

**EVOLUCION DE UN BROTE  
EPIDEMICO POR  
*STAPHYLOCOCCUS AUREUS*  
RESISTENTE A LA METICILINA  
(SARM).**

**Nieves Sopena Galindo**

<b>INDICE</b>	Pag.
<b>I.-INTRODUCCION</b>	7
<b>1. El microorganismo:</b>	7
1.1. Morfología y aislamiento de <i>Staphylococcus aureus</i> .	7
1.2. Identificación de <i>S. aureus</i> .	7
1.1. Resistencia a antimicrobianos de <i>S. aureus</i> .	8
1.1.1. Evolución histórica.	8
1.1.2. Mecanismos de resistencia.	10
1.3.3. <i>S. aureus</i> resistente a meticilina y multirresistente.	24
1.4. Detección en el laboratorio de <i>S. aureus</i> resistente a meticilina (SARM).	25
<b>2. Epidemiología y Patogenicidad:</b>	29
2.1. Epidemiología y patogenicidad de <i>S. aureus</i> .	29
2.2. Epidemiología y patogenicidad del SARM.	31
2.2.1. Virulencia de SARM.	31
2.2.2. Cepas de SARM epidémicas y endémicas.	31
2.2.3. Epidemiología del SARM nosocomial.	33
2.2.1. Epidemiología del SARM en los centros de larga estancia	39
2.2.5. Epidemiología de SARM en la comunidad.	41

## *Indice*

	Pag.
2. Colonización e infección por SARM:	44
3. 1. Portador de SARM.	44
3.2. Colonización por SARM.	45
3.3. Infecciones por SARM.	47
4. Tratamiento del SARM:	55
4.1. Tratamiento de la infección por SARM.	55
4.2. Tratamiento de la colonización por SARM.	65
4.2.1. Tratamientos tópicos	66
4.2.2. Tratamientos sistémicos	69
5. Marcadores Epidemiológicos:	69
5.1. FENOTÍPICOS	71
5.2.1. Antibiotipificación.	71
5.2.2. Fagotipificación.	72
5.2.3. Biotipificación.	73
5.2.4. Serotipificación.	73
5.2.5. Análisis electroforético de proteínas: ribotipificación.	74
5.2.GENOTÍPICOS	75
5.2.1. Análisis de DNA plasmídico.	75
5.2.2. Análisis de DNA cromosómico.	76

	<i>Indice</i>
	Pag.
-Electroforesis en geles de agarosa en campo constante.	76
-Electroforesis en geles de agarosa en campo pulsante (PFGE).	76
-Ribotipificación.	77
5.2.3. Amplificación: Reacción en cadena de la Polimerasa (PCR).	78
<b>6. Brotes de SARM</b>	<b>78</b>
6.1. Brotes nosocomiales	79
6.2. Brotes en centros de enfermos crónicos	83
<b>7. Medidas de Control del SARM</b>	<b>86</b>
<b>II.-OBJETIVOS</b>	<b>101</b>
1. Epidemiología descriptiva del SARM en el HUGTiP.	
2. Epidemiología fenotípica y molecular del SARM en el HUGTiP.	
3. Impacto de las medidas de control adoptadas sobre la evolución del brote.	

## *Indice*

	Pag.
<b>III.-MATERIAL Y METODOS</b>	103
<b>Material:</b>	103
1.1. Características del Hospital.	103
1.2. Período de estudio.	107
1.3. Pacientes.	107
1.4.Cepas estudiadas.	107
<b>2. Métodos:</b>	108
2.1. Hoja de recogida de datos. Definiciones.	108
2.2. Método microbiológico.	115
2.2.1. Identificación del SARM	115
2.3. Métodos de tipificación.	116
2.3.1 Antibiotipificación.	116
2.3.2. Estudio del DNA cromosómico: PFGE.	116
2.4. Evolución del consumo de aminoglucósidos.	119
2.5. Método estadístico.	120
2.6. Medidas de control.	120
<b>IV.-RESULTADOS</b>	125
<b>1. Epidemiología Descriptiva.</b>	125
1.1. Evolución del brote	125

	<i>Indice</i>
	Pag.
1.2. Origen de los casos de SARM	126
1.3. Características de los pacientes	129
1.4. Manifestaciones clínicas	131
1.4.1. Portadores nasales	131
1.4.2. Colonización	132
1.4.3. Infección	133
1.5. Tratamiento y Evolución del SARM	136
1.6. Erradicación del SARM	136
1.7. Personal sanitario	137
2. Epidemiología Fenotípica y Molecular.	137
2.1. Características microbiológicas	137
2.2. Características moleculares	138
2. Evolución del consumo de aminoglucósidos en el HUGTiP.	139
4. Impacto de las Medidas de Control.	139
5. Tablas	141

*Indice*

	Pag.
6. Figuras	159
V.-DISCUSION	181
VI.-CONCLUSIONES	203
VII.-REFERENCIAS	207

## **I. INTRODUCCION**

### **1. DESCRIPCION DEL MICROORGANISMO**

#### **1.1. MORFOLOGIA Y AISLAMIENTO DE *S. AUREUS***

Los estafilococos son bacterias que aparecen al microscopio óptico como cocos grampositivos dispuestos en agregados arracimados, inmóviles, no esporulados y sin cápsula visible. Carecen de necesidades nutricionales especiales, por lo que se aíslan fácilmente en medios habituales como el agar sangre, bajo condiciones aerobias y anaerobias. Son microorganismos mesófilos, con temperatura de crecimiento óptima entre 35 y 37°C. Resisten al calor y a la desecación, y toleran concentraciones relativamente altas de cloruro sódico, lo que sirve para preparar medios selectivos. En agar sangre dan colonias de 1-4 mm, convexas, lisas, brillantes y de color blanco o dorado, dependiendo de la especie y del biotipo del estafilococo.

#### **1.2. IDENTIFICACION de *S. AUREUS***

*S. aureus* pertenece al género *Staphylococcus*, que junto con el género no patógeno *Micrococcus* forma la familia *Micrococcaceae*. Los estafilococos se diferencian de los micrococos por varias pruebas bioquímicas, como la fermentación de la glucosa.

## **Introducción**

El género **Staphylococcus** consta de 27 especies, de las que sólo ocho se consideran patógenas para el ser humano. Las tres especies de mayor importancia clínica son **S. aureus**, **S. epidermidis** y **S. saprophyticus**, mientras que **S. haemolyticus**, **S. hominis**, **S. Warnierii**, **S. schaleiferi** y **S. lugdunensis** sólo se han descrito como patógenos ocasionalmente.

**S. aureus** o dorado recibe esta denominación porque forma colonias amarillentas en medios sólidos, debido a la producción de un pigmento carotenoide. La mayoría de sus cepas son beta-hemolíticas en agar sangre. Se identifica mediante una serie de pruebas bioquímicas: 1) test de catalasa positivo, que lo distingue de los estreptococos, 2) test de coagulasa positivo, que lo diferencia de las otras especies de estafilococos denominadas por ello coagulasa negativas (**S. epidermidis** y **S. saprophyticus**, entre otros), 3) fermentación de manitol, a diferencia de **S. epidermidis** y 4) sensibilidad a la novobiocina, a diferencia de **S. saprophyticus**, que fermenta ocasionalmente el manitol.

### **1.3. RESISTENCIA A ANTIMICROBIANOS DE S. AUREUS**

#### **1.3.1. EVOLUCION HISTORICA:**

Pocos años después de la introducción de la penicilina (1942), aparecieron las primeras cepas de **S. aureus** resistentes a la misma, mediante la producción de betalactamasas.<sup>1</sup> Aunque inicialmente se presentaron de forma esporádica en el ámbito nosocomial, en 1946 ya representaban el 60% de los **S. aureus** aislados en los hospitales del Reino

## *Introducción*

Unido<sup>2</sup> y pocos años después se habían extendido ampliamente en la comunidad.

La introducción en la terapéutica de **otros antiestafilocócicos** como estreptomina, tetraciclinas, sulfamidas, cloranfenicol y eritromicina se siguió también de la aparición de cepas de *S. aureus* resistentes a estos fármacos, además de a la penicilina. Este patrón de resistencia era frecuente en los hospitales a finales de los años 50, lo que dificultó de nuevo el tratamiento de las infecciones estafilocócicas.<sup>3</sup>

La aparición de la **meticilina** en 1960 y, posteriormente, de otras penicilinas resistentes a la penicilinasasa (PRP) y de las cefalosporinas de primera generación, supuso un nuevo avance en el tratamiento de las infecciones estafilocócicas. Sin embargo, Jevons<sup>4</sup> y Knox<sup>5</sup> comunicaron poco después el aislamiento en el Reino Unido de las primeras cepas de *S. aureus* resistentes a la metilina (SARM). Estas cepas, que eran resistentes únicamente a los antibióticos betalactámicos, aparecieron de forma esporádica y ocasionaron escasos problemas clínicos.<sup>6</sup> No obstante, a finales de los años sesenta aparecieron en algunos países de Europa, en Australia y en Estados Unidos, otras cepas que también eran resistentes a otros antibióticos (sulfamidas, tetraciclinas, cloranfenicol, eritromicina y estreptomina).<sup>7 8 9 10</sup> En los años siguientes estas cepas se hicieron prevalentes en todo el mundo, y ocasionaron numerosos brotes nosocomiales.<sup>11 12 13 14 15</sup>

## *Introducción*

### 1.3.2. MECANISMOS DE RESISTENCIA:

Como hemos visto, *S. aureus* ha sufrido durante los últimos 50 años una evolución constante en su patrón de resistencia, bajo la presión de los diversos antibióticos y de sus sucesivas modificaciones estructurales. En las últimas décadas se ha avanzado mucho en el conocimiento de los mecanismos de resistencia de *S. aureus* a los antibióticos.<sup>16</sup> Haremos una breve revisión de este tema.

#### 1.3. 2.1. Resistencia a antibióticos betalactámicos:

Los antibióticos betalactámicos actúan inhibiendo la síntesis de la pared bacteriana al unirse de forma irreversible a las enzimas peptidoglicano-transpeptidasas, también denominadas PBPs ("Penicillin-Binding-Proteins"). *S. aureus* ha desarrollado tres mecanismos de resistencia a los betalactámicos. En primer lugar, la producción de betalactamasas que actúan sobre las penicilinas naturales y semisintéticas; en segundo lugar, la síntesis de PBPs modificadas con baja afinidad a los betalactámicos, que origina la denominada resistencia intrínseca a la meticilina y al resto de los betalactámicos; y, por último, la tolerancia al efecto bactericida de los betalactámicos. Cada cepa de *S. aureus* puede tener varios de estos mecanismos de resistencia.

##### a) Producción de betalactamasas.

Se denomina también resistencia extrínseca, para diferenciarla de la

## Introducción

resistencia a la meticilina que comentaremos después.

Las betalactamasas o penicilinasas son enzimas extracelulares que inactivan la penicilina mediante la hidrólisis de su enlace betalactámico. El determinante genético que codifica su síntesis (gen *blaZ*) se localiza habitualmente en plásmidos, que también suelen conferir resistencia a otros antibióticos. Las betalactamasas de *S. aureus* son inducibles, a diferencia de las producidas por las bacterias gramnegativas; esto significa que la producción de niveles elevados de esta enzima depende de la presencia de los antibióticos betalactámicos. El mecanismo de inducción es el siguiente: la penicilina y sus análogos favorecen la producción de una proteína antirrepresora que, al inhibir el gen represor de la betalactamasa (gen *blaI*), aumenta la síntesis de penicilinasas.<sup>17 18</sup>

La susceptibilidad de los distintos betalactámicos a las betalactamasas de *S. aureus* depende de su sensibilidad a la hidrólisis enzimática y del nivel de producción de betalactamasa que inducen. Dicha sensibilidad se determina mediante la concentración inhibitoria mínima (CIM) de cada antibiótico betalactámico frente a *S. aureus*. Así, las penicilinas naturales y semisintéticas como la benzilpenicilina, que son muy sensibles a las penicilinasas, tienen CIMs que oscilan entre 0,2 y 32 ug/ml. En cambio, las denominadas penicilinas resistentes a la penicilinasas -PRP- (oxacilina y meticilina) y las cefalosporinas son resistentes a los niveles habituales de producción de betalactamasas.

En nuestro medio, hasta el 95% de las cepas de *S. aureus* aisladas en el

## ***Introducción***

ámbito hospitalario son productoras de betalactamasa, siendo esta tasa algo menor en la comunidad.<sup>19</sup>

### ***b) Resistencia intrínseca.***

La resistencia intrínseca de *S. aureus* a la penicilina, también denominada resistencia a la meticilina, es un fenómeno genéticamente complejo, que tiene una expresión fenotípica variable y multifactorial. Las cepas de *S. aureus* sensibles a la meticilina (SASM) tienen 5 tipos de PBPs (1, 2, 3, 3' y 4), mientras que las resistentes (SARM) producen una PBP supernumeraria, denominada PBP2a o PBP2', que tiene menor afinidad a la meticilina y al resto de los antibióticos betalactámicos. En las cepas resistentes, la PBP2a asume la síntesis de la pared bacteriana cuando las otras PBPs están saturadas por el antibiótico, evitando así la muerte del microorganismo.

La resistencia de *S. aureus* a la meticilina está codificada en la región denominada "mec" cromosómica, que está presente únicamente en las cepas resistentes. Dicha región está formada por el gen "mecA", responsable de la síntesis de la PBP2a y marcador genético de la resistencia, y por el gen "mecR" o represor. Sin embargo, no todas las cepas con el gen "mecA" expresan la resistencia y su grado (la CIM en las pruebas de sensibilidad) varía habitualmente de una cepa a otra e incluso entre los distintos clones de una cepa. Por ello, se distinguen dos tipos de resistencia intrínseca: la homogénea y la heterogénea, mucho más frecuente. En la resistencia heterogénea<sup>20</sup> sólo unas pocas células (1 de cada  $10^5$  a  $10^6$ ) expresan la

## *Introducción*

resistencia, mientras que la mayoría de ellas son sensibles a las concentraciones terapéuticas de la meticilina (1 a 5 ug/ml). Como veremos más adelante, las condiciones de incubación entre otros factores pueden modificar la expresión de esta resistencia. En cambio, la resistencia homogénea se caracteriza porque todas las células crecen, incluso a altas concentraciones del fármaco (>50 ug/ml) y con independencia de las condiciones de incubación.

La base genética de los dos tipos de resistencia intrínseca es la siguiente. En las cepas con resistencia homogénea la síntesis de PBP2a es constitutiva, es decir, que no está influida por otros factores. En cambio, en las cepas heterogéneas la expresión del gen "mecA" estaría regulada por otra región cromosómica desconocida (región fem) a través de la producción del llamado factor X. Diversos elementos favorecen la síntesis de PBP2a en las cepas heterogéneas: 1) las condiciones de incubación (temperatura <35°C, pH neutro, osmolaridad elevada con 2-4% de ClNa y un tiempo de incubación prolongado de 24 horas o más), 2) un inóculo elevado, y 3) la presencia de antibióticos betalactámicos. Además, los genes que codifican la producción de betalactamasas (blaI y blaR) también inducen la síntesis de PBP2a.<sup>21</sup>

En el laboratorio las cepas homogéneas se caracterizan por tener un alto nivel de resistencia, es decir, CIM elevadas para la meticilina (>500 ug/ml) y los demás antibióticos betalactámicos. En cambio, las cepas heterorresistentes, que son las más prevalentes, presentan un nivel de

## ***Introducción***

resistencia variable con CIM que oscilan entre 5 y 200 ug/ml. Por ello, para la detección en el laboratorio de las cepas de SARM, es necesario utilizar las condiciones más favorables para la expresión de las subpoblaciones heterorresistentes.<sup>22 23</sup>

Este mecanismo confiere resistencia, además de a la penicilina y a las PRP (oxacilina y cloxacilina), a las cefalosporinas y a los nuevos antibióticos betalactámicos (monobactámicos y carbapenemes). Por lo tanto, todas las cepas de SARM resistentes a la meticilina deben considerarse resistentes a dichos antibióticos, aunque resulten sensibles por los métodos de estudio habituales, ya que contienen subpoblaciones fenotípicamente resistentes que serán seleccionadas durante el tratamiento.

La resistencia de *S. aureus* a la meticilina en nuestro país ha sufrido un aumento progresivo en los últimos años. Mientras que en 1986 el 1,1% de las cepas eran resistentes a la meticilina, esta cifra ascendió al 11% en 1991 y al 18% en 1996. La prevalencia de SARM fue del 11,7% en los aislados extrahospitalarios y del 21,7% en los nosocomiales.

La resistencia a la meticilina, también puede detectarse en dos grupos de cepas de *S. aureus* que no poseen el gen *mecA*; se trata de los "borderline-resistant *Staphylococcus aureus*" (BORSA) y de los "modified resistance *Staphylococcus aureus*" (MODSA).

### **c) *S. aureus* con resistencia intermedia a la meticilina o BORSA:**

Este tipo de resistencia, descrita en 1986 por McDougal y Thornsberry,<sup>24</sup> es

## *Introducción*

debida a la hiperproducción de betalactamasas y afecta en mayor o menor grado a todos los antibióticos betalactámicos. Estas cepas se caracterizan porque tienen unas CIM más elevadas que los aislados que producen el enzima normalmente (penicilina >128 ug/ml, meticilina 4-8 ug/ml, oxacilina 2-4 ug/ml, cefalotina 2 ug/ml). Para detectar este tipo de resistencia en el laboratorio, se añade al betalactámico un inhibidor de las betalactamasas, como el ácido clavulánico o el sulbactam; en las cepas "borderline" se produce un descenso de la CIM hasta los valores habituales, mientras que apenas se modifica en las cepas con resistencia intrínseca.

Se desconoce la incidencia real de este tipo de resistencia, aunque puede oscilar entre el 2% y el 5% de los aislados.<sup>25 26</sup> Asimismo, existen discrepancias en cuanto al antibiótico de elección en el tratamiento de las infecciones producidas por estas cepas. Mientras unos autores consideran que deberían tratarse con vancomicina, otros mantendrían el tratamiento con cloxacilina, al no haber observado diferencias en la evolución clínica con ambos fármacos.<sup>27</sup> Este hecho podría explicarse porque la hidrólisis in vivo que producen estas betalactamasas no es suficientemente rápida para ocasionar la resistencia clínica.

***d) S. aureus con resistencia modificada a la meticilina o MODSA:*** En 1988 Sierra-Madero et al<sup>28</sup> describieron unas cepas con resistencia intermedia a la meticilina (CIM de 2-4 ug/ml) que no era debida a la producción de PBP2a, sino a la existenciade PBP normales modificadas (PBP1 y 2 de baja afinidad)

## ***Introducción***

y de una mayor concentración de PBP4.<sup>29</sup> Se cree que el determinante genético de este tipo de resistencia ocupa una posición cromosómica diferente al gen "mec". Este mecanismo de resistencia debería distinguirse de otros que causan bajo nivel de resistencia a la meticilina (resistencia intrínseca heterogénea y "bordeline" por hiperproducción de betalactamasas), si bien en una misma cepa puede existir más de un mecanismo.<sup>30</sup> El significado clínico y epidemiológico de estas cepas es poco conocido. Al igual que en los BORSA, el tratamiento con penicilinas resistentes a la betalactamasas o con cefalosporinas suele ser efectivo.

e) **Tolerancia a los betalactámicos:** El último paso en la actuación de los antibióticos betalactámicos es la lisis de la bacteria por enzimas autolíticos intracelulares (autolisinas). La tolerancia al efecto bactericida de los antibióticos betalactámicos es un fenómeno detectado en *S. aureus*, *S. epidermidis* y otros microorganismos grampositivos como *Enterococcus*, *Streptococcus* y *Listeria*. Las cepas tolerantes requieren para su lisis una concentración de antibiótico, denominada concentración mínima bactericida (CMB), mucho mayor que la necesaria para inhibir su crecimiento (CIM).<sup>31</sup> Este fenómeno es debido a una disminución de la actividad autolítica de la bacteria por la presencia de un exceso de inhibidores de las autolisinas. Se detecta en el laboratorio al observar una relación CMB/CIM igual o superior 32.

La trascendencia clínica de este fenómeno puede ser mayor en

## *Introducción*

determinadas infecciones como endocarditis, meningitis y osteomielitis, y en el huésped inmunodeprimido, en el que es imprescindible un efecto bactericida del antibiótico.<sup>32</sup>

### **1.3.2.2. Resistencia a aminoglucósidos:**

Los aminoglucósidos actúan interfiriendo la síntesis proteica. Su mecanismo de acción comprende tres pasos: 1) la unión a la membrana externa no dependiente de energía; 2) el paso a través de la pared bacteriana, dependiente de energía y 3) la unión a las proteínas de la subunidad 30s del ribosoma, donde interfieren la traducción del RNAm y la posterior síntesis proteica.

La resistencia a los aminoglucósidos puede ser debida a tres mecanismos:

a) *Modificación estructural de las proteínas diana ribosómicas*, por mutaciones de los genes que las codifican. Es una resistencia de tipo cromosómico y habitualmente de alto nivel de expresión, que afecta principalmente a la estreptomina.<sup>33</sup>

b) *Alteración de la permeabilidad a los aminoglucósidos* por mutaciones que afectan al sistema de transporte dependiente de energía. Este mecanismo es poco frecuente en *S. aureus* y produce una resistencia de bajo nivel a todos los aminoglucósidos.<sup>34</sup>

c) *Modificación enzimática del antibiótico*, que es el mecanismo de resistencia habitual de *S. aureus* y los gramnegativos a la mayoría de los

## ***Introducción***

aminoglucósidos. Se produce durante el transporte del aminoglicósido a través de la membrana citoplasmática de forma que, dependiendo de cada aminoglucósido y de cada enzima, el compuesto resultante no se transporta adecuadamente al interior de la bacteria o no se une al ribosoma.<sup>35</sup> Se conocen diversas enzimas modificadoras (fosfotransferasas, nucleotidiltransferasas, acetiltransferasas), que pueden actuar sobre varios aminoglucósidos.

Este mecanismo de resistencia puede estar codificado a nivel plasmídico o cromosómico. Se manifiesta con distintos fenotipos (incide en uno o varios aminoglucósidos) y con un nivel de resistencia (CIM) variable. En general, la resistencia cromosómica suele ser de alto nivel, a diferencia de la plasmídica.

La resistencia a los aminoglucósidos suele asociarse a la resistencia a meticilina y a otros antibióticos. El fenotipo más habitual incluye la resistencia a gentamicina, tobramicina y kanamicina, y más esporádicamente a netilmicina y amikacina.<sup>36 37 38</sup>

En nuestro país, el 16% de los *S. aureus* aislados en el ámbito nosocomial son resistentes a la gentamicina, mientras que esta tasa alcanza al 78% de las cepas de SARM estudiadas en el último estudio de prevalencia nacional.

**1.3.2.3. Resistencia a macrólidos, lincosamidas (clindamicina) y estreptograminas.**

Los macrólidos, las lincosamidas y las estreptograminas son un grupo de antibióticos alternativos en el tratamiento de las infecciones por *S. aureus*, que forman la familia M-L-S. Tienen estructuras químicas diferentes, pero todos ellos actúan en la subunidad 50s del ribosoma bacteriano, inhibiendo la traslocación de la cadena peptídica en la síntesis proteica.

La resistencia de *S. aureus* se produce para los tres antibióticos a la vez, mediante varios mecanismos: 1) inhibiendo la penetración del antibiótico al interior de la bacteria, 2) la modificación enzimática de los antibióticos, ambos con escasa incidencia, y, principalmente, 3) la alteración enzimática de la diana cromosómica, que afecta a macrólidos, lincosamidas y estreptograminas del grupo B (dalfoprinstina), pero no a las del grupo A (pristinamicina y quinupristina). En este caso, la combinación quinupristina/dalfoprinstina mantiene su actividad contra los SARM y otros microorganismos grampositivos. Los determinantes genéticos de estos mecanismos de resistencia son tanto cromosómicos como plasmídicos.<sup>39</sup> El 24% de las cepas de *S. aureus* estudiadas en España en el último corte de prevalencia (1996) fueron resistentes a la eritromicina y el 18% a la clindamicina. Asimismo el 83% de los SARM estudiados fueron también resistentes a la eritromicina y a la clindamicina.

## **Introducción**

### **1.3.2.4. Resistencia a cloranfenicol:**

El cloranfenicol es un antibiótico bacteriostático que actúa inhibiendo la transpeptidación en la síntesis proteica, al unirse a la subunidad 50s del ribosoma. La resistencia de *S. aureus* al cloranfenicol es debida a su modificación enzimática por una acetiltransferasa, mediada por plásmidos. Esta resistencia se detectó sólo en el 1,2% de las cepas de *S. aureus* analizadas en el último estudio de prevalencia nacional, y en el 4% de los SARM.

### **1.3.2.5. Resistencia a tetraciclinas:**

Las tetraciclinas actúan inhibiendo la síntesis proteica al unirse a la subunidad 30s del ribosoma, tras atravesar la membrana bacteriana de forma activa.

La resistencia a las tetraciclinas es bastante frecuente en *S. aureus* y depende de dos mecanismos: a) la disminución de su penetración en la bacteria, que está mediada por plásmidos, o b) el aumento del flujo de salida del fármaco, dependiente de un determinante cromosómico. La resistencia a las tetraciclinas es frecuente en las cepas de SARM.<sup>40</sup>

### **1.3.2.6. Resistencia a sulfamidas y trimetoprim:**

Las sulfamidas actúan interfiriendo la síntesis del ácido tetrahidrofólico, al ser análogos competitivos del ácido paraaminobenzoico que es esencial para la síntesis de diversos aminoácidos y nucleótidos. El trimetoprim es un

## *Introducción*

análogo del ácido dihidrofólico, que actúa en un paso posterior a las sulfamidas, impidiendo la reducción enzimática de aquél a ácido tetrahidrofólico.

La resistencia de *S. aureus* a las sulfamidas se produce por aumento de la producción de ácido paraaminobenzoico gracias a una mutación cromosómica. En cambio, la resistencia a trimetoprim puede ser debida a varios mecanismos: 1) una menor afinidad de la enzima dihidrofolato-reductasa por el antibiótico, mediada por plásmidos o a 2) un aumento de la producción de la enzima, codificado a nivel cromosómico.

