen-Verheувel MG, Dam-Deisz WD, Boshuizen HC, et al. High prevalence of methicillin resistant *Staphylococcus aureus* in pigs. *Vet Microbiol*. 2007 Jun 21; 122(3–4):366–72.
83. Sergio DM, Koh TH, Hsu LY, Ogden BE, Goh AL, Chow PK. Investigation of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in pigs used for research. *J Med Microbiol*. 2007 Aug; 56(Pt 8):1107–09.
84. Vandenbroucke-Grauls CM, Beaujean DJ. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in pig breeders and cattle breeders. *Ned Tijdschr Geneesk*. 2006 Aug 5; 150(31):1710–2.
85. van Rijen MM, Van Keulen PH, Kluytmans JA. Increase in a Dutch hospital of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* related to animal farming. *Clin Infect Dis*. 2008 Jan 15; 46(2):261–63.
86. Huijsdens XW, van Dijke BJ, Spalburg E, van Santen-Verheувel MG, Heck ME, Pluister GN, et al. Community-acquired MRSA and pig-farming. *Ann Clin Microbiol Antimicrob*. 2006 Nov 10; 5:26.
87. Van Loo I, Huijsdens X, Tiemersma E, de Neeling A, van de Sande-Bruinsma N, Beaujean D, et al. Emergence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* of animal origin in humans. *Emerg Infect Dis*. 2007 Dec; 13(12):1834–39.
88. Van Den Broek IV, VAN Cleef BA, Haenen A, Broens EM, VAN DER Wolf PJ, VAN DEN Broek MJ, et al. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in people living and working in pig farms. *Epidemiol Infect*. 2009 May; 137(5):700–08.
89. Ekkelenkamp MB, Sekkat M, Carpaij N, Troelstra A, Bonten MJ. [Endocarditis due to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* originating from pigs]. *Ned Tijdschr Geneesk*. 2006 Nov 4; 150(44):2442–47.
90. Fanoy E, Helmhout LC, van der Vaart WL, Weijdema K, van Santen-Verheувel MG, Thijssen SF, de Neeling AJ, van Wamel WJ, Manaskova SH, Kingma-Thijssen JL. An outbreak of non-typeable MRSA within a residential care facility. *Euro Surveill*. 2009 Jan 8; 14(1).
91. Weese JS. Barrier precautions, isolation protocols, and personal hygiene in veterinary hospitals. *Vet Clin North Am Equine Pract*. 2004 Dec; 20(3):543–59.

92. Pujol M, Pena 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 Jan; 13(1):96–102.
93. Gorwitz RJ, Kruszon-Moran D, McAllister SK, McQuillan G, McDougal LK, Fosheim GE, et al. Changes in the prevalence of nasal colonization with *Staphylococcus aureus* in the United States, 2001–2004. *J Infect Dis*. 2008 May 1; 197(9):1226–34.
94. Klevens RM, Edwards JR, Tenover FC, McDonald LC, Horan T, Gaynes R; National Nosocomial Infections Surveillance System. Changes in the epidemiology of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in intensive care units in US hospitals, 1992–2003. *Clin Infect Dis*. 2006 Feb 1; 42(3):389–91.
95. Klevens RM, Morrison MA, Nadle J, Petit S, Gershman K, Ray S, et al. Active Bacterial Core surveillance (ABCs) MRSA Investigators. Invasive methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in the United States. *JAMA*. 2007 Oct 17; 298(15):1763–71.
96. Kallen AJ, Mu Y, Bulens S et al. Health care-associated invasive MRSA infections, 2005–2008. *JAMA* 2010; 304(6):641–648.
97. Rosenthal VD, Maki DG, Jamulitrat S, Medeiros EA, Todi SK, Gomez DY, et al. International Nosocomial Infection Control Consortium (INICC) report, data summary for 2003–2008, issued June 2009. *Am J Infect Control*. 2010 Mar; 38(2):95–104.
98. Diekema DJ, Climo M. Preventing MRSA infections: finding it is not enough. *JAMA*. 2008 Mar 12; 299(10):1190–92.
99. EARSS, Annual epidemiological report on communicable diseases in Europe 2008, disponible en: http://www.ecdc.europa.eu/en/activities/surveillance/EARS-Net/Documents/2008_EARSS_Annual_Report.pdf
100. EARSS, Annual epidemiological report on communicable diseases in Europe 2010, disponible en http://www.ecdc.europa.eu/en/activities/surveillance/EARS-Net/database/Pages/table_reports.aspx.