La resistencia de *S. aureus* a las sulfamidas es mucho más común que al trimetoprim. La asociación de ambos fármacos en forma de trimetoprim-sulfametoxazol resulta sinérgica incluso cuando las cepas son resistentes a las sulfamidas.<sup>41</sup> Además, la resistencia de *S.aureus* al cotrimoxazol es poco frecuente tanto en las cepas sensibles a la metilina como en las resistentes. En el último estudio nacional, el 1,1% de los *S. aureus* y en el 6,5% de los SARM estudiados fueron resistentes al cotrimoxazol.

### **1.3.2.7. Resistencia a rifampicina:**

La rifampicina inhibe la síntesis bacteriana de RNA a través de la unión a la polimerasa del RNA. El mecanismo de resistencia de *S. aureus* a la rifampicina podría depender de la disminución de la afinidad de la polimerasa de RNA al antibiótico, a partir de una mutación cromosómica.<sup>42</sup> En este sentido, se ha observado que, cuando la rifampicina se administra

## ***Introducción***

sola, las resistencias se desarrollan rápidamente in vivo.

En nuestro país, la resistencia a la rifampicina afecta a menos del 10% de los *S. aureus* y al 35% de los SARM.

### **1.3.2.8. Resistencia a las fluorquinolonas:**

Cuando se introdujeron en la terapéutica a mediados de los años ochenta, las quinolonas eran uniformemente activas contra *S. aureus*, incluidas las cepas resistentes. Sin embargo, en 1985 se describieron las primeras resistencias desarrolladas durante el tratamiento.<sup>43</sup> Desde entonces y hasta la actualidad, la tasa de resistencia de *S. aureus* a las quinolonas ha aumentado de forma espectacular, debido probablemente al uso frecuente de estos fármacos.

Las quinolonas actúan interfiriendo la acción de la DNA-girasa cromosómica y de la topoisomerasa IV bacteriana. La resistencia de *S. aureus* a las mismas se produce por dos mecanismos:<sup>44</sup> a) alteración de la diana (modificación de la DNA girasa), debida a mutaciones cromosómicas y b) alteración en la entrada del antibiótico, de origen plasmídico o cromosómico.

El primer mecanismo afecta a todas las quinolonas, aunque con distinto nivel de expresión según el tipo de mutación. El segundo, afecta a las quinolonas hidrófilas como norfloxacin, ofloxacin y ciprofloxacino, pero no a las de carácter hidrófobo como esparfloxacino.

En el último estudio de prevalencia nacional, la tasa de resistencia de *S. aureus* a ciprofloxacino fue del 20%. Esta tasa es mucho más elevada en las cepas de *S. aureus* resistentes a la meticilina,<sup>45 46 47 48</sup> ocurriendo hasta en

## *Introducción*

el 96% de las cepas en nuestro país, por lo que se considera un marcador más de resistencia.

La aparición de mutaciones cromosómicas en *S. aureus* durante el tratamiento con quinolonas se produce cuando no se consigue un índice terapéutico adecuado (mayor de 8) en el lugar de la infección.<sup>49</sup> En cambio, la resistencia de SARM a las quinolonas se ha descrito también en pacientes no tratados con este antibiótico, debido a la transmisión hospitalaria de las cepas resistentes.<sup>50</sup>

### **1.3.2.9. Resistencia a gluco péptidos (vancomicina y teicoplanina):**

La vancomicina actúa inhibiendo la síntesis de la pared bacteriana, tras unirse a la acetyl-Dalanyl-Dalanina. La resistencia de *S. aureus* a los gluco péptidos es debida a una alteración de la permeabilidad de la pared bacteriana al antibiótico. Hasta la actualidad sólo se han aislado cepas con resistencia intermedia a la vancomicina (VISA) en Japón, Estados Unidos y Francia,<sup>51 52</sup> en pacientes con enfermedades subyacentes (insuficiencia renal crónica o neoplasias) y tratados previamente con gluco péptidos.<sup>53</sup>

En nuestro país, todas las cepas de *S. aureus* (sensibles y resistentes a la metilicina) estudiadas en el último corte de prevalencia nacional de 1996 fueron susceptibles a los gluco péptidos.

### **1.3.2.10. Otros antibióticos: fosfomicina, ácido fusídico y mupirocina.**

## **Introducción**

La **fosfomicina** es un antibiótico de amplio espectro que actúa interfiriendo la síntesis de la pared celular. La resistencia de *S. aureus* a la fosfomicina es debida a la inactivación enzimática del antibiótico, mediada por plásmidos. El **ácido fusídico** es un antibiótico bacteriostático que actúa inhibiendo la síntesis de las proteínas al modificar el factor G de elongación proteica. La resistencia de *S. aureus* a este antibiótico puede ser cromosómica, por alteración de la diana (factor G), o plasmídica, al reducir la permeabilidad del antibiótico.<sup>54</sup> La tasa de resistencia de *S. aureus* al ácido fusídico se ha mantenido baja hasta la actualidad (alrededor del 1-2%).<sup>55</sup>

La **mupirocina** o ácido pseudomónico actúa inhibiendo la síntesis proteica bacteriana. La resistencia de *S. aureus* es debida a la modificación de la diana y puede ser de alto (mediada por plásmidos) o de bajo nivel (de origen cromosómico). Hasta la actualidad es poco frecuente, y suele aparecer tras tratamientos prolongados.<sup>56</sup>

### **1.3.3. S. AUREUS RESISTENTE A LA METICILINA Y MULTIRRESISTENTE**

El SARM es un *S. aureus* que presenta resistencia intrínseca a la meticilina y produce betalactamasas. Además, como hemos vistos, la mayoría de las cepas son resistentes a otros antibióticos, incluyendo aminoglucósidos, eritromicina, clindamicina, tetraciclinas y sulfamidas. Inicialmente los SARM eran sensibles a las fluorquinolonas y a la rifampicina, pero se han hecho resistentes de forma progresiva.<sup>57</sup> En cambio, los *S. aureus* multirresistentes son susceptibles a los glucopéptidos.

## Introducción

Según el IV estudio nacional de la resistencia de *S. aureus* en España, realizado en 1996, el 72% de las cepas de SARM fueron resistentes a gentamicina, el 83% a eritromicina y clindamicina, el 96% a ciprofloxacino y el 35% a rifampicina. En cambio, sólo el 4% eran resistentes a cloranfenicol y el 7% a cotrimoxazol, mientras que ninguna fue resistente a vancomicina ni a teicoplanina.<sup>19</sup>

En los últimos años se ha descrito en Francia la aparición de cepas de SARM, que han recuperado la resistencia a la gentamicina y a otros antibióticos.<sup>58 59 60</sup> Estas cepas tienden a sustituir progresivamente las cepas preexistentes sin aumentar de forma significativa la prevalencia del SARM. Para explicar este fenómeno se ha especulado con la influencia de la disminución de la presión selectiva del uso de aminoglucósidos en los últimos años, junto a otros factores desconocidos.

### 1.4. DETECCIÓN EN EL LABORATORIO DE SARM.

Como hemos visto, la resistencia de *S. aureus* a la meticilina se expresa de forma heterogénea bajo la influencia de una serie de factores extrínsecos. Con el fin de aumentar su expresión en el laboratorio, se han establecido unas condiciones para la incubación de los SARM. El "National Committee for Clinical Laboratory Standards" (NCCLS) recomienda el empleo de discos de 1 µg de oxacilina (por ser más estable que la meticilina) en placas de Müller-Hinton suplementado con un 4% de ClNa, un inóculo de  $1 \times 10^8$  UFC/ml y la incubación a 35°C durante 24 horas.<sup>61</sup> El empleo de placas de

## **Introducción**

**agar con oxacilina** (agar Müller-Hinton suplementado con CINA al 4% y 6 ug/ml de oxacilina) es una alternativa fiable para la detección de SARM. Para la **realización de las CIM** se utilizará agar Müller-Hinton suplementado con un 2% de CINA y con oxacilina y un inóculo de  $5 \times 10^5$  UFC/ml. La resistencia se define como una CIM mayor o igual a 4 ug/ml para oxacilina y 16 ug/ml para metilicina; las cepas con resistencia intermedia tienen unas CIM de 1-2 ug/ml para oxacilina. Para distinguir la resistencia intrínseca a la metilicina de la intermedia por hiperproducción de betalactamasas se utiliza un disco con un inhibidor de las betalactamasas.<sup>24</sup>

Teniendo en cuenta que las cepas de SARM pueden expresar la resistencia a otros betalactámicos de forma heterogénea, la NCCLS recomienda no testarlas para dichos antibióticos o no dar esos resultados a los clínicos.<sup>61</sup>

Los **métodos automáticos** son menos sensibles y específicos que las técnicas habituales para detectar la resistencia a la metilicina. Esto es debido a que utilizan unas condiciones de incubación diferentes y unas concentraciones de antibiótico menores, ambas poco adecuadas para poner de manifiesto el bajo porcentaje de bacterias resistentes de las cepas con resistencia heterogénea.<sup>62</sup> Por ello, cuando se utilizan los métodos automáticos, es necesario confirmar el resultado obtenido con un método estándar.

Los **medios de cultivo selectivos para SARM** se utilizan mucho en el ámbito hospitalario, ya que permiten ahorrar tiempo en la identificación de dichos microorganismos en los brotes nosocomiales. Disponemos del medio de

## Introducción

Chapman (agar manitol con 5,5% de ClNa) que es selectivo para *S. aureus*, y del agar manitol suplementado con ClNa al 8,5% y 4 ug/ml de oxacilina,<sup>63</sup> que sólo permite el crecimiento de SARM. Sin embargo, todos estos métodos presentan algunas discrepancias (alrededor del 11%) con los métodos de referencia.

Finalmente, para reducir el tiempo de detección del SARM, se han desarrollado también diversos **métodos de diagnóstico rápido**. Se clasifican en métodos **fenotípicos**, como las técnicas de aglutinación y bioluminiscencia, y métodos **genómicos**, como la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) y las sondas de DNA, que detectan el gen "mecA".

Las técnicas de aglutinación rápida en porta permiten realizar una identificación preliminar del *S. aureus*, al poner de manifiesto el factor de afinidad para el fibrinógeno o la proteína A estafilocócicos. Sin embargo, la utilidad de ésta técnica ha disminuido desde la aparición de los SARM, ya que éstos pueden dar resultados falsamente negativos al expresar en menor grado dichos factores de aglutinación.<sup>64 65</sup> En cambio, se ha observado que la mayoría de las cepas de SARM pertenecen a los serotipos 5 u 8. Por ello, se han desarrollado diversas pruebas de aglutinación rápida con anticuerpos monoclonales específicos, que tienen mayor sensibilidad para los SARM.<sup>66 67</sup>

La técnica de la bioluminiscencia determina la adenosina trifosfato extracelular, que es liberada en mayor cantidad por las cepas de *S. aureus* sensible a la meticilina que por las resistentes.<sup>68</sup> Su correlación con los métodos de referencia para la identificación de SARM es buena y, además,

## ***Introducción***

detecta también las cepas con resistencia intermedia a la meticilina.

Sin embargo, los métodos ideales para la identificación de los SARM son aquellos que detectan el gen *mec*, *mecA* o su producto, la PBP2a. La Reacción en Cadena de la Polimerasa (PCR) detecta el gen *mecA* que presentan las cepas de SARM como marcador genético de resistencia.<sup>69</sup> Su sensibilidad es superior a la de los métodos habituales, ya que detecta incluso las cepas que no han expresado la resistencia.<sup>70</sup> Sin embargo, su especificidad se ve limitada porque no discrimina los SARM de los estafilococos coagulasa negativos, que habitualmente poseen el mismo gen como mecanismo de resistencia a la meticilina. No obstante, se trata de una prueba rápida y sensible, que facilita el diagnóstico y tratamiento precoces cuando se aplica a las muestras de sangre y de líquidos estériles de pacientes con sepsis.<sup>71</sup>

Las sondas de DNA también detectan el gen *mecA* de los SARM. Las ventajas de esta técnica son su rapidez, fácil interpretación y sensibilidad, que es incluso mayor que la de los métodos de laboratorio estándar para las cepas heterogéneas.<sup>72 73</sup> En la actualidad, esta prueba está disponible únicamente en determinados laboratorios de investigación, pero es posible que en el futuro se convierta, junto a la PCR, en una técnica de rutina para la detección de SARM. **2. EPIDEMIOLOGIA Y PATOGENICIDAD DE SARM**

### **2. 1. Epidemiología y patogenicidad de *S. aureus*.**

Se denomina **colonización** a la presencia de un microorganismo en la

## *Introducción*

superficie mucocutánea de un individuo sin causar enfermedad. Tiene gran importancia clínica, ya que predispone al desarrollo de infecciones.

*S. aureus* forma parte de la flora comensal mucocutánea del hombre. La colonización por este microorganismo se inicia en el recién nacido, es máxima en los niños mayores y en los adultos, para volver a disminuir en los ancianos. Se estima que entre el 20 y el 40% de la población está colonizada en un momento dado y que, a lo largo del tiempo, el 30% de los individuos son portadores de forma prolongada, el 50% de forma intermitente y el 20% nunca llegan a colonizarse.

La colonización por *S. aureus* está favorecida por la presencia de cuerpos extraños, lesiones persistentes en la superficie mucocutánea (úlceras, dermatitis) y por las punciones frecuentes (en pacientes diabéticos insulino dependientes, adictos a drogas por vía parenteral -ADVP- o sometidos a hemodiálisis). La tasa de colonización también es mayor en los pacientes hospitalizados (25-45%) y en el personal sanitario (50-70%).

El vestíbulo nasal se considera el **reservorio** de *S. aureus* en el hombre, ya que su alto contenido en ácidos teicoicos favorece la adherencia del microorganismo y su persistencia a dicho nivel. Desde el vestíbulo nasal *S. aureus* pasa a la piel, sobre todo de zonas húmedas como las regiones axilar y perineal, y las mucosas nasofaríngea, rectal y vaginal. A partir del hombre, *S. aureus* puede pasar a fómites y alimentos de su entorno, donde puede persistir bastante tiempo dada su resistencia a la desecación.

Alrededor de un 25-45% de los individuos hospitalizados son portadores

## ***Introducción***

nasales de *S. aureus*, dependiendo de factores individuales y del área hospitalaria en que se encuentran. Estos pacientes tienen un riesgo más elevado de sufrir infecciones estafilocócicas que los no portadores, debido a la relación que existe entre el estado de portador nasal y la colonización cutánea.<sup>74 75</sup>

Diversos factores favorecen el desarrollo de una infección en el individuo colonizado por *S. aureus*. En primer lugar, los ácidos teicoicos de la pared facilitan la adherencia bacteriana a la superficie cutaneomucosa y a estructuras inorgánicas como los catéteres y, en consecuencia, la colonización por *S. aureus*. Después, las alteraciones en la integridad cutaneomucosa por heridas o cuerpos extraños predisponen a la infección, aunque *S. aureus* también puede atravesar la piel intacta a través de los folículos pilosos o las glándulas sudoríparas. Una vez que *S. aureus* ha atravesado la piel, se desarrolla una infección localizada o diseminada dependiendo de los diversos determinantes de patogenicidad del microorganismo (componentes de la pared celular, enzimas intracelulares y toxinas) y de las defensas del individuo.

## **2.2. Epidemiología y patogenicidad del SARM.**

### **2.2.1. Virulencia del SARM:**

La mayoría de los autores coinciden en que los SARM tienen la misma virulencia que las cepas sensibles a la meticilina. Ambos tienen los mismos

factores de virulencia (adherencia, supervivencia intraleucocitaria, destrucción fagocítica y producción de hemolisinas, enzimas y toxinas) en los estudios in vitro,<sup>76 77</sup> y muestran una virulencia similar en los modelos animales.<sup>78</sup> Finalmente, en los estudios clínicos caso-control las cepas del *S. aureus* sensibles a la meticilina muestran la misma capacidad de colonizar que las cepas resistentes, y producen una morbimortalidad similar cuando se equiparan los factores de riesgo de los pacientes.<sup>13 15 79 80</sup>

### 2.2.2. Cepas epidémicas y endémicas de SARM.

Algunos autores distinguen entre cepas epidémicas y endémicas de SARM. Las primeras tendrían una mayor capacidad de diseminarse y de causar brotes en el ámbito hospitalario, mientras que las segundas se transmitirían de forma menos eficiente, produciendo únicamente casos esporádicos.<sup>81</sup> Además, las cepas epidémicas causarían infecciones con mayor frecuencia que las endémicas, que colonizarían más que infectarían.

Las denominadas cepas epidémicas han sido responsables de numerosos brotes nosocomiales y se han diseminado ampliamente en los distintos hospitales de un mismo país,<sup>82 83</sup> así como a otros países del mismo continente<sup>84</sup> o de otro diferente.<sup>85 86</sup> Para explicar el comportamiento más agresivo de estas cepas, algunos autores han propuesto la existencia de factores de diseminación y de determinantes de virulencia específicos. Roberts y col.<sup>87</sup> observaron que las cepas de SARM implicadas en brotes

## ***Introducción***

nosocomiales tenían una menor expresión de proteína A y una producción mayor de coagulasa que las cepas de SARM no epidémicas y las sensibles a la meticilina. En otro estudio, van Vamel y col.<sup>88</sup> al comparar las características fenotípicas de un grupo de cepas epidémicas con otras esporádicas, observaron que la menor expresión de la proteína A, la mayor producción de hemolisina alfa, y un serotipo capsular no tipable predecían el carácter epidémico de las cepas de SARM, con una sensibilidad del 83% y una especificidad del 75%. En cambio, a diferencia del estudio de Roberts la producción de coagulasa no se correlacionó con el carácter epidémico de la cepa.

Otros autores consideran que todas las cepas de SARM tienen la misma capacidad de propagación e infección. Su comportamiento epidémico o endémico dependería de las circunstancias de cada hospital y de la susceptibilidad de los pacientes.<sup>89</sup> Además, ciertas características del caso índice también pueden facilitar la diseminación de una cepa. En concreto, la presencia de enfermedades cutáneas generalizadas o la colonización respiratoria de un paciente favorecerían la contaminación ambiental y de las manos del personal sanitario, facilitando la diseminación del SARM.<sup>90</sup>

### **2.2.3. Epidemiología nosocomial del SARM:**

Aunque se han descrito infecciones por SARM en pacientes no hospitalizados, la mayoría de los casos se han originado en el ámbito

## *Introducción*

hospitalario y en centros de enfermos crónicos.

El desarrollo de la infección por SARM es consecuencia de un proceso, que se inicia con la adquisición de una cepa infecciosa por el paciente, se sigue de la colonización del mismo y puede progresar a una infección sintomática. Para que un paciente hospitalizado se colonice y/o infecte por SARM es necesario que se establezca la denominada **cadena epidemiológica de transmisión nosocomial del SARM**, que consta de varios eslabones: 1) introducción del SARM en el hospital, 2) establecimiento de un reservorio, constituido por pacientes, personal sanitario y ambiente inanimado, 3) existencia de un mecanismo de transmisión eficiente (habitualmente las manos del personal sanitario) y 4) un huésped con determinados factores de riesgo.<sup>91</sup>

La **introducción del SARM en un centro hospitalario** se produce a través del que denominaremos caso índice, aunque en la mayoría de los casos pasa inadvertida. El **caso índice** suele ser un paciente colonizado o infectado, que procede de otro hospital o de un centro de enfermos crónicos.<sup>3 92</sup> Más raramente, el SARM es introducido en el hospital por un individuo de la comunidad que no ha ingresado previamente,<sup>93</sup> o por el personal que trabaja también en otro centro con pacientes colonizados o infectados por ese microorganismo.<sup>94</sup> Por último, el desarrollo de la resistencia a la metilina en una cepa de *S. aureus* existente en el hospital es un mecanismo teórico que no se ha documentado.<sup>95</sup>

Una vez introducido en un hospital, el SARM puede transmitirse de forma

## ***Introducción***

limitada, dando origen a una situación endémica, o diseminarse rápidamente por todo el hospital, ocasionando un brote epidémico. Se habla de **endemia** cuando el SARM mantiene su tasa o frecuencia basal en un centro y de **brote epidémico** cuando se presenta con una frecuencia significativamente superior a la esperada en ese centro. En la práctica un brote epidémico se define como: 1) el incremento de la tasa de SARM (pacientes nuevamente infectados o colonizados/100 admisiones/mes) superior a un 25%, o bien, 2) la aparición de un caso mensual en una unidad de alto riesgo o previamente no afecta, o tres casos nuevos al mes en cualquier unidad hospitalaria.<sup>96</sup>

Tanto en los brotes epidémicos como en las situaciones de endemia, se establece un **reservorio del SARM** que está constituido, en diferente grado, por los pacientes colonizados e infectados, por el personal hospitalario y por los objetos del entorno.<sup>97</sup>

Los pacientes colonizados o infectados constituyen el principal reservorio del SARM en el ámbito hospitalario, especialmente aquellos con estancia prolongada, traqueostomías, heridas quirúrgicas o úlceras de decúbito.<sup>98</sup> Sin embargo, sólo un tercio de los casos que forman este reservorio se detectan por los cultivos rutinarios. Los otros dos tercios corresponden a pacientes portadores o colonizados de forma asintomática, y a los reingresos colonizados previamente.<sup>99</sup> Este reservorio oculto tiene gran importancia en el mantenimiento de los brotes nosocomiales por SARM.

## *Introducción*

El segundo reservorio potencial del SARM lo constituye el personal del hospital. Este se coloniza de forma transitoria en las manos al atender a los pacientes con SARM, aunque también puede convertirse en portador. Sin embargo, la tasa de portadores nasales entre los trabajadores de los hospitales con SARM es baja y oscila entre el 2 y el 6%,<sup>79</sup> de forma que las más elevadas se producen durante los brotes epidémicos<sup>100</sup> y en el personal que tienen mayor contacto con los pacientes afectados, como enfermeras y auxiliares clínicas.<sup>79</sup> Así, en un estudio donde se obtuvieron cultivos de las manos y fosas nasales del personal sanitario después de trabajar ocho horas en una sala de aislamiento de pacientes con SARM la tasa de portadores ascendió al 50%.<sup>101</sup> La colonización del personal suele ser asintomática, aunque se han descrito infecciones, generalmente cutáneas, en presencia de factores predisponentes locales.<sup>102</sup>

La importancia del personal sanitario en la persistencia de los brotes nosocomiales por SARM suele ser escasa, debido a la transitoriedad de su colonización. Sin embargo, se ha implicado a enfermeras o médicos que eran portadores crónicos o sufrían alguna infección crónica como dermatitis o sinusitis en el mantenimiento de algunos brotes.<sup>103</sup>

El tercer reservorio nosocomial del SARM es el ambiente inanimado. Este microorganismo se ha aislado en la mayoría de las superficies y objetos de la habitación de pacientes colonizados o infectados por él, como estetoscopios, torniquetes, esfigomanómetros y muebles, pero no en otras áreas frecuentadas por ellos ni el aire.<sup>77</sup> Las tasas de contaminación por

## ***Introducción***

SARM de las superficies que se han detectado en los brotes nosocomiales oscilan entre menos del 5% en las salas de hospitalización general y el 64% en unidades de quemados.<sup>104 105 106</sup> En otro estudio realizado por Boyce y cols. en situación de endemia, el 27% de los fómites que estaban en contacto con pacientes con SARM resultaron contaminados.<sup>107</sup> Las tasas de contaminación ambiental más elevadas se dieron en las habitaciones de los pacientes con SARM en heridas o en la orina (36% vs 6% en otras localizaciones) o con infecciones (32% vs 20% en los colonizados).

Los uniformes, batas y guantes del personal también se contaminan con frecuencia, especialmente si atienden directamente a pacientes con SARM. Así, en el estudio de Boyce y col,<sup>107</sup> se aisló SARM en el 65% de los trabajadores que atendían a los enfermos, frente al 42% de aquéllos que estaban sólo en contacto con objetos de su entorno.

La contaminación del ambiente tiene poca importancia en la persistencia y transmisión del SARM en el ámbito hospitalario, salvo en determinadas unidades como las de quemados.<sup>104 105 106</sup> Sin embargo, se ha comunicado la implicación de algunos fómites como los colchones en la persistencia de algunos brotes nosocomiales.<sup>108</sup>

La **transmisión nosocomial del SARM** se produce por varios mecanismos. La vía principal de propagación es de un paciente colonizado o infectado a otro a través de las manos del personal sanitario contaminadas de forma transitoria.<sup>91</sup> En consecuencia, no es necesario que el personal sanitario sea

## *Introducción*

portador nasal del SARM. Varios hechos apoyan este mecanismo de transmisión; en primer lugar, los pacientes próximos a un individuo infectado o colonizado tienen mayor riesgo de adquirir el SARM;<sup>109</sup> en segundo lugar, la colonización de las manos del personal sanitario puede persistir hasta varias horas después de curar heridas infectadas por SARM, si bien se elimina con el lavado habitual de las manos.<sup>91</sup> Un elevado índice de ocupación hospitalaria, la sobrecarga de trabajo favorecida por las características de los pacientes y la falta de personal puede favorecer la persistencia o la recurrencia de un brote de SARM en determinadas áreas como las UCI.<sup>110</sup>

Las superficies y los objetos inanimados del entorno del paciente no se consideran un mecanismo eficiente de transmisión del SARM, a pesar de que se contaminan con frecuencia.<sup>104 105 106 107</sup> Sin embargo, en las unidades de quemados, con un alto grado de contaminación ambiental, se ha descrito la transmisión del SARM a través de ciertos instrumentos como el equipo de hidroterapia.<sup>104</sup> Fuera de dichas unidades, la transmisión del SARM por fómites es anecdótica. Así, en una ocasión, la comida preparada por un portador nasal, originó un brote en una unidad de hematología;<sup>111</sup> en otra los estetoscopios actuaron como vectores de la infección por SARM.<sup>112</sup>

Más recientemente, se ha descrito la transmisión aérea del SARM a partir de portadores nasales con una infección vírica de las vías respiratorias altas, que favorecería la dispersión de los estafilococos.<sup>113</sup> Esta vía de transmisión también debe ser tomada en cuenta en áreas con alto grado de contaminación

## ***Introducción***

ambiental, como las unidades de quemados<sup>97</sup> y en pacientes con neumonía por SARM.<sup>91</sup>

Finalmente, se han descrito una serie de factores en el huésped que favorecen la colonización e infección por SARM en el ámbito hospitalario.

Cuando se comparan las características epidemiológicas de los pacientes colonizados o infectados por cepas de *S. aureus* sensibles y resistentes a la meticilina, los factores que predisponen a la adquisición de SARM son: una estancia hospitalaria prolongada (más de 10 días), especialmente en unidades de cuidados intensivos (UCI), el tratamiento prolongado con antibióticos de amplio espectro, la presencia de enfermedades subyacentes graves, el uso de catéteres endovenosos, sondas urinarias o traqueostomías y la cirugía.<sup>12 15 97 114</sup>

Otros autores comparan las características de los pacientes con SARM con controles no colonizados. En un estudio realizado por Crowcroft y col.<sup>115</sup> Durante un brote nosocomial en un hospital general, los únicos factores relacionados con la adquisición de SARM fueron la hospitalización más prolongada, las úlceras de decúbito, la fisioterapia, como marcador de debilidad y del grado de contacto con el personal, y las intervenciones quirúrgicas. En cambio, en otro estudio caso-control, realizado por Asensio y col.<sup>116</sup> en el hospital Ramón y Cajal de Madrid, los pacientes infectados y/o colonizados por SARM eran mayores, habían ingresado previamente, tenían una estancia hospitalaria más prolongada o habían ingresado en la UCI. En

## *Introducción*

cambio, en este estudio, la gravedad de la enfermedad subyacente y el tratamiento antibiótico previo dependían de otras variables.

Algunos brotes de SARM se han descrito en unidades que atienden a pacientes infectados por el VIH.<sup>117 118</sup> Los factores predisponentes a la infección o colonización por SARM en estos enfermos han sido analizados en un reciente estudio caso-control.<sup>119</sup> Los factores significativos en el análisis multivariado fueron el tratamiento antibiótico, el uso de un catéter central, las enfermedades dermatológicas y el número de días de ingreso.

### **2.2.4. Epidemiología del SARM en los centros de larga estancia.**

Existen distintos tipos de centros de larga estancia, que van desde los hospitales de convalecencia hasta las residencias geriátricas. Se diferencian de los hospitales de agudos en que facilitan una asistencia menos especializada a una población de mayor edad y más debilitada. Sin embargo, suelen tener gran relación con dichos hospitales, con un flujo constante de pacientes entre ambos.

La introducción del SARM en los centros de larga estancia se producen generalmente por el traslado de pacientes colonizados desde los hospitales de agudos.<sup>120</sup> En un estudio realizado en una residencia geriátrica en que el SARM era endémico, el 25% de los pacientes ya estaban colonizados cuando ingresaban procedentes de hospitales u otros centros.<sup>121</sup> Después, estas instituciones pueden ser fuente de la reintroducción del SARM en los

## ***Introducción***

hospitales de agudo.<sup>122</sup>

El principal reservorio del SARM en los centros de enfermos crónicos está constituido por los pacientes, que suelen estar colonizados en las úlceras y en las fosas nasales.<sup>120</sup> La colonización de estos pacientes suelen persistir de forma prolongada, aunque las infecciones son poco frecuentes. Los factores de riesgo que favorecen la adquisición del SARM en los centros geriátricos son algo diferentes a los observados en los hospitales. Al igual que en estos últimos influyen la edad avanzada, la gravedad de las enfermedades subyacentes y la presencia de heridas, úlceras de decúbito y cuerpos extraños como catéteres urinarios, traqueostomías y sondas nasogástricas, y el uso de antibióticos.<sup>123</sup> Sin embargo, hay que considerar otros factores propios de los pacientes ingresados en estos centros como la limitación funcional, incluyendo el encamamiento o el uso de silla de ruedas, la malnutrición (hipoalbuminemia) y la incontinencia urinaria.<sup>124</sup> La transmisión del SARM se produce a través de las manos del personal sanitario, aunque las tasas de portadores son bajas (2-8%). Finalmente, el ambiente tampoco suele estar implicado en la persistencia ni en la transmisión del SARM en los centros de larga estancia.

### **2.2.5. Epidemiología del SARM en la comunidad.**

Aunque el SARM ha sido considerado clásicamente un patógeno nosocomial, en los últimos años han aumentado los casos procedentes de la comunidad.<sup>125 126 127 128 129</sup> Un caso de SARM se considera que procede de

## *Introducción*

la comunidad cuando este microorganismo se aísla durante las primeras 48 o 72 horas después del ingreso del paciente.<sup>96</sup> Sin embargo, hay que distinguir el lugar en que un paciente adquiere el SARM (lugar de origen del SARM) y el lugar en que éste se manifiesta. Así, aunque la mayoría de los casos de origen nosocomiales se manifiestan en el hospital, algunos pueden presentarse después del alta y un caso aparentemente comunitario puede haberse originado en el hospital. Por ello, muchos autores consideran de origen nosocomial los casos de SARM que han estado ingresados recientemente en algún centro asistencial o incluso han recibido atención sanitaria en los últimos meses.

El conocimiento que tenemos del SARM en la comunidad deriva generalmente de estudios realizados en el ámbito hospitalario, ya que no disponemos de estudios poblacionales. En la última década se ha observado en la mayoría de los centros un aumento progresivo de los casos de SARM procedentes de la comunidad. Así, en un hospital americano pasaron de representar el 6% de los casos de SARM a finales de los setenta, al 28% diez años después.<sup>126</sup> En otros tres estudios, realizados en la última década en centros de Estados Unidos, Canadá y Suiza, entre el 20% y el 63% de los pacientes con SARM habían sido diagnosticados en las 48 a 72 horas después del ingreso.<sup>127 128 139 130</sup> Finalmente, en nuestro país, la prevalencia del SARM adquirido en la comunidad pasó del 3,3% en 1991 (no se detectó ningún caso en 1986) al 11,7% en 1996.<sup>19</sup> Sin embargo, si utilizamos una

## ***Introducción***

definición más restrictiva que excluya los pacientes que han ingresado en un centro hospitalario los últimos meses, los casos de SARM de origen comunitario representan menos del 3% del total.<sup>131</sup>

Las características epidemiológicas de estos pacientes han variado con el tiempo.<sup>132</sup> Los primeros casos de SARM procedentes de la comunidad se describieron a principios de los años ochenta en ADVP que utilizaban antibióticos de forma profiláctica y en pacientes con enfermedades subyacentes graves, hospitalizados previamente o que habían recibido tratamiento antibiótico.<sup>133 134 135</sup> La mayoría de los casos descritos en la última década tenían enfermedades subyacentes o úlceras crónicas, procedían de una residencia geriátrica, habían estado ingresados o habían sido atendidos en un centro hospitalario en el último año, o han recibido tratamiento antibiótico en los últimos 6-12 meses.<sup>93 128 136</sup> Más recientemente, se ha comunicado el aislamiento de SARM en individuos que no tenían ningún factor de riesgo conocido,<sup>137 138</sup> especialmente en poblaciones aborígenes con condiciones socioeconómicas escasas en forma de clusters<sup>139 140</sup> y en niños más que en adultos.<sup>141</sup> Sin embargo, la prevalencia de la colonización por SARM en individuos sanos que no tienen contacto con el hospital sigue siendo baja.<sup>142</sup>

Las infecciones por SARM más frecuentes en la comunidad son las de piel y tejidos blandos,<sup>140</sup> mientras que las formas invasivas son raras.<sup>143</sup>

Las cepas de SARM adquiridas en la comunidad suelen tener patrones de resistencia (habitualmente son sensibles a los antibióticos no

## *Introducción*

betalactámicos) diferentes a los aislados de origen nosocomial, además de una gran diversidad genómica respecto a aquellos.<sup>127 128 144</sup>

El origen de estas cepas no se conocen bien y se han planteado varias hipótesis.<sup>145</sup> La similitud entre las características epidemiológicas de la mayoría de los casos de SARM adquiridos en la comunidad y los de origen nosocomial, sugiere que muchos de aquellos pueden haberse originado en un contacto previo del paciente con el hospital,<sup>125</sup> teniendo en cuenta que la colonización por SARM puede pasar desapercibida y persistir hasta varios años después del alta.<sup>146</sup> En cambio, la aparición de casos en personas sin factores de riesgo sugiere que el SARM se ha extendido del ámbito hospitalario a la comunidad, donde persiste y se transmite a nivel intrafamiliar,<sup>147</sup> gracias a la presión selectiva del creciente consumo de antibióticos.

### **3. COLONIZACION E INFECCION POR SARM**

#### **3.1. Portadores de SARM.**

Un individuo se considera portador de SARM cuando este microorganismo se aísla de un área en la que no causa infección y que facilita la persistencia del mismo en el organismo.

En los brotes nosocomiales por SARM, hasta la mitad de los pacientes pueden ser portadores, generalmente en el vestíbulo nasal y con menos frecuencia en otras áreas como la orofaringe y las regiones perineal, inguinal, axilar y rectal.<sup>148 149</sup> Estas localizaciones suelen constituir el

## ***Introducción***

reservorio del SARM en el organismo. En un estudio prospectivo realizado por Coello y col.<sup>148</sup> durante un brote nosocomial por SARM, el 44% de los casos eran portadores, el 45% estaban infectados y el 11% colonizados. El reservorio más frecuente fue el vestíbulo nasal (34% de los casos y 84% de los portadores), seguido del periné (10%) y de la orofaringe (5%). En consecuencia, la muestra más rentable para detectar a los portadores fue el frotis nasal (78,5% de los casos), si bien su combinación con los frotis perineal y orofaríngeo detectó el 98% de los portadores. En otro estudio el cultivo nasal permitió identificar a más del 80% de los portadores, mientras que los otros sólo detectaron al 15% de aquellos.<sup>150</sup>

El estado de portador precede o se asocia con frecuencia a la colonización y a la infección por SARM. En el estudio arriba mencionado,<sup>148</sup> el 55% de los pacientes colonizados y el 67% de los infectados eran también portadores, y de ellos 32 y 37%, respectivamente, en las fosas nasales. En el resto de los casos (hasta en 1/3 de las infecciones) hay que pensar que el SARM se transmite directamente de las manos del personal sanitario a las heridas o cuerpos extraños que coloniza o infecta.

### **3.2. Colonización por SARM.**

Se denomina colonización al aislamiento de SARM en una muestra clínica, en ausencia de signos de infección. La colonización puede ser transitoria o prolongada,<sup>131</sup> y darse en una o múltiples localizaciones en un mismo individuo.<sup>148</sup> Puede estar producida por más de una cepa, aunque suele

## *Introducción*

haber una predominante.<sup>151</sup>

Las **tasas de colonización** por SARM en los distintos brotes nosocomiales oscilan entre el 20 y el 60% de los casos registrados, dependiendo de la virulencia de la cepa y de la extensión de los programas de control aplicados.<sup>116 125 127 148</sup>

Las **áreas de colonización** más frecuentes son las lesiones cutáneas, como heridas quirúrgicas o úlceras de decúbito, el tracto respiratorio (habitualmente en pacientes con traqueostomía o intubados) y el tracto urinario (generalmente en pacientes sondados).<sup>152</sup> La piel intacta también se coloniza con frecuencia, de forma que en el estudio de Coello y col. representó el 42% de las áreas colonizadas.<sup>148</sup>

Se han descrito una serie de **factores del huésped** que favorecen la colonización por SARM.<sup>95 97</sup> Los pacientes ancianos, más gravemente enfermos o ingresados en unidades de cuidados intensivos o en centros terciarios, tiene un mayor riesgo de colonizarse debido a que están más debilitados y son sometidos a manipulaciones con mayor frecuencia. Otros factores predisponentes son la existencia de quemaduras, heridas quirúrgicas o accesos venosos, así como una estancia de más de diez días y, finalmente, el tratamiento antibiótico previo, habitualmente con betalactámicos. En este sentido Crossley y colaboradores hallaron que el 81% de los pacientes con una infección por SARM habían recibido uno o más antibióticos, frente al 38% de los que desarrollaron una infección por SASM. Del mismo modo, la administración previa de dos o más antibióticos también

## **Introducción**

favoreció la adquisición de SARM frente a SASM (50% vs 19%). Finalmente, la duración del tratamiento antibiótico antes del primer aislamiento de SARM, también fue significativamente mayor en los pacientes con infección por SARM (22 días) que en aquellos con infección nosocomial por SASM (9 días).<sup>153</sup>

La colonización por SARM tiene gran **importancia en el ámbito nosocomial** por dos motivos. En primer lugar, porque los pacientes colonizados constituyen una parte importante del reservorio nosocomial del SARM.<sup>154</sup> Y en segundo lugar, porque dichos pacientes tienen mayor riesgo de desarrollar una infección en esa localización. En un estudio, la colonización por SARM precedió a la infección de un área en un 30 a 60% de los casos.<sup>15</sup> En otro, el 11,1% de los pacientes portadores o colonizados por SARM desarrollaron una infección por este microorganismo. Las localizaciones más frecuentes de las infecciones en dichos pacientes fueron las heridas quirúrgicas (32%), la infección respiratoria baja (13%) la urinaria (13%), las úlceras de decúbito (23%) y la bacteriemia (9%). Los factores de riesgo de desarrollar una infección por SARM fueron el ingreso en UCI (RR 26,9 veces mayor) y la presencia de heridas quirúrgicas (2,9), úlceras de decúbito (3) y/o catéteres endovenosos (4,7).<sup>155</sup>

### **3.3. Infecciones causadas por SARM.**

Los SARM producen el mismo tipo de infecciones que las cepas sensibles, pero habitualmente en el ámbito hospitalario y en pacientes con los factores

## *Introducción*

de riesgo que favorecen la colonización por este microorganismo. Las infecciones por SARM no reemplazan a las producidas por las cepas sensibles a la meticilina, por lo que aumentan la incidencia de las infecciones estafilocócicas globales y de las infecciones nosocomiales en general.<sup>156 157</sup>

SARM causa infecciones entre el 30% y el 70% de los pacientes en que se aísla, dependiendo de las características de los pacientes y de la situación de endemia o epidemia del centro.<sup>116 127</sup> Las infecciones más frecuentes son las de herida quirúrgica (10-28%), la bacteriemia (10-21%), la neumonía (15%-40%), otras infecciones cutáneas y de partes blandas (1-46%), las infecciones urinarias (4-19%), intraabdominales(4%), cardiovasculares(5%) y las osteomielitis (10%).<sup>158 159 148</sup> Su frecuencia relativa varía en cada hospital dependiendo probablemente de las características de los pacientes y de los criterios diagnósticos establecidos. Sin embargo, algunos autores sugieren que los SARM causan algunas infecciones con mayor frecuencia que las cepas sensibles. En el estudio de Stamm,<sup>158</sup> SARM causó neumonía e infecciones respiratorias bajas con más frecuencia que SASM (38% de las infecciones por SARM vs. 22% de las causadas por SASM,  $p < 0,001$ ), mientras que este último produjo más infecciones de herida quirúrgica (31% vs. 21%).

### **3.3.1. Infecciones cutáneas y de partes blandas:**

La infección de la herida quirúrgica es la infección por SARM más frecuente,

## ***Introducción***

alcanzando en algunos brotes hasta el 40% del total.<sup>148 158</sup> Los factores de riesgo son similares a los descritos para la colonización e infección por SARM. Además, los portadores nasales también tienen mayor riesgo de desarrollar una infección quirúrgica por este microorganismo.<sup>160</sup>

Otras formas menos frecuentes son la infección de úlceras de decúbito, los abscesos de partes blandas, la celulitis y la foliculitis. Finalmente, los quemados son especialmente proclives a sufrir infecciones cutáneas.<sup>161</sup>

### **3.3.2. Infecciones respiratorias:**

La neumonía estafilocócica representa el 1-10% de las neumonías extrahospitalarias y hasta el 16% de las neumonías nosocomiales. Se produce habitualmente por microaspiración, aunque también puede ser de origen hematógeno. Su presentación clínico-radiológica no difiere en general de la de otras etiologías, pero tiene una más elevada mortalidad.<sup>162</sup>

Las infecciones respiratorias por SARM suelen presentarse en forma de neumonía y/o empiema, y con menos frecuencia en forma de bronquitis.

Durante los brotes nosocomiales, representan el 15-40% de las infecciones por SARM y uno de los principales focos de infección por este microorganismo.<sup>114 116 125</sup> La mayoría son de origen nosocomial,<sup>163</sup> mientras que los casos originados en la comunidad<sup>162</sup> o en los centros de enfermos crónicos son poco frecuentes.<sup>164</sup>

Las neumonías nosocomiales por SARM se producen habitualmente en determinadas áreas del hospital como UCI, unidades de quemados y salas

## *Introducción*

quirúrgicas.<sup>163 165</sup> Los factores de riesgo de la neumonía por SARM, respecto a la causada por SASM son la edad avanzada, la presencia de un mayor número de enfermedades de base y más graves, la hospitalización más prolongada; la antibioticoterapia previa, las intervenciones quirúrgicas y las maniobras invasivas del tracto respiratorio como la intubación orotraqueal.<sup>163</sup>

<sup>162</sup> En los pacientes ventilados, el riesgo de presentar una neumonía por SARM es superior en los mayores de 25 años, con antecedentes de EPOC, ventilación mecánica durante 6 o más días, tratados con corticoides y, sobre todo, con antibióticos; así, en un estudio, el 100% de los pacientes con neumonía por SARM habían recibido antibióticos, frente al 21% de los pacientes con neumonía por SASM.<sup>166</sup>

La presentación clínico-radiológica de la neumonía por SARM no suele ser característica.<sup>162</sup> En el estudio de Iwahara y col<sup>163</sup>, la radiografía mostraba infiltrados parenquimatosos bilaterales en más de la mitad de los casos, mientras que el empiema y la cavitación fueron poco frecuentes. La bacteriemia, que es más frecuente que en la neumonía por SASM,<sup>166</sup> está presente hasta en la mitad de los casos.<sup>163</sup> La mortalidad de la neumonía por SARM es más elevada que en la producida por cepas sensibles, oscilando entre el 38% y el 56,6% en los distintos estudios.<sup>162 163 166</sup>

### **3.3.3. Bacteriemia:**

En los últimos años se ha producido un aumento de la frecuencia de la

## ***Introducción***

bacteriemia por SARM. En un estudio hospitalario pasó del 0% de las bacteriemias por *S.aureus* a principios de los años 80 al 32% diez años después.<sup>167</sup> Este aumento se ha seguido del ascenso de la bacteriemia estafilocócica global y de la bacteriemia nosocomial en general.

La bacteriemia por SARM suele ser de origen nosocomial, aunque también se han descrito casos originados en la comunidad y en los centros de crónicos.<sup>168</sup> Las primeras bacteriemias por SARM extrahospitalarias se describieron a mediados de los años ochenta en ADVP que utilizaban cefalosporinas de forma profiláctica.<sup>168</sup> En cambio, en las series más recientes se presentan en pacientes con enfermedades crónicas, que han estado hospitalizados recientemente, reciben tratamiento parenteral ambulatorio o proceden de centros de enfermos crónicos.<sup>167</sup>

La bacteriemia es una de las formas más frecuente y grave de infección por SARM. En las distintas series se presenta en el 15 a 30% de los casos de SARM, dependiendo de la situación de endemia o epidemia de la institución y de las características de los pacientes.<sup>169 170</sup> La mayoría de los casos se producen a partir de catéter vascular,<sup>171</sup> y el resto se originan a partir de otros focos de infección como heridas quirúrgicas, pulmón y partes blandas.

Los factores que predisponen a la bacteriemia nosocomial por SARM han sido descritos en estudios comparativos con las causadas por cepas de SARM.<sup>169 172 173</sup> Los más importantes son las enfermedades subyacentes más graves, el ingreso en la UCI, una estancia hospitalaria más prolongada, la antibioticoterapia previa y la realización de maniobras invasivas

## *Introducción*

(cateterización vascular, intubación orotraqueal o traqueostomía), que a la vez predisponen a la colonización por SARM.<sup>97 169</sup> Por otro lado, los portadores nasales de SARM también tienen mayor riesgo de desarrollar una bacteriemia por este microorganismo.<sup>173</sup>

La bacteriemia por SARM tiene una mortalidad elevada, que varía entre el 10 y el 50% en los diversos estudios, dependiendo de las características del paciente (aumenta con la edad avanzada y en presencia de enfermedades subyacentes graves), el origen de la bacteriemia (es mayor en la secundaria a neumonía, endocarditis y meningitis), la virulencia de la cepa y la instauración de un tratamiento antibiótico adecuado.<sup>172 174</sup> La influencia de la resistencia a la meticilina en la mortalidad relacionada con la bacteriemia por SARM es motivo de controversia. En el estudio realizado por Moreno-Vivas y col.,<sup>174</sup> la mortalidad de los pacientes con una bacteriemia por SARM fue significativamente mayor que de aquellos con una bacteriemia por SARM (58,3% vs 32%), aunque esta diferencia desapareció en los enfermos mayores de 65 años, posiblemente debido a la influencia de las enfermedades subyacentes asociadas. En cambio, otros autores no han observado diferencias en la duración de la fiebre y de la hospitalización, la tasa de complicaciones sistémicas ni en la mortalidad entre los pacientes con bacteriemia por SARM y SARM, debido posiblemente a una mejor equiparación de las enfermedades subyacentes y de la gravedad de las mismas.<sup>169 175 176</sup>

## ***Introducción***

### **3.3.4. Infecciones osteoarticulares:**

Las infecciones osteoarticulares por SARM también se producen principalmente en el ámbito nosocomial, en presencia de prótesis y material de osteosíntesis. Su presentación clínica y pronóstico son similares a los de las infecciones causadas por cepas de SARM.

### **3.3.5. Infecciones urinarias:**

Las infecciones urinarias se producen habitualmente en pacientes de edad avanzada, con sondaje vesical y procesos urológicos o neurológicos. Su incidencia varía en las distintas series entre el 4 y el 20%, dependiendo de los criterios diagnósticos y de las características de los pacientes.<sup>114 116 148</sup>

Los pacientes portadores de catéteres urinario o que tienen alguna patología del tracto urinario (carcinomas entre otras) suelen ser dados de alta con SARM en la orina, donde suele persistir hasta semanas después, incluso a pesar del tratamiento antibiótico.<sup>177</sup> Estos pacientes pueden convertirse en portadores crónicos y reintroducir el SARM en el hospital.

### **3.3.6. Infecciones intraabdominales:**

Las infecciones intraabdominales nosocomiales suelen ocurrir en el postoperatorio, y ser debidas a bacilos gramnegativos, anaerobios y enterococos, mientras que los estafilococos se aíslan con menor frecuencia.

## *Introducción*

En un estudio realizado en una UCI quirúrgica, se aisló SARM en el 21% de las infecciones intraabdominales (en 2 de los 12 casos sólo y en los otros 10 casos junto a otros microorganismos).<sup>178</sup> Todos ellos fueron de origen nosocomial y el 75% ocurrieron después de una intervención quirúrgica. La mortalidad de estas infecciones fue del 44%. Los factores de riesgo asociados con esta etiología fueron una mayor gravedad del paciente al ingreso, como marcador de mayor necesidad de atención por parte de enfermería, y el estado de portador nasal. De estos factores de riesgo se deduce que las infecciones intraabdominales por SARM suelen ser debidas a la transmisión de este microorganismo desde reservorio nasal a la herida quirúrgica, a través de las manos del personal sanitario. SARM también puede causar peritonitis en el paciente con CAPD.<sup>179</sup>

### **3.3.7. Otras infecciones:**

Otras infecciones menos frecuentes son las meningitis y las enteritis invasiva.

Las meningitis por SARM se producen habitualmente en el paciente neuroquirúrgico portador de heridas de craneotomía o de derivaciones ventriculares.

*S. aureus* es una causa rara de enterocolitis y colitis pseudomembranosa, a pesar de que puede formar parte de la flora intestinal. El diagnóstico de estas entidades se basa en la presencia de diarreas líquidas junto al aislamiento en las heces de este microorganismo en cultivo puro.

## **Introducción**

En las últimas dos décadas se han descrito diversos casos de diarrea causada por SARM,<sup>180</sup> generalmente postgastrectomía o después de tratamientos con antibióticos, que favorecen la colonización y sobrecrecimiento de SARM y la producción de toxinas. En nuestro país, se ha descrito un brote de enteritis invasiva postantibiótica causada por SARM en un Hospital Universitario de Madrid.<sup>181</sup> Afectó a 18 pacientes durante la epidemia por SARM, y la presentación fue muy variable, desde diarrea banal hasta enteritis invasiva grave.

El diagnóstico de la enterocolitis se basa en la apariencia del Gram del material fecal y el crecimiento de SARM en cultivo puro, en ausencia de otros enteropatógenos. Sin embargo, en ocasiones se ha producido la infección concomitante por *Clostridium difficile*. El tratamiento consiste en la administración de vancomicina vía oral y en la reposición hidroelectrolítica.

## **4. TRATAMIENTO DEL SARM**

### **4.1. TRATAMIENTO DE LAS INFECCIONES POR SARM.**

La vancomicina constituye el tratamiento de elección de las infecciones por SARM, aunque otros glucopéptidos, como teicoplanina y daptomicina también resultan eficaces.<sup>182</sup> Otros antibióticos, como el cotrimoxazol, la rifampicina y el ácido fusídico, también suelen ser activos contra el SARM y constituyen

una alternativa en el tratamiento de las infecciones causadas por dicho microorganismo. En cambio, nunca deben utilizarse cefalosporinas ni carbapenemas ya que, aunque pueden ser sensibles in vitro, suelen producir fracasos terapéuticos.<sup>183</sup>

### **1) Vancomicina**

La vancomicina es un glicopéptido uniformemente activo contra los estafilococos, incluidos los SARM, con la excepción de algunos aislamientos de estafilococos coagulasa negativos.<sup>184</sup>

Es bactericida y actúa inhibiendo la síntesis de la pared celular en un paso diferente a los betalactámicos. Desde el punto de vista farmacocinético, con 1 gramo endovenoso de vancomicina se consigue un pico sérico de 20-40 mg/l. Tiene un amplio volumen de distribución y alcanza niveles terapéuticos (aproximadamente el 15% de los niveles séricos) en el líquido peritoneal, ascítico, pericárdico, sinovial y pleural. Atraviesa la barrera hematoencefálica con las meninges inflamadas, dando niveles en el líquido cefalorraquídeo que oscilan entre el 5 y el 19% de los séricos.