101. Holzkecht BJ, Hardardottir H, Haraldsson G, Westh H, Valsdottir F, Boye K, et al. Changing epidemiology of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in Iceland from 2000 to 2008: a challenge to current guidelines. *J Clin Microbiol*. 2010 Nov; 48(11):4221–27.
102. Rodríguez-Bano J, Bischofberger C, Alvarez-Lerma F, Asensio A, Delgado T, Garcia-Arcal D, et al. 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). [Surveillance and control of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in Spanish hospitals. A GEIH-SEIMC and SEMPSPH consensus document]. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2008 May; 26(5):285–98.
103. Rodríguez-Bano J, García L, Ramírez E, Lupion C, Muniain MA, Velasco C, et al. Long-term control of endemic hospital-wide methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA): the impact of targeted active surveillance for MRSA in patients and healthcare workers. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2010 Aug; 31(8):786–95.
104. Asensio A, Canton R, Vaque J, Rossello J, Calbo F, García-Caballero J, et al. Epine Working Group. Nosocomial and community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in hospitalized patients (Spain, 1993–2003). *J Hosp Infect*. 2006 Aug; 63(4):465–71.

105. Harbarth S, Albrich W, Goldmann DA, Huebner J. Control of multiply resistant cocci: do international comparisons help? *Lancet Infect Dis*. 2001 Nov; 1(4):251–61.
106. Zinn CS, Westh H, Rosdahl VT; Sarisa Study Group. An international multicenter study of antimicrobial resistance and typing of hospital *Staphylococcus aureus* isolates from 21 laboratories in 19 countries or states. *Microb Drug Resist*. 2004 Summer; 10(2):160–8.
107. Kollef MH, Fraser VJ. Antibiotic resistance in the intensive care unit. *Ann Intern Med*. 2001 Feb 20; 134(4):298–314.
108. Fridkin SK, Edwards JR, Tenover FC, Gaynes RP, McGowan JE Jr; Intensive Care Antimicrobial Resistance Epidemiology (ICARE) Project; National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) System Hospitals. Antimicrobial resistance prevalence rates in hospital antibiograms reflect prevalence rates among pathogens associated with hospital-acquired infections. *Clin Infect Dis*. 2001 Aug 1; 33(3):324–30.
109. Neuhauser MM, Weinstein RA, Rydman R, Danziger LH, Karam G, Quinn JP. Antibiotic resistance among gram-negative bacilli in US intensive care units: implications for fluoroquinolone use. *JAMA*. 2003 Feb 19; 289(7):885–88.
110. Fridkin SK, Hill HA, Volkova NV, Edwards JR, Lawton RM, Gaynes RP, et al. Intensive Care Antimicrobial Resistance Epidemiology Project Hospitals. Temporal changes in prevalence of antimicrobial resistance in 23 US hospitals. *Emerg Infect Dis*. 2002 Jul; 8(7):697–701.
111. Madaras-Kelly KJ, Remington RE, Lewis PG, Stevens DL. Evaluation of an intervention designed to decrease the rate of nosocomial methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection by encouraging decreased fluoroquinolone use. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2006 Feb; 27(2):155–69.
112. Fridkin SK, Hageman JC, Morrison M, Sanza LT, Como-Sabetti K, Jernigan JA, et al. Active Bacterial Core Surveillance Program of the Emerging Infections Program Network. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* disease in three communities. *N Engl J Med*. 2005 Apr 7; 352(14):1436–44. Erratum in: *N Engl J Med*. 2005 Jun 2; 352(22):2362.
113. Vindel A, Trincado P, Gomez E, Cabrera R, Boquete T, Sola C, et al. Prevalence and evolution of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in Spanish hospitals between 1996 and 2002. *J Clin Microbiol*. 2006 Jan; 44(1):266–70.
114. Montesinos I, Castro B, Lecuona M, Sierra A. Molecular epidemiology of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in a Spanish hospital: low prevalence of community and animal-associated clones. *J Hosp Infect*. 2011 Apr; 77(4):362–63.
115. Huletsky A, Lebel P, Picard FJ, Bernier M, Gagnon M, Boucher N, et al. Identification of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* carriage in less than 1 hour during a hospital surveillance program. *Clin Infect Dis*. 2005 Apr 1; 40(7):976–81.
116. Davis KA, Stewart JJ, Crouch HK, Florez CE, Hospenthal DR. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) nares colonization at hospital admission and its effect on subsequent MRSA infection. *Clin Infect Dis*. 2004 Sep 15; 39(6):776–82.
117. Muder RR, Brennen C, Wagener MM, Vickers RM, Rihs JD, Hancock GA, Yee YC, Miller JM, Yu VL. Methicillin-resistant staphylococcal colonization and infection in a long-term care facility. *Ann Intern Med*. 1991 Jan 15; 114(2):107–12.
118. 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 Oct; 27(10):1004–08.

119. Struelens MJ. Guidelines and indicators for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* control in hospitals: toward international agreement? *Curr Opin Infect Dis*. 2009 Aug; 22(4):337–38.
120. Gaynes RP, Culver DH, Horan TC, Edwards JR, Richards C, Tolson JS. Surgical site infection (SSI) rates in the United States, 1992–1998: the National Nosocomial Infections Surveillance System basic SSI risk index. *Clin Infect Dis*. 2001 Sep 1; 33 Supp(2):69–77.
121. Pottinger JM, Herwaldt LA, Peri TM. Basics of surveillance—an overview. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 1997 Jul; 18(7):513–27.
122. Huang SS, Platt R. Risk of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection after previous infection or colonization. *Clin Infect Dis*. 2003 Feb 1; 36(3):281–85. Epub 2003 Jan 17.
123. Simor AE, Lee M, Vearncombe M, Jones–Paul L, Barry C, Gomez M, et al. An outbreak due to multiresistant *Acinetobacter baumannii* in a burn unit: risk factors for acquisition and management. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2002 May; 23(5):261–67.
124. Piagnerelli M, Kennes B, Brogniez Y, Deplano A, Govaerts D. Outbreak of nosocomial multidrug-resistant *Enterobacter aerogenes* in a geriatric unit: failure of isolation contact, analysis of risk factors, and use of pulsed-field gel electrophoresis. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2000 Oct; 21(10):651–53.
125. Lucet JC, Grenet K, Armand–Lefevre L, Harnal M, Bouvet E, Regnier B, et al. 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 Feb; 26(2):121–26.
126. Feng PJ, Kallen AJ, Ellingson K, Muder R, Jain R, Jernigan JA. Clinical incidence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) colonization or infection as a proxy measure for MRSA transmission in acute care hospitals. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2011 Jan; 32(1):20–25.
127. Coia JE, Duckworth GJ, Edwards DI, Farrington M, Fry C, Humphreys H, et al. 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 Infect*. 2006 May; 63 Suppl 1 :S1–44. Epub 2006 Apr 3. Review. Erratum in: *J Hosp Infect*. 2006 Sep; 64(1):97–98.
128. Siegel JD, Rhinehart E, Jackson M, Chiarello L; Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee. Management of multidrug-resistant organisms in health care settings, 2006. *Am J Infect Control*. 2007 Dec; 35 (10 Suppl 2):S165–93.
129. 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 Dec; 16(12):686–96.
130. Jernigan JA, Titus MG, Groschel DH, Getchell–White S, Farr BM. Effectiveness of contact isolation during a hospital outbreak of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Am J Epidemiol*. 1996 Mar 1; 143(5):496–504. Erratum in: *Am J Epidemiol* 1996 May 15; 143(10):1079.
131. Ostrowsky BE, Trick WE, Sohn AH, Quirk SB, Holt S, Carson LA, et al. Control of vancomycin-resistant enterococcus in health care facilities in a region. *N Engl J Med*. 2001 May 10; 344(19):1427–33.

132. Jochimsen EM, Fish L, Manning K, Young S, Singer DA, Baker R, et al. Control of vancomycin-resistant enterococci at a community hospital: efficacy of patient and staff cohorting. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 1999 Feb; 20(2):106–09.
133. Rupp ME, Marion N, Fey PD, Bolam DL, Iwen PC, Overfelt CM, et al. Outbreak of vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* in a neonatal intensive care unit. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2001 May; 22(5):301–03.