Sus inconvenientes son: 1) la administración intravenosa, ya que no se absorbe vía oral y la inyección intramuscular es muy dolorosa, y 2) los efectos secundarios, como la nefrotoxicidad (0-7%) y el síndrome del hombre rojo, cuya frecuencia ha disminuido mucho desde que se purifica el preparado comercial y se prolonga su administración a 60 minutos. La dosificación habitual es de 1g/ 12 horas ev, aunque debe ajustarse en caso de

## ***Introducción***

insuficiencia renal y diálisis. En los pacientes en diálisis peritoneal, puede administrarse por vía peritoneal.

La vancomicina es el tratamiento de elección de las infecciones graves causadas por SARM, como septicemias, endocarditis, meningitis, neumonías, celulitis y osteomielitis.<sup>185 186</sup> Sin embargo, en las bacteriemias por SARM y, sobre todo, en las endocarditis produce una respuesta terapéutica más lenta (defervescencia más lenta y mayor persistencia de la bacteriemia) y un mayor número de fracasos terapéuticos que la cloxacilina.<sup>187</sup> Este fenómeno se ha explicado por la menor capacidad bactericida de la vancomicina respecto a los antibióticos betalactámicos,<sup>188</sup> y la existencia de cepas tolerantes a la vancomicina, que no se detectan con las pruebas de sensibilidad in vitro.<sup>189</sup>

En caso de fracaso terapéutico con la vancomicina, especialmente en endocarditis por SARM, algunos autores recomiendan, en primer lugar, la monitorización de los niveles bactericidas del suero y, en segundo lugar, la asociación a rifampicina o aminoglucósidos. La combinación vancomicina-rifampicina, aunque suele ser indiferente o antagónica in vitro,<sup>190</sup> ha dado buenos resultados in vivo.<sup>191</sup> Por otro lado, el sinergismo vancomicina-gentamicina no se produce en cepas con CIM>500 ug/ml, y es variable en las cepas con una CIM menor.<sup>192</sup>

## **2) Teicoplanina.**

La teicoplanina es un glicopéptido muy semejante estructuralmente a la

## *Introducción*

vancomicina, que tiene un mecanismo de acción y un espectro bacteriano similares. A diferencia de la vancomicina puede administrarse también por vía intramuscular. Se distribuye ampliamente por los tejidos pero penetra muy mal en el líquido cefalorraquídeo, incluso en los pacientes con meningitis. Su larga vida media permite administrarlo cada 12 o 24 horas. La incidencia de efectos secundarios, como la nefro y ototoxicidad, es muy baja y su margen terapéutico bastante amplio.<sup>193</sup>

Aunque los estudios iniciales mostraron una baja eficacia de la teicoplanina en infecciones estafilocócicas graves utilizando dosis de 200 mg/día (3 mg/kg), la experiencia ha sido buena con dosis superiores (6 mg/Kg y hasta 12 mg/kg en endocarditis). Con estas dosis se han alcanzado tasas de curación del 80-90% en bacteriemias, endocarditis y septicemias, sin observar mayor toxicidad. Sin embargo, son escasos los estudios comparativos de la eficacia de teicoplanina con la vancomicina en las infecciones por SARM.<sup>194</sup>

#### **4) Trimetoprim-sulfametoxazol.**

El cotrimoxazol es una combinación bactericida, que puede administrarse tanto por vía oral como parenteral. Alcanza niveles terapéuticos adecuados en mucosas y tejidos, y un 40% del nivel sérico en el líquido cefalorraquídeo. Por todo ello, constituye una alternativa en el tratamiento de las infecciones por SARM. Sin embargo, la sensibilidad de SARM al cotrimoxazol varía en las distintas zonas geográficas. Las cepas aisladas en los hospitales

## **Introducción**

españoles han mostrado una sensibilidad bastante uniforme al cotrimoxazol (93% en el estudio multicéntrico del 96),<sup>19</sup> mientras que en otras áreas casi todas las cepas son resistentes.<sup>195</sup>

El cotrimoxazol ha resultado eficaz en casos aislados o series limitadas de infecciones estafilocócicas graves como sepsis, endocarditis y meningitis.<sup>196</sup>

En cambio, los estudios comparativos con la vancomicina son bastante escasos. En un estudio aleatorizado realizado en pacientes adictos a drogas por vía parenteral con infecciones graves por SARM, la tasa de curación con cotrimoxazol fue del 95% y no se produjeron más efectos secundarios que con vancomicina.<sup>197</sup> Sin embargo, el cotrimoxazol fue menos eficaz que la vancomicina en la endocarditis tricuspídea y en las infecciones por cepas sensibles a la meticilina.

### **5) Rifampicina.**

La rifampicina es un antibiótico bactericida que actúa inhibiendo la polimerasa de RNA DNA-dependiente. Es muy activa frente a las bacterias grampositivas, incluyendo los estafilococos coagulasa-negativos y los *S. aureus* resistentes a la meticilina. Sin embargo, debido a la rápida aparición de resistencias durante el tratamiento cuando se administra en monoterapia,<sup>114</sup> debe administrarse combinada con otros antibióticos.

La utilidad de la rifampicina en el tratamiento de las infecciones por SARM está limitada por el aumento progresivo de la tasa de resistencia de este microorganismo, que en España era del 35% en 1996 mientras que en otros países de Europa ya superaba el 60%.<sup>198</sup>

## Introducción

En el ámbito clínico, la combinación de la rifampicina con vancomicina ha resultado eficaz en algunos casos que no respondían a la vancomicina sola.<sup>182 199 200</sup> También se ha utilizado asociada a cotrimoxazol, eritromicina, novobiocina o ácido fusídico para erradicar la colonización por SARM.

### 6) Fosfomicina

La fosfomicina actúa inhibiendo las etapas iniciales de la síntesis de la pared celular por un mecanismo diferente a betalactámicos y glucopéptidos, por lo que no presenta resistencia cruzada con éstos. En cambio, tiene el inconveniente de la rápida aparición de mutantes resistentes durante el tratamiento, cuando se utiliza en monoterapia. In vitro es activa contra *S. aureus* sensible y resistente a la meticilina sólo a concentraciones elevadas,<sup>201</sup> mientras que la combinación con otros antibióticos como vancomicina, gentamicina o trimetoprim resulta indiferente.<sup>202</sup> Por ello y dado que no existe suficiente experiencia clínica del uso de fosfomicina en combinación con otros antibióticos, no es aconsejable su uso en el tratamiento de las infecciones por SARM.

### 7) Acido fusídico

El ácido fusídico es un antibiótico bacteriostático, que actúa inhibiendo la elongación peptídica de la síntesis proteica. Es muy activo contra *S. aureus* y *S. epidermidis*, incluyendo las cepas resistentes a la meticilina.<sup>203</sup> Se

## ***Introducción***

puede administrar por vía endovenosa (aunque causa flebitis con frecuencia), vía oral (con una buena biodisponibilidad) o vía tópica. Cuando se administra de forma sistémica, se distribuye ampliamente por la mayoría de los tejidos, si bien no atraviesa la barrera hematoencefálica.

En nuestro país sólo disponemos del ácido fusídico por vía tópica para el tratamiento de las infecciones cutáneas superficiales. En otros países se ha utilizado por vía sistémica para el tratamiento de infecciones estafilocócicas leves o moderadas sólo de forma anecdótica<sup>204</sup> o de la colonización por SARM, generalmente asociada a otros antibióticos (rifampicina, novobiocina) para evitar la aparición de resistencias.<sup>205</sup>

### **8) Aminoglucósidos**

La frecuente resistencia de SARM a los aminoglucósidos (72% a la gentamicina en España en 1996) limita la utilidad de estos fármacos en el tratamiento de estas infecciones. En cualquier caso, no deben utilizarse en monoterapia, para evitar la aparición de resistencias y el fracaso terapéutico.

### **9) Quinolonas.**

Las quinolonas no están indicadas en el tratamiento de las infecciones por SARM, debido a la alta tasa de resistencias (>96%) de este microorganismo. En los casos en que SARM es sensible a estos antibióticos tampoco se aconseja su uso, ya que se han descrito fracasos terapéuticos y recaídas debidas a la aparición de mutantes resistentes.<sup>206</sup> La asociación de

## *Introducción*

ciprofloxacino a rifampicina u otros antibióticos, aunque ha resultado eficaz en algunos estudios experimentales y clínicos,<sup>207</sup> no previene la aparición de resistencias a las quinolonas.<sup>208</sup>

Las nuevas quinolonas (levofloxacino, moxifloxacino, grepafloxacino) tienen unas CIM contra los microorganismos grampositivos varias veces menores que ciprofloxacino. Sin embargo, su CIM para SARM sigue siendo bastante superior a 1, por lo que tampoco deberían utilizarse en el tratamiento de las infecciones causadas por este microorganismo.<sup>209</sup>

### **10) Novobiocina**

La novobiocina es un antibiótico utilizado en el tratamiento de las infecciones estafilocócicas antes del descubrimiento de las penicilinas antiestafilocócicas, que también es activo frente a las cepas resistentes a la metilicina. Sin embargo, no existen estudios clínicos suficientes de su eficacia en las infecciones por SARM.

Se administra exclusivamente por vía oral, habitualmente asociado a rifampicina para evitar la rápida aparición de resistencias cuando se utiliza en monoterapia.<sup>210</sup>

### **11) Minociclina**

La minociclina es muy activa in vitro contra SARM,<sup>211</sup> donde resulta sinérgica con la rifampicina.<sup>212</sup> In vivo, sólo se ha utilizado en algunos casos de

## ***Introducción***

endocarditis por SARM, con buenos resultados.<sup>213 214</sup>

### **12) Clindamicina**

La clindamicina no está indicada en el tratamiento de las infecciones por SARM, debido a que la mayoría de las cepas son resistentes en nuestro medio.<sup>19</sup> Además, las cepas que son sensibles in vitro también deben considerarse resistentes para evitar un posible fracaso terapéutico.<sup>215</sup>

### **13) Betalactámicos y carbapenemas: cefalosporinas, imipenem.**

La resistencia a meticilina implica resistencia a todos los antibiótico betaláctamicos y carbapenemas, por lo que éstos no deben utilizarse en el tratamiento de las infecciones por SARM. Sin embargo, algunos betalactámicos como la cefalotina, el cefamandol y el imipenem pueden mostrarse activos frente al SARM in vitro, aunque no suelen ser activos in vivo.<sup>216 217</sup>

La asociación de betalactámicos con otros antibióticos puede ser sinérgica contra SARM in vitro. La combinación de un carbapenem (imipenem, meropenem) con distintos betalactámicos consiguió una reducción de las CIM 1/4 a 1/64 veces respecto a dichos antibióticos solos y aumentó su actividad bactericida.<sup>218</sup> Este fenómeno pueden explicarse por un aumento aditivo (no sinérgico) de la afinidad por las PBP2a de ambos antibióticos, que evitaría la aparición de mutantes resistentes.

## *Introducción*

La combinación de un betalactámico (penicilinas y cefalosporinas) con un inhibidor de las betalactamasas (sulbactam, ácido clavulánico) también resulta sinérgica *in vitro*.<sup>219</sup> En un estudio de endocarditis experimental por SARM, la amoxicilina combinada con ácido clavulánico resultó tan eficaz como la vancomicina.<sup>220</sup> Sin embargo, no existen estudios clínicos que determinen si esta asociación puede ser una alternativa a la vancomicina. Finalmente, la combinación en la práctica clínica de betalactámicos con otros antibióticos, como los aminoglucósidos, ha conseguido éxitos terapéuticos anecdóticos y, por el contrario, numerosos fracasos terapéuticos.<sup>170</sup>

### **14) Cloranfenicol.**

El cloranfenicol es bacteriostático contra *S. aureus*, mientras que es bactericida contra *H. influenzae*, *S. pneumoniae* y *N. Meningitidis*. Este hecho, junto a su potencial toxicidad, hace que no se considere de elección en el tratamiento de las infecciones por SARM, a pesar de su baja tasa de resistencias.

### **15) Nuevos antibióticos: estreptograminas y oxazolidinonas.**

Las estreptograminas son un grupo de antibióticos formados por la combinación de dos moléculas (estreptograminas del grupo A y B), que actúan sinérgicamente con un efecto bactericida frente a los microorganismos sensibles. Son activas básicamente contra microorganismos grampositivos aerobios y anaerobios, incluyendo neumococos y estreptococos resistentes a la penicilina y a los macrólidos,

## **Introducción**

enterococos resistentes a la meticilina y estafilococos resistentes a la meticilina y a la vancomicina.

Desde hace 20 años se dispone en otros países de pristamicina oral, para las infecciones leves por microorganismos grampositivos, y para el tratamiento de la colonización cutánea por SARM. Sin embargo, el mayor interés se centra en la actualidad en los preparados parenterales (quinupristina-dalfopristina, Synercid ) para el tratamiento de infecciones graves (neumonía, bacteriemia) por grampositivos, incluyendo las causadas por *S. aureus* resistentes a meticilina y vancomicina.<sup>221</sup> Los estudios realizados hasta la actualidad son muy prometedores en este sentido.<sup>222</sup>

Las **oxazolidinonas** son una nueva clase de antibióticos sintéticos, que actúan inhibiendo la síntesis proteica. In vitro son activas contra la mayoría de las bacterias grampositivas, incluyendo los SARM, los enterococos resistentes a la vancomicina y los neumococos resistentes a la penicilina y a las cefalosporinas.

La linezolid es una oxazolidona con buena biodisponibilidad oral y una toxicidad aceptable, que está siendo objeto de estudios clínicos administrada por vía endovenosa y oral. Hasta la actualidad, los estudios experimentales y los ensayos en fase II sugieren que es muy activa en las infecciones causadas por patógenos grampositivos. Por ello, puede llegar a ser una alternativa a los glucopeptidos y a las estreptograminas en el tratamiento de las infecciones graves causadas por microorganismos grampositivos resistentes.<sup>223</sup>

La **duración del tratamiento** de las infecciones por SARM depende del tipo de infección, como ocurre en las causadas por las cepas sensibles. Será de 10-14 días, pero se prolongará a 4-6 semanas en las bacteriemias sin clara puerta de entrada, metástasis sépticas, endocarditis e infecciones endovasculares, y a 6 semanas o más en las osteomielitis.

#### **4.2. TRATAMIENTO DE LA COLONIZACIÓN POR SARM.**

Los **objetivos** del tratamiento de la colonización por SARM son: 1) prevenir la infección en los pacientes que han tenido episodios infecciosos recurrentes por la misma cepa, y 2) erradicar el estado de portador, para prevenir la transmisión nosocomial del SARM.

Para el tratamiento de la colonización se han utilizado **antibióticos tópicos** (mupirocina, bacitracina, vancomicina, neomicina, clorhexidina, ácido fusídico) y **antibióticos sistémicos** (cotrimoxazol, ciprofloxacino, clindamicina, rifampicina, ácido fusídico).

##### **4.2.1. Tratamientos tópicos.**

###### **1) Mupirocina.**

La mupirocina o ácido pseudomónico es un antibiótico que actúa interfiriendo la síntesis del RNA y de las proteínas, mediante la inhibición de la RNA

## **Introducción**

transferasa. Es muy activa frente a *Staphylococcus* spp. (incluyéndolas cepas resistentes a la meticilina) y *Streptococcus* spp., mientras que es menos activa frente a otros grampositivos y a los gramnegativos.<sup>224</sup>

Se administra de forma tópica en pomada de mupirocina al 2%, vehiculizada en etilenglicol para la piel o en excipiente no alcohólico para la aplicación nasal. Clásicamente, se ha utilizado para el tratamiento de las infecciones cutáneas superficiales y de las heridas infectadas. Sin embargo, también es eficaz para eliminar el estado de portador nasal de *S. aureus*, aplicada en el vestíbulo nasal dos o tres veces al día durante cinco días<sup>225</sup> Con esta pauta la tasa de erradicación oscila entre el 70-100% y una gran parte de los individuos persisten negativos al cabo de un mes.<sup>226</sup>

El tratamiento del estado de portador nasal está indicado para reducir la incidencia de infecciones estafilocócicas en pacientes con riesgo elevado de padecerlas, como los sometidos a hemodiálisis crónica,<sup>227</sup> diálisis peritoneal ambulatoria (CAPD),<sup>228</sup> cirugía general o cardiorácica.<sup>229</sup> También se ha aplicado a los pacientes y al personal sanitario portadores en los brotes nosocomiales por SARM, con el fin de limitar su extensión.<sup>230</sup> La erradicación del estado de portador nasal se consigue a las 48 horas del tratamiento y el riesgo de recolonización durante los primeros meses es bajo. Además, la mupirocina nasal elimina la colonización extranasal de los pacientes en más de la mitad de los casos,<sup>230</sup> y la colonización de las manos en el personal sanitario.<sup>231</sup> Incluso con una sola dosis o con una pauta de dos días ha resultado muy efectiva, permitiendo regresar al personal sanitario al trabajo

al cabo de 48 horas.<sup>232</sup>

La mupirocina al 2% con excipiente alcohólico se utiliza para el tratamiento de heridas infectadas por SARM. En un estudio se aplicó a 49 niños con quemaduras infectadas, consiguiendo la eliminación del SARM en todos los casos.<sup>233</sup> Su uso debe reservarse para heridas que no excedan el 20% de la superficie corporal, ya que el polietileno (excipiente) se absorbe y se elimina por el riñón en forma de ácido oxálico unido al calcio, pudiendo causar acidosis metabólica grave e insuficiencia renal.

La aparición de cepas de SARM resistentes a la mupirocina cuestiona su amplia utilización en el tratamiento del estado de portador y de la colonización por SARM y puede limitar su utilidad en el futuro.<sup>234</sup> La resistencia puede ser de bajo o alto grado. La primera es la más frecuente y se presenta con CIM >4 pero <500 ug/ml. Es debida a mutaciones que disminuyen la actividad de la enzima original y está favorecida por la exposición a la mupirocina.<sup>56</sup> Tiene poca importancia clínica, debido a que con la dosis de mupirocina habitual se consiguen concentraciones del fármaco muy elevadas (20000 ug/ml).<sup>235</sup>

La resistencia de alto nivel se presenta con CIM >500 ug/ml y es debida a la producción de una enzima modificada mediada por plásmidos.<sup>236</sup> Aunque este tipo de resistencia es menos frecuente que el anterior, se asocia con los fracasos terapéuticos a la mupirocina.

La resistencia del SARM a la mupirocina se ha descrito tras su administración durante largos períodos o en zonas amplias del cuerpo (heridas, dermatitis) en un paciente,<sup>237</sup> <sup>235</sup> y después de su uso

## **Introducción**

indiscriminado en un centro para controlar un brote epidémico de SARM.<sup>238</sup>

En cambio, la administración de pautas cortas de mupirocina, incluso repetidas, no suele producir resistencias.<sup>227</sup>

### **2) Bacitracina.**

La bacitracina es un antibiótico que inhibe la síntesis de la pared bacteriana. En un estudio in vitro, resultó más bactericida que la mupirocina.<sup>239</sup> Se ha utilizado por vía tópica (nasal o cutánea) para el tratamiento de la colonización por SARM, generalmente asociada a antibióticos orales (rifampicina y cotrimoxazol con resultados aceptables aunque no superiores a la mupirocina.<sup>91</sup>

#### **4.2.2. Tratamientos sistémicos.**

Para el tratamiento del estado de portador y de la colonización por SARM se han utilizado diversos antibióticos sistémicos como el cotrimoxazol, la ciprofloxacino, la minociclina y la novobiocina solos o en combinación con la rifampicina. El éxito obtenido en la erradicación del estado de portador nasal (50-75%) y bajo en la colonización extranasal como las úlceras. Además el riesgo de aparición de resistencias durante estos tratamientos orales desaconseja su uso.<sup>91</sup>

## 5. MARCADORES EPIDEMIOLOGICOS DE SARM

La confirmación de un brote infeccioso nosocomial requiere el aislamiento e identificación de la cepa causante a partir de muestras clínicas de la mayoría de los casos. Después, su aislamiento a partir de otros elementos permitirá reconocer los eslabones de la cadena epidemiológica (reservorio, mecanismo de transmisión), poner en marcha las medidas destinadas al control del brote y, finalmente, evaluar su eficacia. En el caso de microorganismos que, como *S. aureus*, forman parte de la flora normal del hombre o pueden encontrarse en el ambiente, será necesario establecer la clonalidad de los aislamientos para considerar a una cepa responsable de un brote epidémico y conocer con certeza su cadena epidemiológica. La clonalidad se define como la identidad fenotípica y genotípica entre aislados de diversas fuentes, localizaciones o momentos, e indica un origen común.<sup>240</sup>

Con el fin de establecer la identidad de distintos aislados se han desarrollado en las últimas décadas una gran variedad de **métodos de tipificación microbiológica** para la investigación epidemiológica. Su aplicación persigue varios objetivos: determinar la extensión del brote estudiado, conocer el mecanismo de transmisión y finalmente monitorizar la infección en determinadas áreas.

El método de tipificación ideal debe estar estandarizado y ser preciso, reproducible y estable a lo largo del tiempo, así como tener suficiente poder de discriminación entre dos cepas similares pero no idénticas. También

## ***Introducción***

debe ser simple, rápido y barato para facilitar su aplicación en distintos ámbitos.

Se clasifican en **métodos fenotípicos y genotípicos**. Los métodos fenotípicos se basan en la caracterización del género, especie, perfil bioquímico o biotipo, serogrupo, fagotipo, sensibilidad a bacteriocinas y el patrón de sensibilidad antibiótica de un microorganismo. Estos métodos siguen siendo de gran utilidad en la investigación epidemiológica por su disponibilidad, aunque en general tienen un poder de discriminación escaso.

Los métodos genotípicos se basan en el análisis de la estructura genética de un microorganismo, por lo que son más discriminativos y están menos sujetos a variaciones que los métodos fenotípicos. Los estudios de los perfiles plasmídicos y del DNA cromosómico o plasmídico mediante enzimas de restricción, son algunos de estos métodos.<sup>241</sup>

A continuación describiremos los **métodos de tipificación epidemiológica del SARM.**<sup>242</sup>

### **5.1. METODOS FENOTIPICOS.**

#### **5.1.1. Antibiotipificación:**

El SARM suele presentar, además de la resistencia a la meticilina que lo define, resistencia a múltiples antibióticos que incluyen aminoglucósidos,

## Introducción

fluorquinolonas, macrólidos, lincosamidas y tetraciclinas. Sin embargo, pueden observarse diferencias entre las cepas procedentes de distintas áreas geográficas, de centros diferentes del mismo país o incluso del mismo hospital.<sup>82</sup>

Aunque es una técnica sencilla y está disponible en todos los centros, tiene un poder de discriminación más bajo que la fagotipificación y los métodos genómicos.<sup>243</sup> Distintas cepas de SARM pueden presentar antibiogramas iguales o similares y una cepa determinada puede modificar su antibiograma con el tiempo.<sup>81</sup>

La determinación del patrón de sensibilidad de una cepa a un panel de antibióticos permite realizar una primera aproximación a la homología de los SARM aislados en un centro hospitalario o detectar la introducción de una nueva cepa.<sup>244 245</sup> Sin embargo, esta técnica deberá complementarse en la mayoría de los casos con otras pruebas más discriminativas. No obstante, cuando se estudian cepas procedentes de distintas áreas geográficas puede tener un poder de discriminación más elevado y una buena correlación con los métodos moleculares.<sup>246</sup>

### 5.1.2. Fagotipificación:

Este método se basa en la susceptibilidad de la cepa a la lisis por un panel de bacteriófagos, seleccionados por su capacidad de diferenciar cepas de una determinada especie. Para la fagotipificación de *S. aureus* se dispone de un grupo de fagos específicos,<sup>247</sup> a los que se ha incorporado en los últimos

## ***Introducción***

años un grupo de fagos experimentales suplementarios ante la aparición de cepas de SARM no tipificables con los fagos convencionales.<sup>248 249</sup>

La fagotipificación ha sido el método más empleado en el estudio de brotes epidémicos de SARM durante varias décadas. Sin embargo, en la actualidad ha sido sustituida por otros métodos debido a que sólo se dispone de ella en algunos centros de referencia, está poco estandarizada y es poco reproducible. Además sólo el 50-60% de las cepas son tipables por los fagos disponibles. Tiene un poder de discriminación relativamente bajo, mayor que los métodos fenotípicos pero menor que los genómicos.

La mayoría de las cepas de SARM causantes de brotes epidémicos en el mundo pertenecen a los fagogrupo III, I-III o son no tipables (NT).<sup>250 251</sup> En nuestro país, Vindel y colaboradores<sup>252</sup> analizaron las cepas de SARM causantes de 29 brotes en 20 hospitales entre los años 1978-1992. Las anteriores al año 1989 pertenecían a los fagogrupos I-III y III, pero no estaban relacionadas epidemiológicamente entre sí ni con las cepas actuales por pertenecer a diferente fagotipo. En cambio a partir del año 1989 la mayoría de las cepas implicadas pertenecían al fagogrupo III o eran no tipables (cepas NT). En este segundo período se definían por fagotipificación dos cepas con similares características y capacidad epidémica.

### **5.1.3. Biotipificación:**

Se basa en el comportamiento diferente de las distintas cepas de una

especie frente a una serie de reacciones bioquímicas. A pesar de la sencillez, rapidez y disponibilidad de este método, su interés es escaso en el estudio epidemiológico del SARM por su limitado poder de discriminación entre distintas cepas.<sup>253</sup>

#### **5.1.4. Serotipificación:**

La serotipificación utiliza una serie de anticuerpos para detectar los distintos determinantes antigénicos presentes en la superficie de *S. aureus*.<sup>254</sup> Los serotipos capsulares 5 y 8 son los predominantes en cepas de *S. aureus* aisladas de muestras clínicas<sup>255</sup> y el serotipo 5 predomina entre las cepas de SARM.<sup>256</sup> La aglutinación con anticuerpos específicos del serotipo 5 permite identificar las cepas de SARM. Es una técnica sencilla y disponible, pero que tiene un poder de discriminación bajo desde el punto de vista epidemiológico.