134. Montecalvo MA, Jarvis WR, Uman J, Shay DK, Petrullo C, Rodney K, et al. Infection-control measures reduce transmission of vancomycin-resistant enterococci in an endemic setting. *Ann Intern Med.* 1999 Aug 17; 131(4):269–72.
135. Pofahl WE, Goettler CE, Ramsey KM, Cochran MK, Nobles DL, Rotondo MF. Active surveillance screening of MRSA and eradication of the carrier state decreases surgical-site infections caused by MRSA. *J Am Coll Surg.* 2009 May; 208(5):981–86; discussion 986–88.
136. Harbarth S, Fankhauser C, Schrenzel J, Christenson J, Gervaz P, Bandiera-Clerc C, et al. Universal screening for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* at hospital admission and nosocomial infection in surgical patients. *JAMA.* 2008 Mar 12; 299(10):1149–57.
137. Chaberny IF, Schwab F, Ziesing S, Suerbaum S, Gastmeier P. Impact of routine surgical ward and intensive care unit admission surveillance cultures on hospital-wide nosocomial methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in a university hospital: an interrupted time-series analysis. *J Antimicrob Chemother.* 2008 Dec; 62(6):1422–29.
138. Diller R, Sonntag AK, Mellmann A, Grevener K, Senninger N, Kipp F, et al. Evidence for cost reduction based on pre-admission MRSA screening in general surgery. *Int J Hyg Environ Health.* 2008 Mar; 211(1–2):205–12.
139. Kurup A, Chlebicka N, Tan KY, Chen EX, Oon L, Ling TA, et al. Active surveillance testing and decontamination strategies in intensive care units to reduce methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections. *Am J Infect Control.* 2010 Jun; 38(5):361–67.
140. Patel M, Weinheimer JD, Waites KB, Baddley JW. Active surveillance to determine the impact of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* colonization on patients in intensive care units of a Veterans Affairs Medical Center. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2008 Jun; 29(6):503–09.
141. McGinagle KL, Gourlay ML, Buchanan IB. The use of active surveillance cultures in adult intensive care units to reduce methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*-related morbidity, mortality, and costs: a systematic review. *Clin Infect Dis.* 2008 Jun 1; 46(11):1717–25.
142. Sarda V, Molloy A, Kadkol S, Janda WM, Hershov R, McGuinn M, et al. Active surveillance for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in the neonatal intensive care unit. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2009 Sep; 30(9):854–60.
143. Wibbenmeyer L, Appelgate D, Williams I, Light T, Latenser B, Lewis R, et al. Effectiveness of universal screening for vancomycin-resistant enterococcus and methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* on admission to a burn-trauma step-down unit. *J Burn Care Res.* 2009 Jul–Aug; 30(4):648–56.
144. Voss A. Healthcare associated infections. *BMJ.* 2009 Sep 28; 339:b3721. doi: 10.1136/bmj.b3721.
145. Buehlmann M, Frei R, Fenner L, Dangel M, Fluckiger U, Widmer AF. Highly effective regimen for decolonization of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* carriers. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2008 Jun; 29(6):510–16.

146. Mertz D, Frei R, Jaussi B, Tietz A, Stebler C, Fluckiger U, et al. Throat swabs are necessary to reliably detect carriers of *Staphylococcus aureus*. Clin Infect Dis. 2007 Aug 15; 45(4):475–7.
147. Marshall C, Spelman D. Re: is throat screening necessary to detect methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* colonization in patients upon admission to an intensive care unit? J Clin Microbiol. 2007 Nov; 45(11):3855.
148. Weber SG, Huang SS, Oriola S, Huskins WC, Noskin GA, Harriman K, et al. Legislative mandates for use of active surveillance cultures to screen for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and vancomycin-resistant enterococci: Position statement from the Joint SHEA and APIC Task Force. Am J Infect Control. 2007 Mar; 35(2):73–85.
149. Fierobe L, Lucet JC, Decre D, Muller–Serieys C, Deleuze A, Joly–Guillou ML, et al. An outbreak of imipenem-resistant *Acinetobacter baumannii* in critically ill surgical patients. Infect Control Hosp Epidemiol. 2001 Jan; 22(1):35–40.
150. Hanna H, Umphrey J, Tarrand J, Mendoza M, Raad I. Management of an outbreak of vancomycin-resistant enterococci in the medical intensive care unit of a cancer center. Infect Control Hosp Epidemiol. 2001 Apr; 22(4):217–19.
151. Haley RW, Cushion NB, Tenover FC, Bannerman TL, Dryer D, Ross J, et al. Eradication of endemic methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections from a neonatal intensive care unit. J Infect Dis. 1995 Mar; 171(3):614–24.
152. Manian FA, Senkel D, Zack J, Meyer L. Routine screening for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* among patients newly admitted to an acute rehabilitation unit. Infect Control Hosp Epidemiol. 2002 Sep; 23(9):516–19.
153. Troillet N, Carmeli Y, Samore MH, Dakos J, Eichelberger K, DeGirolami PC, et al. Carriage of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* at hospital admission. Infect Control Hosp Epidemiol. 1998 Mar; 19(3):181–85.
154. Sanford MD, Widmer AF, Bale MJ, Jones RN, Wenzel RP. Efficient detection and long-term persistence of the carriage of methicillin resistant *Staphylococcus aureus*. Clin Infect Dis. 1994 Dec; 19(6):1123–28.
155. Lucet JC, Chevret S, Durand–Zaleski I, Chastang C, Regnier B; Multicenter Study Group. Prevalence and risk factors for carriage of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* at admission to the intensive care unit: results of a multicenter study. Arch Intern Med. 2003 Jan 27; 163(2):181–88.
156. Lee TA, Hacek DM, Stroupe KT, Collins SM, Peterson LR. Three surveillance strategies for vancomycin-resistant enterococci in hospitalized patients: detection of colonization efficiency and a cost-effectiveness model. Infect Control Hosp Epidemiol. 2005 Jan; 26(1):39–46.
157. Muto CA, Giannetta ET, Durbin LJ, Simonton BM, Farr BM. Cost-effectiveness of perirectal surveillance cultures for controlling vancomycin-resistant *Enterococcus*. Infect Control Hosp Epidemiol. 2002 Aug; 23(8):429–35.
158. 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 Nov 10; 282(18):1745–51.
159. 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.

160. Stoakes L, Reyes R, Daniel J, Lennox G, John MA, Lannigan R, et al. Prospective comparison of a new chromogenic medium, MRSASelect, to CHROMagar MRSA and mannitol–salt medium supplemented with oxacillin or ceftiofloxacin for detection of methicillin–resistant *Staphylococcus aureus*. J Clin Microbiol. 2006 Feb; 44(2):637–39.
161. Malhotra–Kumar S, Abrahantes JC, Sabiiti W, Lammens C, Vercauteren G, Ieven M, et al. Evaluation of chromogenic media for detection of methicillin–resistant *Staphylococcus aureus*. J Clin Microbiol. 2010 Apr; 48(4):1040–46.
162. Bootsma MC, Diekmann O, Bonten MJ. Controlling methicillin–resistant *Staphylococcus aureus*: quantifying the effects of interventions and rapid diagnostic testing. Proc Natl Acad Sci U S A. 2006 Apr 4; 103(14):5620–25.
163. Harbarth S, Masuet–Aumatell C, Schrenzel J, Francois P, Akakpo C, Renzi G, et al. Evaluation of rapid screening and pre–emptive contact isolation for detecting and controlling methicillin–resistant *Staphylococcus aureus* in critical care: an interventional cohort study. Crit Care. 2006 Feb; 10(1):R25.
164. Rajan L, Smyth E, Humphreys H. Screening for MRSA in ICU patients. How does PCR compare with culture? J Infect. 2007 Oct; 55(4):353–57.
165. Paule SM, Hacek DM, Kufner B, Truchon K, Thomson RB Jr, Kaul KL, Robicsek A, Peterson LR. Performance of the BD GeneOhm methicillin–resistant *Staphylococcus aureus* test before and during high–volume clinical use. J Clin Microbiol. 2007 Sep; 45(9):2993–98.
166. Tom TS, Kruse MW, Reichman RT. Update: Methicillin–resistant *Staphylococcus aureus* screening and decolonization in cardiac surgery. Ann Thorac Surg. 2009 Aug; 88(2):695–702.
167. 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 Aug; 44(8):2904–08.
168. Conterno LO, Shymanski J, Ramotar K, Toye B, van Walraven C, Coyle D, et al. Real–time polymerase chain reaction detection of methicillin–resistant *Staphylococcus aureus*: impact on nosocomial transmission and costs. Infect Control Hosp Epidemiol. 2007 Oct; 28(10):1134–41.