#### **5.1.5. Análisis electroforético de proteínas:**

Incluye varias técnicas que detectan variaciones en las características fisicoquímicas de las proteínas del SARM.<sup>257</sup> El análisis electroforético de extractos celulares, seguido de la tinción específica determina la actividad de algunas enzimas como la esterasa permitiría distinguir las cepas de SARM de las de SASM.<sup>258</sup> Son técnicas con un poder de discriminación alto, pero de realización excesivamente compleja.

El immunoblotting es otra técnica electroforética en que, tras la electroforesis de las proteínas totales o de proteínas excretadas al medio, se realiza una

## ***Introducción***

transferencia de las mismas a una membrana de nitrocelulosa. Posteriormente se incubaba con anticuerpos específicos y se detecta el complejo antígeno-anticuerpo que se forma, mediante un anticuerpo marcado. El patrón electroforético que se obtiene es más fácil de interpretar que en la electroforesis convencional de proteínas. Esta técnica es bastante reproducible y tiene un poder de discriminación elevado.<sup>259</sup> Sin embargo, sólo está disponible en pocos laboratorios y su utilización requiere experiencia.

## **5.2. METODOS GENOTIPICOS:**

### **5.2.1. Análisis de DNA plasmídico:**

El análisis del DNA plasmídico fue el primer método molecular que se usó para el estudio de la clonalidad bacteriana.<sup>260 261</sup> Se basa en la hipótesis de que todos los aislados de una misma cepa contienen el mismo número de plásmidos, con pesos moleculares y patrones de restricción similares.

El análisis de DNA plasmídico consiste en la extracción de éste, seguido de la separación de los plásmidos por electroforesis en un gel de agarosa gracias a su migración diferente según el peso molecular. Habitualmente se comparan dos cepas examinando el número y tamaño de sus plásmidos. Sin embargo, si aquellas poseen un único plásmido con peso molecular similar, es necesario confirmar la identidad entre sus plásmidos mediante el análisis por restricción con endonucleasas del DNA plasmídico. Estas enzimas

## *Introducción*

reconocen secuencias de bases específicas y las cortan en una posición determinada, de forma que dos plásmidos iguales presentarán el mismo perfil de restricción de DNA plasmídico.

El análisis del DNA plasmídico es una técnica rápida y relativamente fácil de realizar, que se correlaciona bien con otros métodos fenotípicos, como el perfil bioquímico y el patrón de resistencia a antibióticos. Sin embargo, su poder de discriminación es limitado por varios motivos.<sup>262</sup> En primer lugar, sólo el 90% de las cepas presentan plásmidos. En segundo lugar, se pueden producir variaciones en los perfiles plasmídicos por delección y recombinación de secuencias del DNA en el mismo plásmido o entre plásmidos, o bien por adquisición de DNA. Una cepa también puede adquirir o perder plásmidos a lo largo del brote epidémico, o durante el subcultivo o almacenaje.<sup>263</sup> Por último, algunos factores técnicos como la variación de los métodos de extracción o de las condiciones de electroforesis también pueden influir en el perfil plasmídico obtenido.

### **5.2.2. Análisis de DNA cromosómico:**

El análisis del DNA cromosómico consiste en la ruptura del mismo en fragmentos mediante una o varias enzimas de restricción y su separación posterior por electroforesis en gel de agarosa, obteniendo un patrón de bandas característico de cada cepa. A diferencia del análisis de DNA plasmídico puede utilizarse en aquellas bacterias que carecen de plásmidos, y tiene una mayor estabilidad. Por ello, se considera el método más sensible

## ***Introducción***

para el estudio epidemiológico del SARM.<sup>264 265</sup>

Distinguiremos varios tipos de análisis del DNA cromosómico:

### a) Electroforesis en geles de agarosa en campo constante.

Se obtienen un perfil de numerosos fragmentos de DNA de 25 a 0,5 kb difícil de interpretar, por lo que tiene menor poder de discriminación que otras técnicas electroforéticas como el inmunoblotting.<sup>266</sup> Su capacidad de discriminación puede mejorarse utilizando "Southern Blot" para identificar fragmentos de DNA concretos mediante su hibridación con sondas específicas.<sup>267</sup>

### b) Electroforesis en geles de agarosa en campo pulsante (PFGE).

Es una modificación de la electroforesis convencional basada en el cambio de la dirección del campo eléctrico a intervalos de tiempo precisos (pulsos), que favorece un mayor nivel de resolución. Además, la utilización enzimas de restricción que cortan el DNA por sitios poco frecuentes produce un patrón con menor número de fragmentos (10-30) de mayor peso molecular que en la electroforesis convencional.<sup>268 269</sup>

Es un marcador epidemiológico que tiene un poder de discriminación entre distintas cepas y una estabilidad superiores al análisis dl DNA plasmídico y a la fagotipificación. Además, permite la detección de las reordenaciones genómicas y los cambios evolutivos recientes de una misma cepa. Por ello, se ha convertido en el método de elección para el estudio epidemiológico del SARM. Sin embargo, es un método costoso y laborioso, que no está al

## *Introducción*

alcance de todos los laboratorios. Además, en ocasiones es difícil de interpretar, por lo que deben seguirse unas guías para analizar la correlación entre los distintos aislados como la propuesta por Tenover y cols.<sup>270</sup> Este considera que los aislados que difieren en menos de tres bandas o fragmentos pueden representar variantes genotípicas de una misma clona, mientras que los que difieren en tres o más bandas tienen un origen clonal diferente.

### c) Ribotipificación.

Esta técnica analiza el polimorfismo de los fragmentos de restricción del DNA mediante hibridación con RNA ribosomal. Una vez obtenidos los fragmentos de DNA cromosómico por electroforesis en gel en campo pulsante (PFGE) se transfieren a una membrana de nitrocelulosa donde se hibridan con RNA ribosómico marcado. Es un marcado muy estable, dado que los genes que codifican el RNA ribosomal están altamente conservados, pero presenta menor poder de discriminación que los otros métodos cromosómicos.<sup>89 271</sup>

### 5.2.3. Reacción en cadena de la polimerasa (AP-PCR).

Esta técnica produce un patrón genómico característico para DNA complejos, sin necesidad de conocer una secuencia determinada como la PCR clásica.

Es altamente reproducible y fácil de realizar. Además tiene un gran poder de discriminación, aunque algo menor que la PFGE.<sup>272</sup>

### **6. BROTES POR SARM**

Se denomina **brote de SARM** al aumento en la tasa de los casos de SARM o a la aparición de casos agrupados en un centro y en un determinado periodo de tiempo, debido a la transmisión de una cepa única de SARM. En la práctica se define por la aparición de tres o más casos nuevos al mes, salvo en las unidades de alto riesgo (UCI, unidades de quemados, unidades de diálisis) o sin casos previos, en que será suficiente la aparición de un caso en un mes.<sup>96</sup>

Los brotes de SARM suelen originarse a partir de la diseminación de un determinado clon en el hospital. Sin embargo, en ocasiones se producen por la suma de pequeños brotes ocasionados por otros tantos clones o, incluso, son debidos al agrupamiento de casos producidos por clones no relacionados. Generalmente, el clon causante de un brote es introducido en el hospital por un paciente procedente de otro centro (hospitales de agudos, centros de larga estancia) o, con menos frecuencia, por el personal sanitario que trabaja en varios hospitales.<sup>91</sup>

Una vez introducido en el hospital se establece un **reservorio del SARM**, formado principalmente por los pacientes colonizados o infectados, y menos frecuentemente por el personal sanitario.

La **transmisión del SARM** se produce habitualmente de un paciente colonizado o infectado a otro, a través de las manos del personal sanitario.<sup>15</sup>

En cambio, el papel del entorno y de los fómites en la transmisión del SARM es menos importante.<sup>107</sup>

Por último, determinadas **circunstancias del huésped** aumentan el riesgo de colonización e infección por SARM en los pacientes ingresados. Los pacientes con mayor riesgo son los ancianos, aquellos gravemente enfermos que habitualmente están en las unidades de cuidados intensivos o de quemados, y aquellos con heridas quirúrgicas o accesos venosos. También una estancia hospitalaria prolongada y el tratamiento previo con antibióticos, especialmente betalactámicos, predispone a la infección por SARM.<sup>91</sup> Finalmente, la proximidad a un paciente con SARM también aumenta el riesgo de adquirir este microorganismo.<sup>97</sup>

### 6.1. Brotes nosocomiales por SARM.

En **Estados Unidos**, los primeros brotes nosocomiales por SARM se produjeron de forma aislada en 1967, y no fue hasta finales de los años setenta cuando se extendieron por todo el país.<sup>273</sup> La prevalencia del SARM en el ámbito nosocomial pasó del 2% en 1975 al 35% en 1996, dándose las tasas más elevadas en los hospitales más grandes y en las unidades de cuidados intensivos.<sup>274 275</sup>

Los primeros brotes por SARM se describieron en hospitales con más de 600 camas, nivel asistencial elevado y afiliados a escuelas médicas.<sup>276</sup> La mayoría de los casos eran de origen nosocomial, y el caso índice era un paciente infectado procedente de otro centro. Los brotes estaban causados

## **Introducción**

habitualmente por una cepa predominante, aunque en algunos centros se encontraron numerosos clones.<sup>15 133</sup>

Los primeros brotes nosocomiales de SARM en **Europa** se describieron en Gran Bretaña a mediados de los años sesenta. A partir de entonces numerosos hospitales del Reino Unido y de Europa continental informaron de brotes epidémicos por SARM.<sup>277</sup> Sin embargo, la prevalencia de SARM ha sido diferente en las distintas áreas geográficas. Según un estudio realizado en 1990 con cepas procedentes de 43 hospitales europeos de tercer nivel, la prevalencia global del SARM fue del 12,8%, aunque osciló entre <1% en los países escandinavos y >30% en España, Francia e Italia.<sup>198</sup>

En las últimas tres décadas el SARM se ha extendido progresivamente por **todo el mundo**, como demuestran las altas tasas de prevalencia descritas en numerosos países de Asia, Africa y América.<sup>278</sup> Además, los estudios genéticos realizados con cepas procedentes de distintos países sugieren un origen clonal de las mismas.<sup>279</sup> En cambio, la prevalencia del SARM ha disminuido en algunas áreas como los países escandinavos, probablemente gracias a las medidas de control establecidas.<sup>280</sup> En la actualidad el SARM está presente en hospitales de todos los tamaños, y ha aumentado el número de casos detectados las primeras 72 horas después del ingreso.<sup>275</sup>

A diferencia de Europa y EEUU, en que SARM constituyó un problema a partir de los años sesenta y setenta, respectivamente, en **España** no existen referencias al respecto durante esos años. El primer brote de SARM descrito

## Introducción

en España se produjo en una unidad de neonatología de San Sebastián en 1981,<sup>281</sup> pero fue erradicado rápidamente. En cambio, a partir de 1988 surgieron de forma simultánea brotes de SARM en diversos hospitales, principalmente de Madrid (Hospital Gregorio Marañón)<sup>114</sup> y Barcelona.<sup>282</sup> Algunos hospitales con más de 500 camas de Madrid (H. Gregorio Marañón y H. Universitario S. Carlos<sup>148</sup>) y Barcelona (H. Clinic<sup>283</sup> y H. Bellvitge<sup>169</sup>) sufrieron brotes epidémicos entre los años 89 y 92, con 400-1000 casos en cada una de ellos. Otros hospitales con el mismo o menor número de camas han tenido brotes por SARM, aunque con menor extensión y menor número de casos (Hospital de Vall d'Hebrón y H. de S. Pablo en Barcelona, H. Mutua Tarrasa, H. de Sabadell).

En 1986, el 1,5% de los *S. aureus* aislados eran resistentes a la meticilina, según el primer estudio multicéntrico de prevalencia nacional del SARM realizado en 74 hospitales.<sup>284</sup> Coincidiendo con el momento álgido de los brotes nosocomiales por SARM, un nuevo estudio nacional de prevalencia realizado en 1991 en 68 hospitales de toda España mostró un aumento de la prevalencia global de SARM al 11,2%.<sup>285</sup> En los estudios posteriores, la prevalencia del SARM ascendió al 16,6% en 1994,<sup>286</sup> y al 17,9% en 1996.<sup>19</sup>

La resistencia de *S. aureus* a la meticilina se ha extendido a todo el ámbito nacional y a la casi totalidad de los hospitales estudiados, con tasas superiores al 10%, excepto en Galicia, Asturias y Cantabria (8,3%). Sin embargo, las mayores tasas se dan en Cataluña (30,4%) y Madrid (27,7%).<sup>19</sup> La mayoría de los SARM aislados eran de origen nosocomial, si bien en los

## **Introducción**

últimos estudios han aumentados los casos originados en la comunidad (11,7% de los aislados de *S. aureus* procedentes de la comunidad en 1996).<sup>19</sup> Aunque la mayoría de los aislados procedían de hospitales con más de 500 camas, se ha observado un descenso en la prevalencia del SARM en hospitales de mayor tamaño (26% en 1994 y 14% en 1996) y un aumento en los más pequeños (0% en 1991, 10% en 1994 y 22% en 1996). Las áreas más afectadas son las unidades de máximo riesgo (como las UCI con una prevalencia del 28%, en el último estudio, seguidas de las unidades médicas (21%).<sup>19</sup>

Los distintos brotes nosocomiales por SARM en España tienen algunas características en común a pesar de la distancia geográfica: un patrón de resistencia muy similar, su aparición de forma brusca, una incidencia más elevada en las unidades de cuidados intensivos<sup>287</sup> y la producción de infecciones con una elevada morbilidad y mortalidad.<sup>288</sup> Los brotes se originaron habitualmente a partir de un paciente transferido o ingresado previamente en otros hospitales, afectando de forma característica a la UCI y extendiéndose de allí a otras áreas.

### **6.2. Brotes de SARM en los centros de enfermos crónicos.**

Desde finales de los años 80, el SARM constituye también un problema en los centros de enfermos crónicos de numerosos países de Europa y Estados Unidos, donde puede presentarse de forma endémica o epidémica.<sup>121</sup> La prevalencia del SARM en estos centros varía en función de

## *Introducción*

las características de los enfermos que atienden, así como de la situación de endemia o epidemia.<sup>289</sup> Las tasas de colonización por SARM oscilan entre el 6-13% de los residentes en centros de la comunidad<sup>122 290 164 291</sup> y el 23-34% en centros adscritos a los hospitales.<sup>121 292 293</sup>

Al igual que en los brotes nosocomiales, la transmisión del SARM se produce a través del personal sanitario, principalmente enfermeras y fisioterapeutas, mientras el papel del ambiente y de los compañeros de habitación (que están colonizados en un 3% de los casos) no suelen estar implicados.<sup>121</sup> La tasa de colonización del personal sanitario en estos centros también es baja, oscilando entre el 2 y el 8%.<sup>294 295</sup>

Los principales factores predisponentes para la adquisición del SARM en los centros de enfermos crónicos son la edad avanzada, el peor estado funcional, la presencia de úlceras cutáneas, el sondaje vesical, la incontinencia fecal, la hospitalización previa, principalmente en unidades de cuidados intensivos y el uso de antibióticos.<sup>123 124 289 294</sup>

La adquisición del SARM en los centros de enfermos crónicos suele producirse previamente al ingreso, habitualmente en un hospital de agudos, más frecuentemente que en el propio centro. En un estudio prospectivo realizado durante un año en 341 pacientes ingresados en un centro, Bradley observó que el 20% de los pacientes ya estaban colonizados al ingreso, 10% se colonizaban en el centro mientras que 65% nunca se colonizaban.<sup>121</sup> En otro estudio, realizado por Mulhausen en diversos centros, el 33% de los pacientes con SARM estaban colonizados al ingreso (la mayoría de ellos

## ***Introducción***

trasladados desde un hospital), mientras que el resto se colonizaban en el centro.<sup>289</sup>

La colonización por SARM en los centros de enfermos crónicos suele ser prolongada. En un estudio, fue persistente (superior a tres meses) en el 65% de los casos, intermitente en el 15% y transitoria (sólo una determinación positiva) en el 20%.<sup>121</sup> En otro estudio, tuvo una duración media de 118 días, y no se demostró una relación entre dicha duración y el estado funcional de los pacientes.<sup>291</sup>

Los sitios más frecuentes de colonización son las lesiones cutáneas (úlceras vasculares o diabéticas en las piernas, úlceras de decúbito y con menos frecuencia heridas quirúrgicas), seguidos del vestíbulo nasal.<sup>121</sup> En algunos pacientes las úlceras constituyen el reservorio del SARM, mientras que el frotis nasal es negativo. Así, en un estudio el 37,5% de las úlceras estaban colonizadas y sólo la mitad de esos pacientes eran portadores nasales.<sup>295</sup>

Las infecciones por SARM se producen con menor frecuencia en los centros de enfermos crónicos que en los hospitales de agudos, incluso en los brotes. Los pacientes colonizados por SARM tienen mayor riesgo de sufrirlas que los colonizados por cepas sensibles (4 veces superior) o no colonizados (2-6 veces superior).<sup>121 289</sup> En el estudio de Muder, el 25% de los pacientes colonizados de forma persistente se infectaron y, a su vez, la colonización nasal persistente predijo el 73% de las infecciones.<sup>289</sup> Las infecciones más frecuentes son las de partes blandas<sup>121</sup> y suelen tener escasa mortalidad.<sup>292</sup>

## *Introducción*

Habitualmente están producidas por la misma cepa que coloniza (mismo fagotipo y patrón plasmídico).<sup>291</sup>

La importancia de la colonización por SARM en los centros crónicos radica en que predisponen a las infecciones por SARM y constituyen un reservorio del mismo que ayuda a mantener el SARM en los hospitales de agudos. Por ello, muchos centros se han negado a admitir estos pacientes procedentes de hospitales de tercer nivel. Pero, ¿es ésto correcto? y ¿cuáles deben ser las medidas de control a adoptar?. La restricción de la admisión de los pacientes colonizados impide darles la atención más adecuada, y no elimina el grupo de pacientes colonizados por SARM no reconocidos que ya existen en los centros de larga estancia.<sup>289</sup>

Tampoco el agrupamiento de un número elevado de pacientes colonizados (hasta el 30% en algunos centros) es adecuado por ser costoso y perjudicial para el enfermo.<sup>291</sup> El estudio sistemático de portadores en estas instituciones debe reservarse para los brotes y debe incluir las úlceras. En los pacientes colonizados, especialmente aquellos de alto riesgo, puede realizarse tratamiento del estado de portador.<sup>121</sup> Sin embargo, en ocasiones dicho tratamiento sólo resuelve la colonización de forma transitoria y puede favorecer la aparición de resistencias.<sup>293</sup> Por todo ello, las medidas más adecuadas consistirían en mantener y extremar las precauciones universales (lavado de manos, uso de guantes), disminuir las circunstancias favorecedoras (úlceras, sondas), así como detectar y tratar de forma precoz las infecciones.

## *Introducción*

### 7. MEDIDAS DE CONTROL DEL SARM

Desde que surgieron los primeros brotes nosocomiales por SARM, se ha producido un debate continuo sobre la necesidad de establecer medidas de control que evitaran la diseminación del SARM en los hospitales y, en lo posible, lo erradicaran. Los detractores de su aplicación argumentan que la diseminación del SARM es inevitable dada la evolución natural de la resistencia de *S. aureus* y las tasas elevadas de SARM en muchos hospitales.<sup>296</sup> En cambio, la mayoría de los autores están a favor de establecer medidas de control por diversos motivos clínicos y epidemiológicos. En primer lugar, la colonización por SARM precede a las infecciones por dicho microorganismo entre el 30-60% de los casos,<sup>154</sup> que a su vez aumentan la tasa de infección estafilocócica global y la morbimortalidad nosocomial.<sup>156</sup> En segundo lugar, el aumento de las infecciones por SARM en un hospital implica un mayor consumo de vancomicina, que a su vez favorece la aparición de resistencias a este fármaco en los microorganismos grampositivos.<sup>98</sup> Finalmente, la aplicación de medidas que interrumpan la cadena de transmisión del SARM en un hospital se ha demostrado costo-efectiva para controlar los brotes e incluso erradicarlos.<sup>296 297 298 299</sup>

Las medidas de control se basan en la epidemiología nosocomial del SARM.

## *Introducción*

Como hemos comentado más arriba, el SARM se introduce en un hospital a través de un paciente colonizado o infectado procedente de otro centro con SARM o, con menos frecuencia, a través del personal sanitario colonizado. A partir de los pacientes afectados, que constituyen el principal reservorio, el SARM se transmite mediante las manos del personal sanitario a otros pacientes que pasan a aumentar el reservorio.<sup>98</sup>

Los **objetivos de las medidas de control** son: 1) evitar la diseminación del SARM y 2) eliminar su reservorio constituido por los pacientes enfermos o colonizados, principalmente, por el personal sanitario portador y, en menor grado, por los fómites.

Las **medidas de control** se basan en tres pilares: 1) vigilancia epidemiológica para detectar la aparición de nuevos casos, 2) medidas de aislamiento de contacto para evitar la diseminación del SARM (lavado de manos, aislamiento y agrupamiento de los pacientes) y 3) detección y eliminación del reservorio del SARM.

Estas medidas fueron sistematizadas por primera vez en 1986 por el grupo de trabajo de la Sociedad de Infección Nosocomial y Sociedad de Antibioticoterapia Británicas,<sup>300</sup> que las revisó en 1990.<sup>301</sup> Sin embargo, trabajos más recientes aconsejan adaptarlas a las circunstancias de cada centro como la prevalencia del SARM (situación de endemia o epidemia), el grado de riesgo de las unidades afectadas, las características de los enfermos y los medios disponibles.<sup>296 297 302 303</sup>

## *Introducción*

Analizaremos a continuación las medidas para el control del SARM en un hospital.

### 7.1. Vigilancia epidemiológica.

Su objetivo es identificar a los pacientes infectados o colonizados y al personal sanitario portador, que constituyen el reservorio nosocomial del SARM. Se basa en tres acciones:

a) La VIGILANCIA DE LAS MUESTRAS DIARIAS EN EL LABORATORIO DE MICROBIOLOGIA permite detectar los nuevos casos de SARM, y poner de manifiesto el aumento de la prevalencia, que habitualmente precede a la aparición de un brote nosocomial.

b) La realización de CULTIVOS DE "SCREENING" A LOS PACIENTES permite detectar hasta un tercio oculto del reservorio.<sup>98</sup> Sin embargo, la práctica rutinaria de éstos cultivos a todos los enfermos de un centro es muy costosa y poco rentable para el control del SARM en la mayoría de los casos. Por ello, se aconseja estudiar sólo a los compañeros de habitación de un paciente con SARM y a los enfermos ingresados en áreas de alto riesgo (Unidades de Cuidados Intensivos y Unidades de Quemados) o con una incidencia elevada de SARM.<sup>91</sup>

La muestra más rentables para la detección de portadores es el frotis nasal, si bien la asociación de otras muestras como el frotis perineal y el orofaríngeo puede aumentar el número de casos detectados.<sup>148</sup> En los pacientes con úlceras o traqueostomías también deberían cultivarse estas

## *Introducción*

áreas, ya que suelen colonizarse de forma prolongada.<sup>304</sup> Los cultivos se realizarán con una periodicidad semanal, quincenal o mensual, dependiendo de la incidencia del SARM en cada centro y de los medios económicos disponibles.

c) La IDENTIFICACION DE LOS PACIENTES INFECTADOS O COLONIZADOS POR SARM AL INGRESO permitiría detectar el otro tercio oculto del reservorio.<sup>98</sup>

Generalmente se trata de enfermos trasladados de centros con elevada prevalencia de SARM o que han estado ingresados previamente el mismo hospital, aunque en los últimos años han aumentado los casos de SARM procedentes de la comunidad.<sup>132</sup>

Los hospitales que trasladan un paciente con SARM deberían comunicarlo al centro receptor para que aplique las medidas que considere oportunas, aunque algunos casos podrían pasar desapercibidos. Por ello, algunos hospitales realizan cultivos de forma sistemática a todos los pacientes trasladados de otros centros.<sup>305</sup> En cambio otros centros sólo practican frotis nasales y de heridas a los pacientes considerandos de alto riesgo de estar colonizados (ingreso previo en los últimos meses, o traslado de otro centro asistencia), de forma costo-efectiva.<sup>306</sup> Sin embargo, Es necesario los factores de riesgo para la colonización por SARM al ingreso hospitalario son todavía poco conocidos.<sup>93</sup>

Finalmente, cada centro debe identificar los pacientes con SARM cuando

## *Introducción*

reingresan, mediante un listado disponible en el Servicio de Admisión, la codificación de este diagnóstico al alta, o bien marcando las historias clínicas o creando un artificio informático.<sup>307</sup>

d) La importancia del personal sanitario en la persistencia de los brotes nosocomiales por SARM suele ser escasa, debido a que se colonizan de forma transitoria en las manos y se convierten en portadores nasales infrecuentemente.<sup>101 308</sup> Por ello, la BUSQUEDA sistemática DE PORTADORES NASALES EN EL PERSONAL SANITARIO es costosa y poco efectiva para el control del SARM, por lo que la mayoría de los autores la desaconsejan.<sup>91 309</sup> Sólo debería realizarse durante un brote, cuando los datos epidemiológicos implican al personal sanitario en el mantenimiento o diseminación del SARM en un centro.<sup>91</sup> Por ejemplo, un brote localizado en una área con personal propio, como la UCI o una unidad de quemados, o que afectara a pacientes de distintas salas pero atendidos por los mismos fisioterapeutas.<sup>310</sup>

En cambio, algunos centros tienen políticas menos restrictivas y estudian a los trabajadores que han estado en contacto con cada caso nuevo de SARM y, de forma periódica, a los que atienden a los pacientes con SARM.<sup>311</sup>

Para detectar la colonización por SARM del personal sanitario se recomienda realizar un frotis nasal, porque se correlaciona bien con la presencia de este microorganismo en las manos. Si el trabajador tiene dermatitis u otras lesiones en las manos también se practicarán cultivos de estas zonas.<sup>91</sup>

e) Aunque el SARM puede encontrarse en el entorno del paciente, rara vez es causa de mantenimiento del SARM, por lo que no suele estar indicado el control ambiental.<sup>107</sup>

f) En todos los casos, la aplicación de MÉTODOS EPIDEMIOLOGICOS DE TIPIFICACION puede ser útil para establecer la identidad de las cepas aisladas y determinar la cadena epidemiológica.<sup>296</sup>

## 7.2. Medidas de control.

a) La aplicación de MEDIDAS DE AISLAMIENTO se ha demostrado eficaz y costo-efectiva para evitar la diseminación del SARM.<sup>125 312</sup> En los primeros años se aconsejaba el aislamiento estricto de los pacientes,<sup>300</sup> mientras que posteriormente se ha demostrado suficiente en la mayoría de los casos el aislamiento de contacto o modificado.<sup>313</sup>

El aislamiento estricto requiere una habitación privada individual o compartida con otros pacientes con SARM. Las visitas están restringidas, utilizan bata, guantes y mascarilla, y deben lavarse las manos al salir de la habitación. El personal que entra en la habitación o tiene contacto con el paciente o con material contaminado (ropa, instrumentos, superficies) debe llevar guantes, bata y mascarilla.<sup>314</sup> La mascarilla protege al personal de la colonización nasal por SARM cuando los fluidos de los pacientes pueden ser aerolizados.