169. Ornskov D, Kolmos B, Bendix Horn P, Nederby Nielsen J, Brandslund I, Schouenborg P. Screening for methicillin–resistant *Staphylococcus aureus* in clinical swabs using a high–throughput real–time PCR–based method. Clin Microbiol Infect. 2008 Jan; 14(1):22–28.
170. 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 Feb; 46(2):588–92.
171. Sturenburg E. Rapid detection of methicillin–resistant *Staphylococcus aureus* directly from clinical samples: methods, effectiveness and cost considerations. Ger Med Sci 2009; 7:Doc06.
172. Wassenberg MW, Kluytmans JA, Box AT, Bosboom RW, Buiting AG, van Elzakker EP, et al. Rapid screening of methicillin–resistant *Staphylococcus aureus* using PCR and chromogenic agar: a prospective study to evaluate costs and effects. Clin Microbiol Infect. 2010; 12(12):1754–61.

173. 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 hospital environment. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 1990 Sep; 11(9):479–85.
174. 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 Sep; 24(9):679–85.
175. Faibis F, Laporte C, Fiacre A, Delisse C, Lina G, Demachy MC, et al. An outbreak of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* surgical-site infections initiated by a healthcare worker with chronic sinusitis. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2005 Feb; 26(2):213–15.
176. 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 Jan 15; 44(2):178–85.
177. Rodriguez–Bano J, Pascual A. Multiresistant bacteria, nosocomially or community acquired? *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2004 Nov; 22(9):505–06.
178. Burke JP. Infection control – a problem for patient safety. *N Engl J Med*. 2003 Feb 13; 348(7):651–56.
179. 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 Oct; 20(10):695–705.
180. Pittet D. Infection control and quality health care in the new millennium. *Am J Infect Control*. 2005 Jun; 33(5):258–67.
181. 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 Oct; 30(6):321–33.
182. Muller AA, Mauny F, Bertin M, Cornette C, Lopez–Lozano JM, Viel JF, et al. Relationship between spread of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and antimicrobial use in a French university hospital. *Clin Infect Dis*. 2003 Apr 15; 36(8):971–78.
183. Monnet DL, MacKenzie FM, Lopez–Lozano JM, Beyaert A, Camacho M, Wilson R, et al. Antimicrobial drug use and methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, Aberdeen, 1996–2000. *Emerg Infect Dis*. 2004 Aug; 10(8):1432–41.
184. Sherertz RJ, Ely EW, Westbrook DM, Gledhill KS, Streed SA, Kiger B, et al. Education of physicians-in-training can decrease the risk for vascular catheter infection. *Ann Intern Med*. 2000 Apr 18; 132(8):641–48.
185. Pittet D, Hugonnet S, Harbarth S, Mourouga P, Sauvan V, et al. Effectiveness of a hospital-wide programme to improve compliance with hand hygiene. *Infection Control Programme*. *Lancet*. 2000 Oct 14; 356(9238):1307–12.
186. Kim PW, Roghmann MC, Perencevich EN, Harris AD. Rates of hand disinfection associated with glove use, patient isolation, and changes between exposure to various body sites. *Am J Infect Control*. 2003 Apr; 31(2):97–103.

187. Boyce JM, Pittet D; Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee. Society for Healthcare Epidemiology of America. Association for Professionals in Infection Control. Infectious Diseases Society of America. 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. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2002 Dec; 23(12 Suppl):S3–40.
188. Newton JT, Constable D, Senior V. Patients' perceptions of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and source isolation: a qualitative analysis of source-isolated patients. *J Hosp Infect*. 2001 Aug; 48(4):275–80.
189. 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 Dec; 49(4):250–04.
190. Stelfox HT, Bates DW, Redelmeier DA. Safety of patients isolated for infection control. *JAMA*. 2003 Oct 8; 290(14):1899–905.
191. Cooper BS, Stone SP, Kibbler CC, Cookson BD, Roberts JA, Medley GF, et al. Isolation measures in the hospital management of methicillin resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA): systematic review of the literature. *BMJ*. 2004 Sep 4; 329(7465):533.
192. Loveday HP, Pellowe CM, Jones SR, 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 Infect*. 2006 May; 63 Suppl 1:S45–70.