## *Introducción*

Este tipo de aislamiento es costoso, traumático para el paciente y difícil de cumplir durante mucho tiempo. Por ello, Mulligan y el CDC recomiendan el aislamiento de contacto que es más factible y tiene una eficacia similar.<sup>91 315</sup>

Al igual que en el aislamiento estricto, el paciente se coloca en una habitación individual o compartida con otro enfermo con SARM. El personal usará guantes de forma sistemática, cuando entre en la habitación o en contacto con el paciente. En cambio, el uso de bata se reserva para el contacto directo con heridas, traqueostomía y/u orina, pero no es necesaria para atender a los enfermos portadores nasales. Finalmente, la mascarilla sólo se aconseja en las maniobras con riesgo de aerosolización del SARM (realización de broncoscopias, irrigación de heridas, cuidado de traqueostomía)<sup>313</sup> y en aquellos pacientes con afectación cutánea extensa (quemaduras, heridas) o infecciones respiratorias bajas.<sup>91</sup>

Recientemente, algunos autores han sugerido la posibilidad de sustituir las medidas de aislamiento de contacto por las precauciones universales en los hospitales con una situación endémica, basándose en que el principal reservorio del SARM permanece oculto.<sup>316</sup> En este sentido, en un estudio realizado por Fazal y col,<sup>317</sup> la supresión de las medidas de aislamiento cutáneo no sólo no aumentó los casos de SARM, sino que propició una disminución de los mismos. En ese estudio, excepto en la UCI, no se aisló a los pacientes con SARM en habitaciones individuales, ni se usaron batas ni mascarillas. Los guantes se utilizaron sólo para el contacto con heridas con SARM (según establecen las precauciones universales). Sin embargo,

son necesarios estudios caso-control para confirmar la utilidad de esta conducta.

b) Una medida adicional es el AGRUPAMIENTO DE LOS PACIENTES con SARM en una sala o área del hospital, que disponga siempre que sea posible de personal propio. En estos casos también está prohibido el traslado de los pacientes a otras zonas del hospital para realizar pruebas diagnósticas, fisioterapia o recreo.<sup>311</sup> Sin embargo, si es imprescindible el traslado, el personal utilizará guantes y bata, y se cubrirá el paciente y los instrumentos necesarios con una sábana.

Esta medida ha resultado eficaz para controlar las infecciones nosocomiales por SARM tanto en situación endémica como epidémica. Sin embargo, es una medida muy costosa y difícil de aplicar en centros con una gran presión asistencial, al tiempo que impide la atención más adecuada de los pacientes. Por ello, el agrupamiento de los pacientes con SARM debería reservarse para los brotes en los que otras medidas han fracasado,<sup>91</sup> o para los hospitales con un nivel muy elevado de transmisión del SARM.<sup>309</sup>

c) La medida más sencilla y eficaz para prevenir la mayoría de las infecciones nosocomiales, incluidas las causadas por SARM, es el LAVADO DE MANOS del personal sanitario antes y después de atender a cada paciente o tras tocar superficies y fómites relacionados con aquél. Además, el uso de

## *Introducción*

guantes no exime del lavado de manos tras atender a un paciente.<sup>318</sup>

El lavado de las manos durante 10 o 15 segundos con jabón líquido convencional seguido del secado con una toalla de papel es suficiente, dado que el SARM coloniza las manos de forma transitoria.<sup>91 309</sup> Algunos autores recomiendan el uso de jabones antisépticos como el de clorhexidina o povidona yodada, aunque no han demostrado una mayor eficacia.<sup>316</sup>

Nettleman y cols.<sup>319</sup> demostraron la importancia del lavado de manos del personal sanitario en el control de la epidemia de SARM en un estudio. El uso de habitaciones individuales sin indicar guantes, batas ni mascarillas, y la educación del personal para el lavado de manos redujo en un 50% la tasa de SARM en un hospital.

En ocasiones la sobreocupación de una unidad y la sobrecarga de trabajo del personal sanitario pueden dificultar el cumplimiento de las medidas de aislamiento de contacto y favorecer la persistencia del SARM. Por el contrario, disminuyendo el índice de ocupación y aumentando el personal se consiguió erradicar un brote nosocomial en una UCI neonatal.<sup>110</sup>

d) La EDUCACION DEL PERSONAL SANITARIO es fundamental para el control de las infecciones nosocomiales, especialmente durante los brotes. Se debe informar al personal de la extensión del problema, del modo de transmisión del SARM, así como de las medidas de aislamiento y control establecidas. Esta información debe dirigirse a todo el personal, incluyendo enfermeras, auxiliares, médicos, técnicos, fisioterapeutas, administrativos,

conserjes y personal de limpieza. Finalmente, la realización de evaluaciones por el mismo personal o por otra persona también puede ser útil.

### 7.3. Eliminación del reservorio.

La eliminación del reservorio del SARM constituido por pacientes infectados y colonizados, es un objetivo primordial para el control de un brote nosocomial que se consigue en menos del 15% de los centros,<sup>97</sup> debido a la persistencia de un amplio reservorio inaparente y la admisión de nuevos pacientes colonizados.

Un objetivo más asequible sería limitar la diseminación del SARM en el hospital y prevenir la aparición de brotes. En este sentido Wenzel considera que un nivel de endemia aceptable sería una tasa de SARM menor del 5% de los *S. aureus* aislados.<sup>98</sup>

Las medidas destinadas a eliminar el reservorio nosocomial del SARM son:

- a) el tratamiento de los pacientes infectados y colonizados, b) el alta precoz al domicilio de los mismos, c) la desinfección de los objetos y superficies y d) el tratamiento del personal sanitario portador nasal.

a) TRATAMIENTO DE LOS PACIENTES infectados o colonizados, y control de la erradicación del SARM.

El tratamiento de la infección, descrito más arriba, no suele ser efectivo para eliminar la colonización nasal y extranasal concomitante.<sup>320</sup>

## **Introducción**

El tratamiento de los pacientes portadores nasales esta indicado para controlar la extensión de un brote nosocomial y prevenir las infecciones recurrentes por SARM, al erradicar la colonización extranasal concomitante.<sup>230</sup>

Se utilizan antibióticos por vía sistémica, por vía tópica o ambos. Los *antibióticos sistémicos* deben ser activos frente a SARM, fácilmente absorbibles por vía oral, tener una buena eliminación por las mucosas, escasos efectos secundarios y bajo coste. Se han utilizado el cotrimoxazol, las quinolonas, la minociclina y la novobiocina, solos o en combinación con la rifampicina, que tiene una buena eliminación nasal. Sin embargo, el uso de antibióticos sistémicos para el tratamiento del estado de portador puede seguirse de la aparición de resistencias.<sup>91 182</sup>

Por ello, los tratamientos sistémicos han sido sustituidos por los *tratamientos tópicos*, que alcanzan concentraciones elevadas en el sitio colonizado, tienen un coste menor, menos efectos secundarios y ocasiona una tasa inferior de resistencias. La *mupirocina* es el tratamiento tópico más utilizado, dada su eficacia, buena tolerancia y bajo coste. La pomada de mupirocina, aplicada 3 veces al día en ambas fosas nasales durante 5 días, consigue erradicar el estado de portador en el 100% de los casos,<sup>230</sup> y en la mayoría de ellos la colonización extranasal.<sup>231</sup> Sin embargo, la aparición de resistencias a la mupirocina en algunos centros, puede limitar su utilidad en el futuro.<sup>238</sup> *Otros tratamientos tópicos* son la bacitracina y la vancomicina.

Como hemos visto, la eliminación del SARM del reservorio nasal erradica

## *Introducción*

también la colonización extranasal. Sin embargo, en algunas circunstancias, el SARM puede persistir en úlceras, heridas y zonas de dermatitis, y mantener la colonización del paciente. Como medidas dirigidas al tratamiento de la colonización extranasal consideraremos el lavado del paciente con jabón antiséptico y los tratamientos antibióticos tópicos o sistémicos.

En primer lugar, se aconseja el lavado de diario del cuerpo y dos veces por semana del cabello con jabón de clorhexidina u otros antisépticos como el triclosán.<sup>301</sup>

En segundo lugar, para el tratamiento de áreas de colonización prolongada como las úlceras, es útil la mupirocina al 2% durante 7-10 días, aunque debe evitarse su uso en lesiones que excedan más del 20% de la superficie corporal por el riesgo de toxicidad renal del excipiente etilenglicol.<sup>98</sup> Por último los

tratamientos sistémicos han mostrado resultados variables en la erradicación del SARM extranasal.<sup>91</sup>

b) EL ALTA PRECOZ de los pacientes con SARM a su domicilio es una medida muy útil para disminuir el reservorio nosocomial del SARM. En su domicilio el paciente puede completar el tratamiento de descolonización. Por otra parte, el riesgo de diseminación del SARM del paciente a sus familiares es bajo.<sup>91</sup>

## ***Introducción***

Sin embargo, en muchas ocasiones es una medida difícil de aplicar, ya que los pacientes presentan múltiples patologías asociadas que requieren su permanencia en el hospital o el traslado a un centro de convalecencia. En este último caso, hay que destacar, que la colonización por SARM no debe ser un obstáculo para el alta hospitalaria de un paciente a un centro de larga estancia.<sup>301</sup>

### **c) LA DESINFECCION DEL AMBIENTE.**

Se recomienda la limpieza estricta y la desinfección de las superficies inanimadas, especialmente de las áreas próximas al paciente y de los objetos que entran en contacto con él. Pueden utilizarse como desinfectante el hipoclorito sódico, detergentes fenólicos, iodóforos y compuestos de amonio cuaternario.<sup>301</sup>

### **d) TRATAMIENTO DEL PERSONAL PORTADOR NASAL.**

El tratamiento es similar al de los pacientes colonizados, y se basa en administrar mupirocina nasal.<sup>91</sup>

## **7.4. Control del consumo de antibióticos.**

El tratamiento antibiótico prolongado es un factor de riesgo conocido de la colonización e infección por SARM.<sup>1297169</sup> Además, la aparición de bacterias multirresistentes en los hospitales se ha relacionado con el uso de los antibióticos.<sup>321</sup> En un estudio multicéntrico realizado en 50 hospitales belgas

## *Introducción*

se relaciona el aumento del uso de determinados antibióticos, como cefalosporinas de tercera generación, amoxicilina con ácido clavulánico y quinolonas, con el aumento de la incidencia de SARM.<sup>322</sup> Otro estudio ha observado incluso la relación entre el uso de cefalosporinas de tercera generación en pautas profilácticas durante períodos prolongados y la aparición de brotes de SARM.<sup>323</sup> Por ello, la limitación del uso de antibióticos de amplio espectro sería aconsejable para prevenir y controlar un brote nosocomial por SARM.

### **7.5. Fracaso de las medidas de control.**

Cuando a pesar de las medidas adoptadas, se produce el fracaso en el control del brote de SARM hay que considerar varios aspectos.<sup>296</sup> En primer lugar, hay que asegurar su cumplimiento adecuado por todo el personal sanitario. Después, debería considerarse la existencia de portadores desconocidos, tanto entre los pacientes como en el personal sanitario, así como el ingreso de pacientes colonizados o infectados por SARM. Finalmente, habría que considerar modos poco habituales de transmisión del SARM o reservorios infrecuentes (colchones, intrumental).<sup>108</sup>



## **II.- OBJETIVOS**

1. Epidemiología descriptiva del SARM en el Hospital Germans Trias i Pujol (HUGTiP).
2. Epidemiología fenotípica y molecular del SARM en el HUGTiP.
3. Impacto de las medidas de control adoptadas sobre la evolución del brote de SARM

## *Material y Métodos*

### **III.- MATERIAL Y METODOS**

#### **1. MATERIAL**

##### **1.1.CARACTERISTICAS DEL HOSPITAL**

El Hospital Universitario Germans Trias i Pujol es un hospital docente inaugurado en 1983, que disponía en 1990 de 530 camas y desde 1991 de 573 (553 ordinarias y 20 de corta estancia). Está situado en Badalona y sirve de centro de referencia a un área de población de unos 680.000 habitantes (Región Sanitaria del Barcelonès Nord y Maresme).

##### **1.1.1. Estructura del hospital**

Está formado por dos edificios conectados entre sí por la planta baja y las dos primeras plantas que son comunes.

El primer edificio, de 13 plantas, constituye el HOSPITAL GENERAL y acoge el área de hospitalización general médico-quirúrgica. Dispone de 416 camas distribuidas en 28 habitaciones dobles por planta, salvo la 8ª planta en que hay sólo 14 habitaciones (las plantas 12ª y 13ª no están en uso). Doscientas treinta camas se destinan a servicios médicos y 202 a servicios quirúrgicos. Los servicios médicos son: Medicina Interna (70 camas), Neumología (24 camas), Cardiología (24 camas), Aparato Digestivo (24 camas), Neurología (18-20 camas), Oncología (14 camas), Nefrología (12 camas), Rehabilitación (12 camas), Hematología (10 camas), Endocrinología (8 camas), Reumatología (4 camas), Dermatología (4 camas) y Psiquiatría (4 camas).

## *Material y Métodos*

Los servicios quirúrgicos son: Cirugía General (72 camas), Traumatología (44 camas), Urología (18 camas), Neurocirugía (16 camas), Cirugía Vasculard (14 camas), Oftalmología (10 camas), Otorrinolaringología (10 camas), Cirugía Plástica (6 camas), Cirugía Maxilofacial (6 camas) y Cirugía Torácica (6 camas).

El segundo edificio se denomina HOSPITAL MATERNO-INFANTIL. Dispone de 82 camas, distribuidas entre Obstetricia (22 camas) y Ginecología (22 camas) en la planta 4º, y Pediatría (15 camas), Cirugía Pediátrica (15 camas) y la Unidad de Neonatología (8 camas) en la planta 7ª.

Las TRES PRIMERAS PLANTAS COMUNES acogen los servicios centrales, la Unidad de Vigilancia Intensiva (UCI), la Unidad Coronaria (UCO), el Hospital de Día de VIH, el Servicio de Reanimación, la Unidad de Transplante Renal, la Unidad de Diálisis y la Unidad de Corta Estancia (UCE) adscrita al Servicio de Urgencias.

Los Servicios Centrales son los laboratorios de Bioquímica, Hematología y Microbiología, que están situados en la primera planta y segunda planta, y el Servicio de Radiología, situado en la planta baja.

La UNIDAD DE VIGILANCIA INTENSIVA (UCI) está situada en la segunda planta. Dispuso de 12 cama hasta diciembre de 1990, y desde 1991 dispone de 20 camas, distribuidas en 10 habitaciones dobles. Se trata de una Unidad polivalente, que atiende a pacientes adultos médicos, quirúrgicos y politraumáticos.

La UNIDAD CORONARIA (UC), también está situada en la segunda planta y

## *Material y Métodos*

dispone de 8 camas dispuestas en habitaciones individuales.

El SERVICIO DE REANIMACION, dispone de 7 camas dispuestas en una sala común en la primera planta.

La UNIDAD DE TRANSPLANTA RENAL, en la segunda planta, dispone de 4 camas en habitaciones individuales.

Las UNIDADES DE HEMODIALISIS y de DIALISIS PERITONEAL AMBULATORIA, situadas en la segunda planta, dispone de 4 camas de menos de 24 horas.

Por último la UNIDAD DE CORTA ESTANCIA está adscrita al Servicio de Urgencias y se sitúa en la planta baja. Dispuso de 12 camas hasta diciembre de 1990 y desde entonces de 20 camas, situadas en una única sala.

### **1.1.2. Actividad asistencial del Hospital.**

En el período del estudio (1990-1996) el hospital tuvo una media de 16513 ingresos anuales (rango de 13822 a 18378), de los cuales una media de 500 se produjeron en la UCI (rango de 379 a 546).

La estancia media del Hospital en ese período fue de 11,25 días (rango de 3 días en Pediatría y 33 días en Rehabilitación) y el índice de ocupación medio fue de 92%. La estancia media en la UCI fue de 11,6 días y su índice de ocupación medio del 94.6%.

## ***Material y Métodos***

### **1.1.3. Personal del hospital**

La asistencia del hospital corre a cargo de personal facultativo (220 personas en 1990 y 241 en 1996), que correspondió al 13-14% de la plantilla en el período estudiado, médicos residentes (entre 149 y 168, corespondiendo al 9-10% del personal), enfermeras y auxiliares clínicas (842-990 y 53-54%), celadores (116-122 y 7-8%), administrativos (129-147 y 8-9%) y personal de oficio (54-56 y 3-4%).

La relación entre el personal de enfermería (enfermeras y auxiliares) y número de camas fue de 1,6, y entre médicos facultativos/camas de 0,4. Sin embargo, esta relación varía en las distintas áreas, ya que mientras en las unidades de enfermos críticos es de una enfermera por cada uno o dos pacientes, en las unidades de hospitalización convencional es de una enfermera por cada 8 a 10 enfermos. Además, en nuestro centro, el personal de enfermería tiene un alto índice de rotación, especialmente en el área de hospitalización general. En cambio, es menos frecuente el intercambio de personal de enfermería adscrito a la UCI y al hospital materno-infantil.

### **1.1.4. Procedencia de los pacientes ingresados**

El 67-71% de los pacientes ingresados a lo largo del período de estudio residían en el Barcelonés Nord (Badalona, Santa Coloma, San Adrián), el 18-20% del Maresme, el 5% de Barcelona ciudad, y el resto de otras áreas.

## *Material y Métodos*

Algunos pacientes procedían de otros centros, ya que el hospital actúa de referencia para determinadas especialidades a hospitales situados en el Barcelonés Nord (H. Municipal de Badalona, H. del Espíritu Santo de Santa Coloma) y en el Maresme (H. de Mataró, H. de Calella), así como a los centros de larga estancia (centros de enfermos crónicos y residencia de ancianos) del área. Asimismo, los pacientes que residen habitualmente en el área que depende de nuestro hospital, pueden ser trasladados de otros centros de Cataluña y del resto de España.

### **1.2. PERIODO DE ESTUDIO**

El estudio se realizó entre diciembre de 1990, momento del inicio del brote, y diciembre de 1996.

### **1.3. PACIENTES**

Desde diciembre de 1990 hasta diciembre de 1996, se registraron 462 casos de SARM en nuestro centro.

### **1.4. CEPAS DE SARM**

Se seleccionaron 116 cepas de SARM, procedentes de otros tantos casos, para su posterior estudio fenotípico y molecular.

Setenta fueron obtenidas en un *primer período* comprendido entre marzo de 1991 y diciembre de 1992. Procedían de heridas cutáneas (20), secreciones respiratorias (15), hemocultivos (4), abscesos cutáneos (4), orina (7) y frotis

## ***Material y Métodos***

nasales (20), pertenecientes a sesenta y tres pacientes y 7 enfermeras o auxiliares (frotis nasales). Treinta aislados correspondían al primer período de 11 meses y cuarenta al segundo período de 11 meses.

Las otras 46 cepas fueron obtenidas en un ***segundo período*** comprendido entre enero de 1994 y diciembre de 1996. Procedían de heridas quirúrgicas (14), secreciones respiratorias (3), hemocultivos (3), abscesos cutáneos (1), úlceras de decúbito (2), catéter (4), orina (2) y frotis nasales o nasofaríngeos (17). Quince aislados correspondían a 1994, 14 a 1995 y 17 a 1996.

## **2. MÉTODOS:**

### **2.1. HOJA DE RECOGIDA DE DATOS. DEFINICIONES.**

Un caso de SARM vino definido por el aislamiento de *S. aureus* resistente a la meticilina en una muestra clínica o en un frotis nasal/nasofaríngeo procedente de un paciente atendido en el Hospital.

En todos los casos se recogieron de forma prospectiva una serie de datos, según un protocolo de estudio establecido. La **hoja de recogida de datos** se muestra en la **Tabla I**.

#### **2.1.1. Datos de filiación:**

Se recogieron la EDAD y el SEXO de cada paciente.

## *Material y Métodos*

### 2.1.2. Datos epidemiológicos:

Se registraron la FECHA DE INGRESO y la FECHA DE AISLAMIENTO DEL SARM en cada paciente, para determinar el origen del caso.

Se recogieron los INGRESOS PREVIOS en este u otros hospitales, ante la posible adquisición nosocomial del SARM.

El LUGAR DE PROCEDENCIA del paciente (domicilio, residencia de enfermos crónicos o ancianos y otro hospital) se recogió por su posible relación con la adquisición del SARM.

La UNIDAD DE INGRESO (Hospital General o Materno infantil, UCI, Unidad Coronaria, U. de Reanimación, Unidad de Corta Estancia, Unidad de Transplante Renal) se recogió para determinar el lugar de adquisición del SARM en cada paciente.

Se definió el **lugar de adquisición del SARM NOSOCOMIAL** si el aislamiento del microorganismo se produjo 72 horas o más después del ingreso hospitalario, siempre que el paciente no hubiera realizado ingresos previos en el último año ni procediera de otro hospital. En los otros casos la adquisición del SARM se consideró COMUNITARIA o en OTRO HOSPITAL.

Asimismo, la UCI fue el lugar de adquisición del SARM en los pacientes que habían estado ingresados en esta unidad durante el ingreso, salvo en los casos en que el SARM se detectara en las primeras 72 horas del mismo. En el resto de los casos se consideró que la adquisición se produjo en las unidades donde el paciente había estado ingresado o había sido atendido de forma habitual.

## *Material y Métodos*

### 2.1.3. Factores de riesgo intrínseco:

Se denomina factores de riesgo intrínseco a aquellas enfermedades de base o circunstancias que pueden modificar la respuesta inmune específica o inespecífica del individuo.

Consideraremos las siguientes:

-Enolismo: Ingesta superior a 80 g. de alcohol/día de forma continua o habitual durante más de tres meses en los últimos cinco años.

-Enfermedad pulmonar crónica: Se incluye cualquier afectación pulmonar crónica: enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), asma bronquial, bronquiectasias y enfermedad pulmonar infiltrativa difusa.

-Enfermedad hepática crónica (cirrosis hepática): comprobación histológica o signos clínicos y biológicos de insuficiencia hepatocelular.

-Insuficiencia renal crónica: Valores de analítica superior a 1,7 mg/dl en una analítica del ingreso.

-Diabetes Mellitus: Se considerará cuando conste en la historia clínica o si se observan glucemias iguales o superiores a 145 mg/dl en pacientes no sometidos a fluidoterapia que pueda producir elevaciones de la glucemia. En estos casos se considerarán niveles iguales o superiores a 200 mg/dl.

-Neutropenia: Recuento de neutrófilos inferior a 1000 en términos absolutos, en la última analítica realizada.

-Adicción a Drogas por Vía Parenteral (ADVP): Consumo habitual de drogas vía parenteral en los últimos 2 años.

-Puerperio: Período de tiempo que se extiende desde el parto hasta la

## *Material y Métodos*

aparición de la primera menstruación, habitualmente de 40 a 45 días.

-Insuficiencia Cardíaca Congestiva: Se incluyen aquellos pacientes con capacidad funcional igual o superior al grado II de causa cardíaca.

-Neoplasia: Enfermos diagnosticados de neoplasia en el curso de los últimos 5 años, por criterios histológicos o citológicos.

-Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA): Se efectuará el diagnóstico del SIDA según criterios de los "Centers for Disease Control" (CDC) (1992).<sup>324</sup>

### **2.1.4. Factores de riesgo extrínseco:**

Son factores de riesgo exógeno, de origen hospitalario, que predisponen al paciente a la infección.

Se consideraron aquellos que estuvieron presentes dentro de los 10 días anteriores al aislamiento del SARM y durante un mínimo de 3 días.

Se estudiaron: el uso de catéteres endovasculares, catéteres urinarios, sonda nasogástrica, tubo endotraqueal o traqueostomía, drenaje torácico, drenaje abdominal y catéter endocraneal. La existencia de heridas quirúrgicas o la aparición de úlceras de decúbito u otro tipo de úlceras cutáneas y la administración de nutrición parenteral, o antibióticos también fueron consideradas.

## ***Material y Métodos***

### **2.1.5. Colonización e infección:**

Se registraron las muestras biológicas y las fechas en que se aisló el SARM en cada paciente. A continuación definiremos los conceptos de portador (nasal), colonización e infección utilizados.

**Portador nasal/nasofaríngeo** Aislamiento de SARM a partir del cultivo de un frotis nasal o nasofaríngeo. El estudio de portadores en nuestro hospital estudio se realizó habitualmente mediante un frotis nasal por su mayor comodidad y rentabilidad, salvo en la UCI en que se practicaron frotis nasofaríngeos.

**Colonización:** Aislamiento de SARM a partir de una muestra extranasal obtenida con fines clínicos o de control de infección, en ausencia de signos de infección. Se consideraron las siguientes áreas de colonización:

- 1) RESPIRATORIA: aislamiento a partir de un esputo o broncoaspirado.
- 2) URINARIA: aislamiento a partir de orina obtenida por micción directa o por sondaje.
- 3) HERIDA QUIRURGICA: aislamiento a partir de una herida quirúrgica, sin signos clínicos de infección.
- 4) ULCERA CUTANEA DE DECUBITO: aislamiento a partir de una úlcera de decúbito, sin signos de infección.
- 5) CATETER VASCULAR: aislamiento a partir de un catéter vascular de menos de 15 UFC/ml.

## *Material y Métodos*

6) CUTANEA: aislamiento a partir de la piel íntegra.

**Infección:** Aislamiento de SARM en un paciente que cumple criterios clínicos de infección. Las definiciones están basadas en los criterios adaptados de los CDC para el diagnóstico de las infecciones nosocomiales.<sup>315</sup>

1) INFECCION RESPIRATORIA. NEUMONIA: signos clínicos de infección respiratoria (fiebre, tos, expectoración) y aparición de un infiltrado en la radiografía de tórax con aislamiento de SARM en una muestra respiratoria representativa del tracto respiratorio inferior (catéter telescopado en recuento superior a 1000 ufc/ml, punción aspiración pulmonar) o en el líquido pleural (EMPIEMA).

2) BACTERIEMIA: aislamiento de SARM en al menos un hemocultivo con clínica compatible.

3) INFECCION URINARIA: síndrome miccional y/o piuria con aislamiento de SARM en recuento superior a  $10^5$  ufc/ml. En presencia de sondaje vesical se exigirá la presencia de fiebre o signos de pielonefritis o sepsis.

4) INFECCION DE HERIDA QUIRURGICA: signos clínicos de infección superficial o profunda, que aparecen durante los 30 días posteriores a la intervención o en un año si se ha implantado algún cuerpo extraño, y con aislamiento del SARM de drenaje purulento local.

5) INFECCION DE PARTES BLANDAS (fascitis necrotizante, celulitis necrotizante, miositis): signos clínicos con aislamiento del SARM de supuración local y/o hemocultivo.

## ***Material y Métodos***

6) INFECCION DE ULCERA DE DECUBITO: signos clínicos de infección superficial o profunda y aislamiento de SARM a partir de una punción y/o biopsia de los bordes de la úlcera y/o de un hemocultivo.

7) ARTRITIS: signos clínicos y aislamiento de SARM en cultivo del líquido articular

8) OSTEOMIELITIS: signos clínicos y/o radiológicos de infección ósea con aislamiento de SARM en hemocultivo y/o cultivo de biopsia ósea.

9) INFECCION DE CATETER VASCULAR: aislamiento de >15 ufc/ml de SARM del cultivo semicuantitativo de la punta del catéter, con o sin signos clínicos de infección.

10) TROMBOBLEBITIS: fiebre, dolor, eritema o calor local con aislamiento de > 15 ufc/ml en el cultivo semicuantitativo de la punta del catéter o en el drenaje de la zona vascular afecta.

11) INFECCION INTRAABDOMINAL: aislamiento del SARM en cultivo del producto patológico purulento intraabdominal obtenido en una intervención quirúrgica o por aspiración con aguja.

### **2.1.6. Evolución:**

Se consideró la evolución de la infección, si se hubiera producido, y/o de la colonización en el momento del alta hospitalaria.

### ***Evolución de la infección:***

1) Curación: resolución de los signos clínicos/analíticos y/o radiológicos de

infección.

2) Exitus directamente relacionado: muerte debido a la infección por SARM.

3) Exitus no relacionado: la muerte se produce tras la curación del episodio infeccioso y su causa es totalmente independiente del mismo.

***Evolución de la colonización por SARM:***

1) Erradicación: Obtención de dos cultivos negativos realizados con un intervalo de 5 días.

2) Recidiva: nuevo episodio de infección, colonización o estado de portador de SARM en un paciente con dos muestras al menos negativas.

**2.2. METODO MICROBIOLOGICO**

**2.2.1. Identificación del SARM**

Las cepas de SARM procedentes de muestras clínicas se aislaron en agar sangre, y se identificaron mediante el sistema Microscan (Baxter), que determinaba la CIM a vancomicina, oxacilina, cotrimoxazol, eritromicina, aminoglucósidos, fosfomicina, ciprofloxacina y rifampicina.

Las muestras estudiadas para detectar colonización (incluidos los frotis nasales) eran sembradas en medio de Chapman. Después se practicaba un antibiograma de los *S. aureus* aislados mediante disco difusión.

**2.3. METODOS DE TIPIFICACION**

**2.3.1. Antibiotipificación**

La sensibilidad de las 116 cepas estudiadas se determinó usando el método

## ***Material y Métodos***

de disco difusión de Kirby-Bauer en un primer período (las 70 cepas obtenidas entre marzo de 1991 y diciembre de 1992) y el método de concentración inhibitoria mínima (MIC) por microdilución en un segundo período (las 46 cepas obtenidas entre enero de 1994 y diciembre de 1996), siempre de acuerdo a las normas de la NCCLS.<sup>325</sup>

Se estudió la sensibilidad a los siguientes antibióticos: oxacilina, gentamicina, eritromicina, clindamicina, ciprofloxacino, rifampicina, trimetoprim-sulfametoxazol, cloranfenicol, tetraciclinas y vancomicina.

### **2.3.2. Análisis del DNA genómico mediante Electroforesis en Gel en Campo Pulsante (PFGE).**

El DNA genómico se preparó en un tampón de agarosa usando una modificación del método de Goering y Duensing.<sup>326</sup> A partir de las cepas congeladas en medio Brain-HeartInfusion con 15% de glicerol, se realizó una primera siembra con asa en medio sólido agar soja-tripticosa (TSA), y se incubó durante toda la noche a 37°C. El segundo día, se realizó una resiembra en medio sólido TSA y se incubó durante 48-72 horas a 37°C. El 4º-5º día, se recogió la masa bacteriana resultante con un escobillón estéril y se traspasó a un tubo de propileno de 10 ml de fondo cónico con 5 ml de suero fisiológico estéril. Se centrifugó a 5000 rpm durante 5 minutos y se descartó el sobrenadante. El resto se resuspendió en 5 ml de suero salino estéril y se centrifugó de nuevo a 5000 rpm durante 5 minutos. A continuación, se desprecó el sobrenadante y se resuspendió el pellet celular en 1 ml de

## *Material y Métodos*

suero salino. Esto se transfirió a un tubo Eppendorf calibrado (prepesado), donde se centrifugó a 12000 rpm durante 3 minutos a 4°C para aspirar después el sobrenadante. Los tubos se volvieron a pesar, obteniendo el peso del pellet celular en mg (media de 40-60 mg). A continuación se añadió suero fisiológico, a razón de 5 veces el peso en volumen del suero en microlitros, y se agitó con el vortex, para homogeneizar la muestra. Después se transfirió una alícuota de 25 ul de la suspensión celular a un nuevo tubo de Eppendorf.

Las bacterias lavadas y estandarizadas por peso, se diluyeron por equivalencia peso-volumen en un tampón EC (0,006M Tris HCl-pH 7,5-, NaCl 1M, EDTA 0,1M, Brij 58 0,5%, desoxicolato sódico 0,2% y sarcosil 0,5%). Se añadieron cien microlitros de tampón EC a cada 20 ul de la suspensión bacteriana y se colocaron los tubos al baño a 37°C. A continuación se añade una alícuota de 375 ul de agarosa disuelta al 1% (FMC Bio Products. Cat n° 50121), se homogeneizó y se dispensó en moldes (BIORAD. Disposable Plug MOLD. Cat n° 170-3713).

Los bloques resultantes se enfriaron a 4°C durante 30 minutos. Después se separaron del molde con una espátula estéril y se incubaron a 37°C durante toda la noche en una solución de lisis con 2 ml de tampón EC, 30 U/ul de Lisostafina (Sigma L-7386 STOCK 1000 u/ml) en tampón TES (0,05 M TRIS-HCl, 0,0005 M EDTA, 0,15 M Na Cl) y 10 ul de RNasa (Sigma R-6513 Stock 10 mg/ml) en tampón TS (0,01 M Tris-HCL, 0,015 M NaCl, pH 7,5). Louis, MO). Finalmente, se incubaron a 37°C durante 24 horas.

## ***Material y Métodos***

Al día siguiente, se aspiró la solución de lisis, y se lavaron los bloques con 3 ml de tampón TE de alta molaridad (0,1M EDTA, 0,1 M Tris-HCl, pH 7,5) durante 30 minutos. Se repitió este lavado 3 veces. Esta solución se reemplazó luego por 2ml de una solución de ESP (EDTA 0,4M, pH9,3; sarcosil al 1%; proteinasa K, 1mg/ml) y se incubó durante toda la noche a 50°C.

Al día siguiente se lavaron los bloques 5 veces con 3 ml de tampón TE de alta molaridad (Tris 0,1M, pH 7,5; EDTA 0,1M, pH 7,5) durante 1 hora. Después se guardaron los bloques a 4°C.

Para realizar la restricción enzimática se utilizó una enzima de baja frecuencia de corte: SmaI (5'-CCCGGG-3'), que corta el cromosoma de *S. aureus* en menos de 15 fragmentos. Previamente a la restricción, los bloques se transfirieron a placas de 24 pozos, añadiendo a cada uno de ellos 1 ml de tampón Dummy no salino (Tris-HCl 0,1M pH 8, MgCl<sub>2</sub> 0,005M), y se incubaron a temperatura ambiente durante 2 horas. A continuación, se aspiró el tampón y se repitió dos veces la incubación durante una hora, con agitación suave. Posteriormente, cada bloque de agarosa se incubó durante toda la noche (unas 19 horas) a temperatura ambiente con 20 U de Sma I (BIOLABS 10 U/ul) con agitación suave.

Al día siguiente, se aspiró el tampón de restricción, se añadió un ml de TE de baja molaridad (10 mM Tris-HCl, pH 7,5, 1mM EDTA) y se incubó a temperatura ambiente durante una hora.

## ***Material y Métodos***

Los bloques con el DNA digerido se insertaron en geles de agarosa al 1% en tampón 0,5X TBE (Tris, Borato, EDTA). Los fragmentos de restricción se separaron usando un sistema de electroforesis en campo pulsante mediante el CHEF-DRII (BioRad, Ivry-sur-Seine, France). La electroforesis se realizó a 200 V (5,5 V/cm) durante 24 horas, con pulsos de 5 a 35 segundos a 13 °C. Al día siguiente, los geles se tiñeron con bromuro de etidio y se fotografiaron bajo luz ultravioleta. Un marcador de DNA lambda se situó en una línea de cada gel, con el fin de evaluar el peso molecular de los fragmentos de restricción obtenidos.

La comparación entre los aislados en cuanto a similitud se basó en su patrón de bandas. Dos aislados se consideraron indistinguibles cuando su patrón de PFGE tenía el mismo número de bandas y estas tenían el mismo tamaño; relacionados si los patrones no diferían en más de dos o tres bandas y diferentes cuando variaban en más de tres.<sup>270</sup>

### **2.4. EVOLUCIÓN DEL CONSUMO DE AMINOGLUCOSIDOS**

El consumo total de aminoglucósidos y por fármaco (gentamicina, amikacina, tobramicina y estreptomicina) en el HUGTiP fue evaluado de 1989 a 1996, en dosis/1000 pacientes/año.

### **2.5. METODO ESTADISTICO**

Los resultados epidemiológicos y clínicos fueron recogidos en una base de datos Dbase IV y analizados mediante EPI Info 5.0.

## *Material y Métodos*

### 2.6. MEDIDAS DE CONTROL ESTABLECIDAS

Tras la detección de los primeros casos de SARM se creó un grupo de trabajo formado por miembros de la Unidad de Enfermedades Infecciosas, Servicio de Preventiva, Unidad de Cuidados Intensivos y Servicio de Microbiología y la Supervisora de Control de Infecciones, y se informó a los Jefes de Servicio y a las Supervisoras de Planta del problema y de las medidas adoptadas.

Las medidas de control adoptadas fueron las siguientes:

1) **Vigilancia de las muestras microbiológicas diarias** para detectar nuevos casos, que eran comunicados al grupo de trabajo para inclusión en el protocolo de control establecido.

2) Los pacientes afectos eran sometidos a **aislamiento cutáneo** en una habitación individual o compartida con otro paciente portador de SARM. En ningún momento se procedió a la agrupación de los pacientes.

Se restringieron las visitas, y utilizaban bata y guantes desechables.

El personal sanitario que atendía a los pacientes utilizaba bata y guantes.

Después de entrar en contacto con los pacientes o con su ropa se lavaban las manos con jabón de clorhexidina. El uso de mascarillas sólo se realizó en pacientes con infección respiratoria, lesiones cutáneas extensas y en la UCI.

El traslado de los pacientes estaba restringido. Si era necesario, se realizaba

## *Material y Métodos*

cubriendo la camilla o la silla de ruedas con ropa limpia, y el personal que lo trasladaba usaba bata y guantes. Los instrumentos que contactaban con el paciente se cubrían también con ropa limpia.

### **3) Estudio de portadores en los pacientes:**

En la UCI, por ser el área con mayor incidencia de SARM, se realizaron frotis nasales cada quince días. En cambio, en las otras áreas de hospitalización sólo se realizaron frotis nasales a los compañeros de habitación de los casos autóctonos (no importado de la UCI).

### **4) Medidas para la erradicación del SARM.**

a) La **higiene de los pacientes afectos** consistía en baño diario y lavado dos veces por semana de la cabeza con jabón de clorhexidina en ambos casos.

b) La **desinfección del material reciclable** se realizó mediante lavado con agua y jabón, aclarado con agua abundante y, por último, inmersión en una solución de aldehidos al 5% durante 30 minutos. La **superficies de trabajo** y las **salas** se desinfectaban con una solución de aldehidos al 2%. La **ropa** de los pacientes se introducía en una bolsa roja, que se remitía cerrada a la lavandería.

### **c) Tratamiento de los pacientes:**

Todos los **portadores nasales** se trataron con la aplicación de mupirocina (ácido pseudomónico al 2%) en ambas fosas nasales cada 8 horas durante 5 días.

## ***Material y Métodos***

En algunos casos las heridas o úlceras de decúbito colonizadas poco extensas también se trataron con pomada de mupirocina en excipiente etilenglicólico, aplicada en el fondo de la úlcera cada cura durante 5-7 días.

Las infecciones se trataron según los criterios establecidos en cada infección.

En todos los casos se insistió en el alta precoz a domicilio de los pacientes con SARM.

### **5) Cultivos de control y criterios de erradicación:**

Cada semana se realizaron cultivos de las fosas nasales y de los focos de infección o colonización detectados. En cambio, no se realizaron de forma sistemática cultivos perineales ni axilares.

El SARM se consideró erradicado tras obtener 2 (3 en los primeros años del brote) series de cultivos negativos.

### **6) Estudio de portadores en el personal sanitario:**

En las unidades en que se detectaba más de un caso autóctono (no importado de la UCI) se realizaba un estudio de portadores nasales en el personal sanitario.

Asimismo se realizaron estudios periódicos del personal sanitario de la UCI en los momentos álgidos del brote.

## *Material y Métodos*

### **7) Tratamiento del personal sanitario. Criterios de erradicación.**

El personal sanitario que resultó portador nasal, recibía el mismo tratamiento que los pacientes. Causaba baja laboral durante las primeras 24 horas y seguía controles semanales con los mismos criterios de erradicación que los pacientes.

**8) Detección de portadores al ingreso:** Únicamente se aplicó esta medida a los pacientes previamente colonizados que reingresaban. Se les practicaba un frotis nasal o de áreas sospechosas de colonización e infección, y se les aislaba de forma preventiva.

## *Resultados*

## **IV.- RESULTADOS**

### **1. EPIDEMIOLOGIA DESCRIPTIVA**

#### **1.1. EVOLUCION DEL BROTE**

El primer aislamiento de SARM en nuestro Hospital se realizó el 18 de diciembre de 1990, a partir del lavado broncoalveolar (BAL) de un paciente que había ingresado en la UCI seis días antes, procedente de otro centro hospitalario. Tres semanas después, el 7 de enero de 1991, se realizó un nuevo aislamiento de SARM a partir de un exudado de herida quirúrgica de un paciente que llevaba dos meses ingresado en UCI por una fascitis necrotizante perineal. Posteriormente, durante el mes de enero se detectaron 4 casos de SARM, 9 en febrero y 7 en marzo de 1991, todos ellos en la UCI.

Ante la sospecha de un brote nosocomial por SARM en la UCI, se establecieron las primeras medidas de control a finales de enero de 1991. A pesar de ello, en abril de 1991, 3 meses y medio después del inicio del brote, se detectaron por primera vez casos en varias áreas de hospitalización general (AHG), que no habían estado ingresados previamente en la UCI. A estos casos los denominaremos casos autóctonos, para diferenciarlos de los originados en la UCI.

En los meses siguientes el brote se extendió a todo el hospital, afectando entre otras a nueve de los 13 servicios médicos y a ocho de los diez servicios

## **Resultados**

quirúrgicos. El número de casos nuevos de SARM aumentó rápidamente en los meses sucesivos hasta alcanzar un pico máximo de 28 casos (18 en la UCI) en marzo de 1992 (**figura 1**). Ese año se produjeron 11,2 casos nuevos cada mes (rango de 1-28 casos/mes) lo que representa la máxima incidencia del brote (**tabla II**). A partir de entonces, el número de casos registrados disminuyó drásticamente, con una media de 4,1 a 4,8 casos mensuales (rango de 1-12 casos) entre los años 1993-1995. Sin embargo, el último año del estudio (1996) se produjo una reagudización del problema, con una media de 7,3 casos nuevos mensuales (2-11 casos/mes) (**tabla II**).

La incidencia de casos de SARM en el hospital respecto al número de ingresos (**tabla III**) también aumentó rápidamente desde el inicio del brote hasta un máximo de 8,8 casos/1000 ingresos/año en 1992, coincidiendo con el momento álgido del brote. Después disminuyó hasta 2,7/1000 en 1995 para repuntar de nuevo al final del período de estudio (4,4 casos/1000 en 1996). La incidencia global del brote fue también de 4,4 casos/1000 ingresos/año (**figura 2**).

### **1.2. ORIGEN DE LOS CASOS DE SARM.**

En total, entre diciembre de 1990 y diciembre de 1996, se registraron 462 casos de SARM, de los cuáles 451 (97,6%) se originaron en el hospital, 253 (54,8%) en la UCI y 198 (42,8%) en otras áreas de hospitalización (casos autóctonos). De los otros once pacientes, ocho (1,7%) adquirieron el SARM en la comunidad y 3 (0,6%) en otro hospital (**Figura 3**). Aunque el SARM se

## *Resultados*

detectó al ingreso o en las primeras 72 horas del mismo en 40 (8,6%) pacientes, en 29 de ellos la adquisición se consideró nosocomial porque habían estado ingresados en nuestro centro en el último año (23 pacientes), o habían sido atendidos ambulatoriamente en el hospital en este período (4 en el Hospital de Día de VIH, 1 en la Unidad de Diálisis y otro en las Consultas Externas de Urología).

Los 198 casos autóctonos se distribuyeron ampliamente por las distintas áreas del hospital (Figura 4). La mayoría de ellos, 171 casos (37% del total), se originaron en las áreas médico-quirúrgicas: 86 (18,6% del total) en servicios médicos y 85 (18,3% del total) en servicios quirúrgicos (62 casos y 13,4%) y traumatológicos (23 casos y 4,9%). Los otros 27 casos (5,8% del total) se originaron en otras áreas del hospital general: 7 en la Unidad Coronaria, 7 en la Unidad de Diálisis-Transplante Renal, 4 en el Hospital de Día de VIH, 4 en la Unidad de Corta Estancia, y otro en Consultas Externas. Finalmente, sólo 4 casos se originaron en el bloque materno infantil (2 en Pediatría y 2 en Ginecología-Obstetricia).

La evolución del número de casos mensuales originados en la UCI marcó la tendencia de la curva epidémica hasta 1995, en que los casos originados en la UCI representaron el 62,6% de los mismos. Así, durante este período, la mayor concentración de casos en la UCI se siguió generalmente de un aumento paralelo del número de casos originados en las otras áreas (casos autóctonos). En cambio, a partir de 1995 prevalecieron los casos autóctonos

## **Resultados**

sobre los casos originados en la UCI, que representaron sólo el 43,2% del total. En este último período también se detectaron la mayoría de los casos (seis de los ocho) adquiridos en la comunidad (figura 5).

La evolución de la **incidencia de casos de SARM respecto de ingresos anuales** en la UCI y en las AHG se muestra en la **Tabla III**. La incidencia del SARM en la UCI alcanzó un máximo de 141,6 casos/1000 ingresos en 1992, mientras que en los años siguientes (1993-1995) disminuyó a menos de la mitad. Paralelamente, en las **AHG** alcanzó un máximo de 3,5/1000 ingresos en 1992, para disminuir después por debajo de 1,4 casos/1000 ingresos/año. Sin embargo, en 1996 se produjo un aumento de la incidencia del SARM tanto en la UCI (60,4/1000 ingresos) como en las AHG (2,7/1000 ingresos) que condicionó un aumento de la incidencia global en el hospital (figura 2).

La incidencia del SARM no fue homogénea en las distintas unidades, como aparece reflejado en la **tabla IV**. Las tasas más elevadas se dieron en Rehabilitación (12 casos/1000 ingresos) y en Cirugía Vasculuar (6,4/1000), ambas situadas en la planta novena.

### 1.3. CARACTERISTICAS DE LOS PACIENTES

#### 1.3.1. Edad y sexo (Tabla V)

Doscientos nueve (50,7%) pacientes con SARM tenían 60 años. La edad media de los pacientes con SARM estudiados fue de 55,3 años con un rango de 2 a 91 años, aunque sólo dos pacientes tenían menos de 14 años. La distribución por grupos de edad se muestra en la **figura 6**.

Trescientos treinta y uno (71,5%) eran hombres y 132 (28,5%) mujeres.

#### 1.3.2. Datos epidemiológicos:

El **lugar de procedencia** se conoció en 403 pacientes. De ellos, 344 (85,3%) procedían de su domicilio, 45 (11,1%) fueron trasladados de otro hospital y 13 (3,2%) de centros asistenciales de enfermos crónicos o de residencias geriátricas.

En 403 casos se estudió la existencia de algún **ingreso previo en el hospital**. Ciento noventa y cuatro (48,1%) pacientes habían ingresado alguna vez en nuestro hospital desde el inicio del brote. Si tenemos en cuenta el lugar de adquisición del SARM, habían ingresado previamente 192 (48,8%) de los casos originados en el hospital (73 y 30,8% de la UCI, así como 119 y 71,7% de las AHG) y 2 (28,5% de los originados en la comunidad). Ninguno de los tres casos trasladados de otro hospital había ingresado antes en nuestro centro.

## **Resultados**

El intervalo entre ingreso y la adquisición del SARM se estudió en 403 casos nosocomiales. La estancia previa media fue de 24,8 días con un rango de 0 a 158 días. Fue 7 días en 337 (74,4%) casos, 10 días en 295 (65,1%), 14 días en 247 (54,5%), 21 días en 184 (40,6%) y 30 días en 114 (25,1%).

### **1.3.3. Factores de riesgo intrínseco:**

Los factores de riesgo se conocieron en 403 de los 462 casos de SARM registrados.

Los factores de riesgo intrínseco aparecen recogidos en la **Tabla V**. Doscientos noventa y siete pacientes (73,5%) tenían algún factor de riesgo. Los más frecuentes fueron la EPOC (28,7% de los casos), la diabetes mellitus (20,5%) y las neoplasias (20%).

Las diferencias respecto a estos factores entre los casos autóctonos (originados en las áreas de hospitalización general) y los originados en la UCI aparecen en la **Tabla VI**. La frecuencia de neoplasias, diabetes, insuficiencia renal crónica e infección por VIH fue significativamente mayor en los pacientes que adquirieron el SARM en las AHG que en la UCI. En cambio, no observamos diferencias en la edad media, el sexo ni en los otros factores de riesgo.

### **1.3.4. Factores de riesgo extrínseco:**

Los factores de riesgo extrínseco se muestran en la **Tabla VII**. Los más

## **Resultados**

frecuentes fueron el catéter endovascular (80,2% de los casos), la antibioticoterapia previa (68,5%), el sondaje vesical (62,3%), el sondaje nasogástrico (46,3%), la herida quirúrgica (42,1%) y la intubación endotraqueal (39,4%).

Las diferencias entre los casos de la UCI y los autóctonos aparecen en la **Tabla VIII**. El catéter endovascular, la nutrición parenteral, el sondaje urinario, el nasogástrico, la intubación orotraqueal, la traqueostomía, el drenaje torácico, el catéter endocraneal y la antibioticoterapia previa fueron significativamente más frecuentes en los pacientes que adquirieron el SARM en la UCI que en las AHG.

### **1.4. MANIFESTACIONES CLINICAS**

#### **1.4.1. Portadores nasales:**

Se practicó un frotis nasal a 316 pacientes (68,4% de los casos de SARM) y resultó positivo en 248 (78,5%) de estos. En los otros 146 pacientes con SARM no se practicó o se desconocía este dato. La tasa de portadores nasales en la serie global fue del 53,7%.

De los 248 pacientes portadores nasales, 173 procedían de la UCI, 70 de las AHG, 2 de la comunidad y 3 de otros hospitales. La tasa de portadores nasales respecto a los casos de SARM fue significativamente mayor en la UCI (68,4%, 173/253) que en las AHG (35,3%, 70/198) ( $p < 0,0001$ ).

El estado de portador nasal fue la única manifestación del SARM en 102 pacientes (41,1% de los portadores nasales y 22% de los casos

## **Resultados**

registrados), mientras que 82 (33% de los portadores nasales) también estaban colonizados y 91 (36,5%) desarrollaron alguna infección por SARM.