193. Falk PS, Winnike J, Woodmansee C, Desai M, Mayhall CG. Outbreak of vancomycin-resistant enterococci in a burn unit. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2000 Sep; 21(9):575–82.
194. 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 Feb; 27(2):127–32.
195. 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 Jan; 17(1):20–28.
196. McConeghy KW, Mikolich DJ, LaPlante KL. Agents for the decolonization of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Pharmacotherapy*. 2009 Mar; 29(3):263–80.
197. Kauffman CA, Terpenning MS, He X, Zarins LT, Ramsey MA, Jorgensen KA, et al. Attempts to eradicate methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* from a long-term-care facility with the use of mupirocin ointment. *Am J Med*. 1993 Apr; 94(4):371–78.
198. Boyce JM. MRSA patients: proven methods to treat colonization and infection. *J Hosp Infect*. 2001 Aug; 48 (Suppl A):S9–14.
199. 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 Apr; 42(4):283–90.

200. 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 Dec 1; 37(11):1467–74.
201. Engelman R, Shahian D, Shemin R, Guy TS, Bratzler D, Edwards F, et al. Workforce on Evidence-Based Medicine, Society of Thoracic Surgeons. The Society of Thoracic Surgeons practice guideline series: Antibiotic prophylaxis in cardiac surgery, part II: Antibiotic choice. *Ann Thorac Surg*. 2007 Apr; 83(4):1569–76.
202. Van Rijen MM, Bonten M, Wenzel RP, Kluytmans JA. Intranasal mupirocin for reduction of *Staphylococcus aureus* infections in surgical patients with nasal carriage: a systematic review. *J Antimicrob Chemother*. 2008 Feb; 61(2):254–61.
203. Miller MA, Dascal A, Portnoy J, Mendelson J. Development of Mupirocin resistance among methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* after widespread use of nasal mupirocin ointment. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 1996 Dec; 17(12):811–13.
204. Schmitz FJ, Lindenlauf E, Hofmann B, Fluit AC, Verhoef J, Heinz HP, et al. The prevalence of low- and high-level mupirocin resistance in staphylococci from 19 European hospitals. *J Antimicrob Chemother*. 1998 Oct; 42(4):489–95.
205. Harbarth S, Liassine N, Dharan S, Herrault P, Auckenthaler R, Pittet D. Risk factors for persistent carriage of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Clin Infect Dis*. 2000 Dec; 31(6):1380–85.
206. Pena C, Fernandez-Sabe N, Dominguez MA, Pujol M, Martinez-Castelao A, Ayats J, et al. *Staphylococcus aureus* nasal carriage in patients on haemodialysis: role of cutaneous colonization. *J Hosp Infect*. 2004 Sep; 58(1):20–27.
207. Udo EE, Jacob LE, Mathew B. Genetic analysis of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* expressing high- and low-level mupirocin resistance. *J Med Microbiol*. 2001 Oct; 50(10):909–15.
208. Upton A, Lang S, Heffernan H. Mupirocin and *Staphylococcus aureus*: a recent paradigm of emerging antibiotic resistance. *J Antimicrob Chemother*. 2003 Mar; 51(3):613–17.
209. Jones JC, Rogers TJ, Brookmeyer P, Dunne WM Jr, Storch GA, Coopersmith CM, et al. Mupirocin resistance in patients colonized with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in a surgical intensive care unit. *Clin Infect Dis*. 2007 Sep 1; 45(5):541–47.
210. 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 Jan 15; 44(2):178–85.
211. Gemmell CG, Edwards DI, Fraise AP, Gould FK, Ridgway GL, Warren RE; Joint Working Party of the British Society for Joint Working Party of the British Society for Antimicrobial Chemotherapy, Hospital Infection Society and Infection Control Nurses Association. Guidelines for the prophylaxis and treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) infections in the UK. *J Antimicrob Chemother*. 2006 Apr; 57(4):589–608.
212. Gould FK, Brindle R, Chadwick PR, Fraise AP, Hill S, Nathwani D, Ridgway GL, Spry MJ, Warren RE; MRSA Working Party of the British Society for Antimicrobial Chemotherapy. Guidelines (2008) for the prophylaxis and treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) infections in the United Kingdom. *J Antimicrob Chemother*. 2009 May; 63(5):849–61.

213. Loeb M, Main C, Walker–Dilks C, Eady A. Antimicrobial drugs for treating methicillin–resistant *Staphylococcus aureus* colonization. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003; (4).
214. Tomic V, Svetina Sorli P, 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 Oct 11; 164(18):2038–43.
215. 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 Feb 13; 166(3):274–76.
216. CLSI. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; Twenty–First Informational Supplement. CLSI document M100–S21. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2011.
217. Horan TC, Andrus M, Dudeck MA. CDC/NHSN surveillance definition of health care–associated infection and criteria for specific types of infections in the acute care setting. *Am J Infect Control*. 2008 Jun; 36(5):309–32.
218. Harbarth S, Hawkey PM, Tenover F, Stefani S, Pantosti A, Struelens MJ. Update on screening and clinical diagnosis of methicillin–resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA). *Int J Antimicrob Agents*. 2011 Feb; 37(2):110–17.
219. Cox RA, Conquest C, Mallaghan C, Marples RR. A major outbreak of methicillin–resistant *Staphylococcus aureus* caused by a new phage–type (EMRSA–16). *J Hosp Infect*. 1995 Feb; 29(2):87–106.
220. Eveillard M, de Lassence A, Lancien E, Barnaud G, Ricard JD, Joly–Guillou ML. Evaluation of a strategy of screening multiple anatomical sites for methicillin–resistant *Staphylococcus aureus* at admission to a teaching hospital. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2006 Feb; 27(2):181–84.
221. Rohr U, Wilhelm M, Muhr G, Gatermann S. Qualitative and (semi)quantitative characterization of nasal and skin methicillin–resistant *Staphylococcus aureus* carriage of hospitalized patients. *Int J Hyg Environ Health*. 2004 Jan; 207(1):51–55.
222. Girou E, Pujade G, Legrand P, Cizeau F, Brun–Buisson C. Selective screening of carriers for control of methicillin–resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) in high–risk hospital areas with a high level of endemic MRSA. *Clin Infect Dis*. 1998 Sep; 27(3):543–50.
223. Robicsek A, Beaumont JL, Paule SM, Hacek DM, Thomson RB Jr, Kaul KL, et al. Universal–surveillance for methicillin–resistant *Staphylococcus aureus* in 3 affiliated hospitals. *Ann Intern Med*. 2008 Mar 18; 148(6):409–18.
224. Montesinos I, Delgado T, Riverol D, Salido E, Miguel MA, Jimenez A, et al. Changes in the epidemiology of methicillin–resistant *Staphylococcus aureus* associated with the emergence of EMRSA–16 at a university hospital. *J Hosp Infect*. 2006 Nov; 64(3):257–63.
225. Daskalaki M, Otero JR, Chaves F. Molecular characterization of resistance to mupirocin in methicillin–resistant *Staphylococcus aureus* isolates in a tertiary hospital in Spain. *J Antimicrob Chemother*. 2009 Apr; 63(4):826–28.
226. Perez–Roth E, Claverie–Martin F, Batista N, Moreno A, Mendez–Alvarez S. Mupirocin resistance in methicillin–resistant *Staphylococcus aureus* clinical isolates in a Spanish hospital. Co–application of multiplex PCR assay and conventional microbiology methods. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2002 Jun; 43(2):123–28.

227. 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 Winter; 7(4):349–61.
228. 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 Jul; 46(7):2155–61.
229. Aires de Sousa M, de Lencastre H. Bridges from hospitals to the laboratory: genetic portraits of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* clones. *FEMS Immunol Medical Microbiol* 2004; 40:101–111.
230. Oliveira DC, Tomasz A, de Lencastre H. Secrets of success of a human pathogen: molecular evolution of pandemic clones of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Lancet Infect Dis*. 2002 Mar; 2(3):180–89. Review. Erratum in: *Lancet Infect Dis* 2002 May; 2(5):315.
231. Murchan S, Kaufmann ME, Deplano A, de Ryck R, Struelens M, Zinn CE, et al. Harmonization of pulsed-field gel electrophoresis protocols for epidemiological typing of strains of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: a single approach developed by consensus in 10 European laboratories and its application for tracing the spread of related strains. *J Clin Microbiol*. 2003 Apr; 41(4):1574–85.
232. Chung M, Dickinson G, de Lencastre H, Tomasz A. International clones of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in two hospitals in Miami, Florida. *J Clin Microbiol* 2004; 42: 542–47.