### **1.4.2. Colonización:**

De los pacientes estudiados, 169 (36,6%) estaban colonizados por SARM. De ellos 105 procedían de la UCI, 59 de las AHG, 4 de la comunidad y uno de otro hospital. La tasa de colonización respecto a los casos de SARM fue significativamente mayor en la UCI (105/253)(41,5%) que en las AHG (59/198)(29,8%)( $p=0,01$ ).

Ochenta y dos (48,5%) de los 169 pacientes colonizados también eran portadores nasales y 32 (18%) desarrollaron alguna infección. En cambio en 81 (47,6% de los colonizados y 17,5% de los casos de SARM), la colonización fue la única manifestación del SARM.

Las áreas de colonización se muestran en la **tabla IX**. Las más frecuentes fueron la respiratoria (19,7% de los casos de SARM), las úlceras de decúbito (7,8%) y la orina (6,3%). Veintinueve (17,1%) pacientes estaban colonizados en más de una localización. Cincuenta y nueve (64,8%) de los 91 pacientes colonizados en el tracto respiratorio eran portadores de traqueostomía y/o estaban intubados. Asimismo 23 (79,3%) de los 29 pacientes con colonización urinaria orina estaban sondados.

### **1.4.3. Infecciones:**

Un total de 216 (46,7%) pacientes con SARM desarrollaron alguna infección

## *Resultados*

por este microorganismo. Ciento veintinueve (59,7%) de ellas ocurrieron en las AHG, 84 (46,2%) en la UCI, dos (0,9%) en casos procedentes de la comunidad y una en un paciente trasladado de otro hospital. La tasa de infecciones por SARM respecto a los casos totales fue significativamente mayor en las AHG (129/198 y 65,1%) que en la UCI (84/253 y 33,2%)( $p < 0,0001$ ). Sin embargo, la incidencia de infecciones por SARM, que en el hospital fue de 2,1/1000 ingresos hospitalarios, fue significativamente mayor en la UCI (26,6/1000 ingresos) que en las AHG (1,2/1000 ingresos). Noventa y uno (42,3%) de los pacientes infectados también eran portadores nasales y 32 (14,8%) estaban también colonizados en otras localizaciones. En cambio, en 119 casos (55% de las infecciones y 25,7% de la serie global) la infección fue la única manifestación del SARM.

Las infecciones más frecuentes fueron la de herida quirúrgica (83 casos y 38,4% de las infecciones) y la bacteriemia (42 casos y 19,4%) (Tabla X).

La infección de la herida quirúrgica fue significativamente más frecuente en las AHG que en la UCI (49,6% vs 22,6%), mientras que la de bacteriemia (27,4% vs. 13,9%), la infección de catéter (32,1% vs. 12,4%) y la infección intrabdominal (8,3% vs. 0,7%) prevalecieron en la UCI (Tabla XI).

La bacteriemia por SARM ocurrió en 42 casos, que representan el 9,1% de los pacientes con SARM. Fue de origen primario en 32 (76,2%) casos: en 16 (38,1%) a partir de un catéter y en los otros 16 (38,1%) de foco desconocido.

## **Resultados**

En los otros 10 (23,8%) casos se originó a partir de otros focos (herida quirúrgica en 5, infección urinaria en 2, neumonía o empiema en 2 y osteomielitis en uno).

La prevalencia de la bacteriemia por SARM respecto a la global por *S. aureus* aumentó rápidamente hasta 1993 (21,8%) para disminuir después en 1994 (4,8%), coincidiendo con la menor actividad del brote, y aumentar de nuevo al final del periodo de estudio (16,1% en 1996), coincidiendo con un nuevo aumento de la incidencia del SARM. Por otro lado, mientras que la incidencia de la bacteriemia por *S. aureus* disminuyó ligeramente a lo largo del período de estudio (de 5,4 casos/1000 ingresos en 1991 a 3/1000 en 1996), la de bacteriemia por SARM osciló bastante coincidiendo con la actividad del brote (Tabla XII).

En las tablas XIII y XIV se comparan los factores de riesgo de los pacientes con bacteriemia con los de aquellos que no la presentaron. La hepatopatía crónica y el catéter vascular fueron significativamente más frecuentes en el análisis univariado en los pacientes que desarrollaron una bacteriemia por SARM.

### **1.5. TRATAMIENTO Y EVOLUCION.**

El tratamiento antibiótico realizado se conoció en 115 casos. Los fármacos usados con mayor frecuencia fueron la vancomicina (66 casos, 57% de los pacientes tratados), cotrimoxazol oral (40 pacientes, 35%) y teicoplanina (9

## *Resultados*

pacientes, 8%).

De los 403 pacientes estudiados 114 (28,3%) fallecieron, estando 33 (8,2%) de esas muertes relacionadas directamente con la infección por SARM. En los pacientes que desarrollaron una infección por SARM, la mortalidad global fue del 22,6% (42 casos) y la directamente relacionada del 10,2% (19 casos). Finalmente, la mortalidad global de la bacteriemia fue del 30,5% (11 casos) y la relacionada del 8,5% (7 casos).

### **1.6. ERRADICACION DEL SARM.**

En 138 pacientes se aplicó mupirocina nasal (en 129, 52% de los portadores nasales y 29,8% del total) y/o en la herida quirúrgica (en 25 casos), mientras que en el resto no se aplicó (195 casos) o se desconoció este dato (138 casos).

En 312 pacientes con SARM se conoció el estado de colonización/infección por SARM al alta. En 183 (58,6% de estos, que representan el 39,6% de los casos

registrados) se había erradicado el SARM en el momento del alta, mientras que 129 (41,4% y 27,9%, respectivamente) fueron dados de alta colonizados. La erradicación del SARM se consiguió en 86 (66,6%) de los 138 pacientes en que se había aplicado mupirocina nasal y en 99 (71,2%) de los 138 a los que se les había administrado también en lesiones cutáneas.

## **Resultados**

### **1.7. PERSONAL SANITARIO**

El personal sanitario se estudió solamente durante el período 1990-1992, coincidiendo con la mayor incidencia de SARM.

Se detectaron 29 portadores nasales entre el personal sanitario estudiado: 18 enfermeras, 11 auxiliares de enfermería y un estudiante de enfermería. Seis de ellos (20%) trabajaban en la UCI.

## **2. EPIDEMIOLOGIA FENOTIPICA Y MOLECULAR**

### **2.1. CARACTERISTICAS MICROBIOLÓGICAS: SENSIBILIDAD ANTIBIOTICA**

El patrón de sensibilidad de las 120 cepas estudiadas aparece recogido en la **Tabla XV**. Hasta diciembre de 1995 todos los aislados de SARM fueron homogéneamente resistentes a oxacilina, aminoglucósidos, ciprofloxacino, clindamicina, eritromicina, rifampicina y tetraciclina, pero sensibles a cloranfenicol, vancomicina, teicoplanina y trimetoprim-sulfametoxazol, fosfomicina, nitrofurantoina y mupirocina<sup>327</sup>. En cambio a partir de enero de 1996 se aislaron SARM que eran sensibles a gentamicina, tetraciclinas y rifampicina y resistentes a fosfomicina. Estas cepas se aislaron en el 54,4% (49/90) de los casos de SARM registrados durante 1996; veinticuatro (49%) se originaron en la UCI, 21 en las AHG (42,8%), 3 en la comunidad y uno procedía de otro hospital. Desde su aparición, este patrón de resistencia ha

## *Resultados*

tendido a reemplazar al preexistente (en noviembre de 1996 representó el 83% de los casos, frente al 20% en enero del mismo año), sin aumentar de forma significativa la prevalencia global del SARM (**figura 7**).

### **2.2. CARACTERÍSTICAS MOLECULARES**

En la **tabla XII** se detallan las cepas de SARM estudiadas.

El análisis de DNA cromosómico en el primer período del estudio (marzo del 91- diciembre del 92) que corresponde al brote propiamente dicho, mostró dos patrones de PFGE muy relacionados entre sí (menos de 3 bandas diferentes) (**figura 8**). El patrón A1 corresponde a los aislados del primer período de la epidemia (marzo del 91 a enero del 92), mientras que el patrón A2 corresponde a los aislados obtenidos entre febrero y diciembre del 92.<sup>328</sup>

En cambio, el análisis molecular de las cepas procedentes del segundo período del estudio (entre agosto de 1994 y septiembre de 1996), mostró dos patrones de PFGE claramente diferenciados (A y B) que corresponden, respectivamente, a las cepas resistentes y sensibles a la gentamicina. El patrón A es similar al observado en el primer período del estudio (91-92) y comprende a la vez tres subtipos (A1, A2, A3) relacionados (menos de tres bandas diferentes) (**figura 9**). El subtipo B surgió en febrero de 1996, y fue el más prevalente a partir de entonces. Los otros subtipos (A1-A3) se distribuyeron heterogéneamente en este período, con un claro predominio del subtipo A1 durante todo el tiempo (**figura 10**).

Aunque la mayoría de las cepas de SARM estudiadas procedían de casos

## ***Resultados***

originados en nuestro hospital, también estudiamos aislamientos procedentes de pacientes que habían adquirido el SARM en otro hospital (2 casos) y en la comunidad (1 caso). Estas últimas cepas correspondieron a los patrones moleculares A1, B y B, respectivamente.

### **3. EVOLUCION DEL CONSUMO DE AMINOGLUCOSIDOS EN EL HUGTiP**

Desde 1989 el consumo total de aminoglucósidos en el HUGTiP disminuyó de 1790 dosis/1000 pacientes/año en 1989 a 854 dosis/1000 pacientes/año en 1996 (46%). Este descenso fue especialmente significativo para la tobramicina (de 535 a 89 o 83%). En el mismo periodo el consumo de amikacina disminuyó un 41% y el de gentamicina un 28%, mientras que el de tobramicina permaneció estable (**figura 11**).

### **4. IMPACTO DE LAS MEDIDAS DE CONTROL**

Las medidas de control aplicadas consiguieron disminuir la incidencia mensual de los casos de SARM registrados hasta un nivel de endemia, que se mantuvo con ciertas variaciones hasta el final de estudio. Paralelamente observamos una disminución de la incidencia de la bacteriemia por SARM que pasó de 0,72 casos/1000 ingresos en 1993, siguiendo a la mayor

## *Resultados*

actividad del brote, a 0,21 casos/1000 ingresos en 1995 coincidiendo con la situación de endemia de SARM. (Tablas II, III y XII).

## *Resultados*



## Resultados

CONTROL INFECCION      FECHA      MEDICO      RESULTADO

1ª Revisión  
2ª Revisión  
3ª Revisión  
4ª Revisión

Conclusiones: 1 I.T.U 2 I. Respiratoria 3 I.H. Quirúrgica  
4 I Partes Blandas 5 Bacteriemia 6 Otras

---

CONTROL ESTADO PORTADOR Y ESTADO COLONIZACIÓN  
FECHA      RESULTADO      LOCALIZ

Cultivo 1º Localización\*  
Cultivo 1º Frotis Nasal\*\*  
Cultivo 2º Localización  
Cultivo 2º Frotis Nasal  
Cultivo 3º Localización  
Cultivo 3º Frotis Nasal  
Cultivo 4º Frotis Nasal  
Cultivo 5º Frotis Nasal  
Cultivo 6º Frotis Nasal

\* Corresponde a la fecha y localización donde se detecto MARSA por primera vez .

\*\* Inmediatamente se efectuara frotis nasal para establecer situación de portador. Independientemente cultivos iniciales, hay que hacer frotis nasal a los 3, 6 y 12 meses.

---

EPICRISIS

Lugar donde presumiblemente adquirió MARSA \_\_\_\_\_

Fecha Alta o Exitus

Cultivo Nasal Alta      1 Positivo    2 Negativo

Curacion Infeccion MARSA (si hubiera presentado) 1 SI 2 NO

Exitus 1 NO relacionado MARSA

2 Indirectamente relacionado MARSA

3 Directamente relacionado MARSA

## Resultados

Tabla II. Evolución del número de casos nuevos mensuales de SARM.

AÑO	Hospital Totales (casos/mes)	UCI Totales (casos/mes)	AHG Totales (casos/mes)	Otros* Totales (casos/mes)
1990	1	1	0	0
1991	78 (6,5)	50 (4,1)	27 (2,2)	1
1992	135 (11,2)	83 (6,9)	52 (4,3)	0
1993	58 (4,8)	35 (2,9)	22 (1,8)	1
1994	49 (4,1)	26 (2,2)	22 (1,8)	1
1995	53 (4,4)	25 (2)	26 (2,1)	2
1996	88 (7,3)	33 (2,7)	49 (4,1)	6

\*Procedente de otros hospitales y de la comunidad.

## Resultados

Tabla III. Incidencia de casos de SARM originados en UCI y AHG respecto al total de ingresos.

Año	Total (casos/ingresos)	UCI (casos/ingresos)	AHG (casos/ingresos)
Dic. 1990	0,8% (1 / 1157)	31,2% (1 / 32)	-
1991	5,1% (77 / 15108)	130,9% (50 / 382)	1,8% (27 / 14729)
1992	8,8% (135 / 15230)	141,6% (83 / 586)	3,5% (52 / 14644)
1993	3,4% (57 / 16614)	63,7% (35 / 549)	1,3% (22 / 16065)
1994	2,6% (48 / 18066)	48,2% (26 / 539)	1,2% (22 / 17527)
1995	2,7% (51 / 18384)	48% (25 / 521)	1,4% (26 / 17863)
1996	4,4% (82 / 18387)	60,4% (33 / 546)	2,7% (49 / 17841)
Global	4,4% (451 / 102946)	80,2% (253 / 3155)	2% (198 / 98669)

## Resultados

Tabla IV. Incidencia del SARM en los distintos servicios de las AHG.

Servicios	Nº casos de SARM totales	Nº ingresos totales/ nº ingresos-año	Incidencia SARM (1990-1996)
MED. INTERNA	31	10053 / 1675	3‰
NEUMOLOGIA	11	5028 / 838	2,1‰
CARDIOLOGIA	3	5579 / 1069	0,5‰
ONCOLOGIA	5	3471 / 578	1,4‰
HEMATOLOGIA	8	1771 / 295	4,5‰
DIGESTIVO	6	3191 / 532	1,9‰
NEUROLOGIA	6	2770 / 462	2,5‰
NEFROLOGIA	6	1857 / 309	3,2‰
REHABILITACION	10	813 / 135	12‰
CIRUGIA GENERAL	27	11501 / 1917	2,3‰
TRAUMATOLOGIA	23	5770 / 962	3,9‰
C. VASCULAR	17	2629 / 438	6,4‰
UROLOGIA	10	3048 / 508	3,3‰
ORL	1	1627 / 271	0,6‰
C. PLASTICA	3	1429 / 238	2,1‰
NEUROCIRUGIA	4	2187 / 364	1,8‰
U. CORONARIA	7	3235 / 539	2,2‰
PEDIATRIA	2	13501 / 2250	0,1‰
GINE./OBSTETRI.	2	14230 / 2372	0,1‰

## Resultados

Tabla V. Factores de riesgo intrínsecos de los pacientes con SARM.

Factores de riesgo intrínseco	n° casos (%) n=403
Edad	55,3 (2-91)
Sexo (varón)	331 (81,9%)
EPOC	116 (28,7%)
Diabetes Mellitus	83 (20,5%)
Neoplasia	81 (20%)
AVC	52 (12,8%)
Insuficiencia cardiaca	49 (12,1%)
Alcoholismo	32 (7,9%)
Insuficiencia renal crónica	28 (6,9%)
Hepatopatía crónica	24 (5,9%)
Infección por VIH	17 (4,2%)
Neutropenia	2 (0,5%)
ADVP	3 (0,7%)

## Resultados

Tabla VI. Diferencias entre los factores de riesgo intrínseco entre los casos de SARM de la UCI y de las AHG.

Factores de riesgo	UCI	AHG	P
	nº casos (%) n=226	nº casos (%) n=166	
Edad	53,4	56,7	0,62
Sexo (varón)	191 (84,5%)	133 (79,2%)	0,31
EPOC	66 (29,2%)	50 (29,8%)	0,8
Neoplasia	33 (14,6%)	46 (27,4%)	0,002*
Diabetes	37 (16,3%)	45 (26,8%)	0,01*
Insuficiencia cardiaca	34 (15%)	17 (10,1%)	0,21
AVC	35 (15,4%)	16 (9,5%)	0,12
Alcoholismo	24 (10,6%)	18 (10,8%)	0,9
Insuf. renal crónica.	9 (4%)	19 (11,3%)	0,008*
Hepatopatía crónica	17 (7,1%)	8 (4,2%)	0,38
Infección por VIH	3 (1,3%)	13 (7,7%)	0,003*
Neutropenia	0	2 (1,2%)	0,17
ADVP	0	3 (1,8%)	0,07

Tabla VIII. Factores de riesgo extrínseco de los pacientes con SARM.

## Resultados

Factores de riesgo extrínseco	Nº casos (%)
	n=403
Catéter endovascular	324 (80,2%)
Antibioticoterapia previa	277 (68,5%)
Sonda vesical	252 (62,3%)
Sonda nasogástrica	187 (46,3%)
Tubo endotraqueal	159 (39,3%)
Herida quirúrgica	170 (42,1%)
Otra herida o úlcera cutánea	77 (19%)
Nutrición parenteral total	55 (13,6%)
Drenaje abdominal	35 (8,7%)
Traqueostomía	46 (11,3%)
Drenaje torácico	31 (7,7%)
Catéter endocraneal	23 (5,7%)

Tabla VIII. Diferencias en los factores de riesgo extrínseco entre los casos de

## Resultados

SARM adquiridos en UCI y AHG.

Factores de riesgo extrínseco	Casos en UCI nº casos (%) n=226	Casos en AHG nº casos (%) n=166	p
Catéter endovenoso	217 (96%)	104 (61,9%)	<0,0001*
Nutrición parenteral	46 (20,3%)	7 (4,1%)	<0,0001*
Sonda urinaria	196 (86,7%)	53 (31,5%)	<0,0001*
Sonda nasogástrica	172 (76,1%)	12 (7,1%)	<0,0001*
Intubación endotraqueal	152 (67,2%)	7 (4,2%)	<0,0001*
Traqueostomía	40 (17,6%)	4 (2,4%)	<0,0001*
Drenaje torácico	29 (12,8%)	2 (1,2%)	<0,0001*
Drenaje abdominal	24 (10,6%)	11 (6,5%)	0,29
Herida quirúrgica	103 (45,5%)	66 (39,2%)	0,13
Úlcera decúbito	41 (18,1%)	33 (19,6%)	0,77
Catéter endocraneal	20 (8,8%)	3 (1,8%)	0,006*
Antibióticos	172 (76,1%)	103 (61,3%)	0,0004*
Estancia media (días)	26,74	26,14	0,9

Tabla IX. Tipos de colonización por SARM.

## Resultados

Lugar de colonización	Pacientes colonizados	Serie global de SARM
	Nº casos (%) N= 169	Nº casos (%) N=462
Respiratoria	91 (53,8%)	19,7%
Úlcera de decúbito	36 (21,3%)	7,8%
Orina	29 (17,1%)	6,3%
Herida	11 (6,5%)	2,4%
Catéter vascular	11 (6,5%)	2,4%
Cutánea	23 (13,6%)	4,9%

Tabla X. Tipos de infecciones por SARM.

## Resultados

Tipos de infección	Infecciones	Serie global de SARM
	Nº casos (%) N= 216	(%) N= 462
Herida quirúrgica	83 (38,4%)	17,9%
Bacteriemia	42 (19,4%)	9,1%
Catéter / Tromboflebitis	45 (23,1%)	9,7%
Neumonía / Empiema	29 (13,4%)	6,3%
Urinaria	22 (10,2%)	4,7%
Osteoarticular	16 (7,4%)	3,4%
Úlcera de decúbito	10 (4,6%)	2,1%
Intraabdominal	8 (3,7%)	1,7%

Tabla XI. Distribución de las infecciones por SARM en la UCI y en las AHG.

## Resultados

Tipo de infección	UCI nº (%) n=84	AHG nº (%) n=129	P
Herida quirúrgica	19 (22,6%)	64 (49,6%)	0,0001*
Bacteriemia	23 (27,4%)	18 (13,9%)	0,02*
Catéter /tromboflebitis	27 (36,9%)	16 (12,4%)	0,005*
Neumonía / empiema	15 (27,8%)	14 (10,8%)	0,21
Urinaria	10 (11,9%)	11 (8,5%)	0,56
Úlcera decúbito	3 (3,5%)	6 (4,6%)	0,49
Osteoarticular	5 (5,9%)	11 (8,5%)	0,66
Intraabdominal	7 (8,3%)	1 (0,7%)	0,006*

Tabla XII. Evolución de la incidencia anual de bacteriemia por *S. aureus* y

## Resultados

SARM en hospital y en UCI.

Año	Bacteriemia <i>SARM / S. aureus</i> (n° casos) (%)	Incidencia de bacteriemia SARM (n° casos / ingresos)	Incidencia de Bacteriemia por <i>S.aureus</i> (n° casos / ingresos)
1990	0 / 60	-	4,3‰
1991	6 / 82 (7,3%)	0,40‰	5,4‰
1992	7 / 62 (11,3%)	0,46‰	4‰
1993	12 / 55 (21,8%)	0,72‰	3,3‰
1994	4 / 91 (4,4%)	0,22‰	5‰
1995	4 / 53 (7,52%)	0,21‰	2,8‰
1996	9 / 56 (16,1%)	0,49‰	3‰
Global	42 / 459 (9,1%)	0,40‰	4,4‰

## Resultados

Tabla XIII. Factores de riesgo intrínseco de los pacientes con y sin bacteriemia por SARM.

Factores de riesgo intrínseco	Bacteriemia nº casos (%) n=35	Sin bacteriemia nº casos (%) n=368	p
Edad	55,1	56,5	0,61
Sexo (varón)	28 (71,4%)	302 (82,1%)	0,93
EPOC	12 (41,6%)	104 (28,2%)	0,06
Neoplasia	6 (17,1%)	75 (20,3%)	0,81
Diabetes	6 (17,1%)	77 (20,9%)	0,75
Insuficiencia cardiaca	3 (8,5%)	46 (12,5%)	0,78
AVC	5 (14,2%)	47 (12,8%)	0,79
Alcoholismo	5 (14,2%)	27 (7,3%)	0,79
Insuficiencia renal crónica	3 (8,5%)	25 (6,8%)	0,72
Hepatopatía crónica	5 (14,2%)	19 (5,1%)	0,04*
Infección VIH	4 (11,4%)	13 (3,5%)	0,05
Neutropenia	0	2 (0,5%)	1
ADVP	0	3 (0,8%)	1

## Resultados

Tabla XIV. Factores de riesgo extrínsecos de los pacientes con y sin bacteriemia

Factores de riesgo extrínseco	Bacteriemia n=35 nºcasos (%)	Sin bacteriemia n=368 nº casos (%)	P
Catéter vascular	33 (94,2%)	290 (78,8%)	0,04*
Antibioticoterapia	27 (77,1%)	249 (67,7%)	0,34
Sonda vesical	18 (51,4%)	233 (63,3%)	0,22
Sonda nasogástrica	15 (42,8%)	171 (46,6%)	0,81
Tubo endotraqueal	10 (28,6%)	149 (40,5%)	0,23
Herida quirúrgica	19 (54,3%)	151 (40,4%)	0,17
Úlcera cutánea	4 (11,4%)	73 (19,8%)	0,32
Nutrición parenteral	6 (17,1%)	48 (13%)	0,6
Drenaje abdominal	3 (8,6%)	32 (8,6%)	1
Traqueostomía	6 (17,1%)	40 (10,8%)	0,26
Drenaje torácico	1 (2,8%)	30 (8,1%)	0,5
Catéter endocraneal	0	23 (6,2%)	0,24
Portador nasal	21/42 (50%)	227/420 (54%)	0,82
Estancia media (días)	30,32	25,92	0,08
Adquisición UCI	23 (54,7%)	238 (56,5%)	0,28

## Resultados

Tabla XV. Sensibilidad de las cepas de SARM aisladas en el HUGTiP.

ANTIBIOTICO	Primer período (dic. 90-dic.95)	Segundo período (ene.-dic.96)
Oxacilina	R (>2)	R
Amox.-ac.clavulánico	R (>16)	R
Imipenem	R (>8)	R
Gentamicina	R (>8)	S (<=4)
Tobramicina	R (>8)	S (<=4)
Amikacina	R (>8)	S (<=4)
Eritromicina	R (>4)	R
Ciprofloxacino	R (>2)	R
Clindamicina	R (>2)	R
Rifampicina	R (>2)	S (<=1)
Cloranfenicol	S (<=8)	S/I (<=8-16)
Fosfomicina	S (<=16)	R (>16)
Tetraciclina	S/R (>8)	S (<=4)
Vancomicina	S (<=1)	S
Teicoplanina	S (<=8)	S
Cotrimoxazol	S (<=2)	S
Nitrofurantoina (o)	S (<=32)	S
Mupirocina	S	S

## Resultados

Tabla XVI. Cepas de SARM estudiadas.

¡Error!Marcador no definido.Nº cepa/ nº caso	Muestra	Adquisición	Gentamic. S/R	Fecha Aislamiento	Subtipo
93/ 300	F. Faríngeo	N (UCI)	R	03-08-94	A1
94/ 301	F. Faríngeo	N (UCI)	R	03-08-94	A1
97/ 304	F. Faríngeo	N (UCI)	R	16-08-94	A3
98/ 305	Orina	N (AHG)	R	19-08-94	A1
99/ 306	P. Catéter	N (AHG)	R	31-08-94	A1
100/ 302	P. Catéter	N (UCI)	R	02-08-94	A1
102/ 308	Pus absceso	N (AHG)	R	18-09-94	A1
103/ 309	Ex. Herida	N (AHG)	R	04-10-94	A2
104/ 311	F. Faríngeo	N (UCI)	R	03-11-94	A2
105/ 310	Ex. Ulcera	N (UCI)	R	31-10-94	A1
106/ 312	F. Faríngeo	N (UCI)	R	16-11-94	A2
107/ 314	F. faríngeo	N (UCI)	R	30-11-94	A1
108/ 310	Ex. Ulcera	N (UCI)	R	31-10-94	A1
109/ 315	Ex. Herida	N (AHG)	R	15-12-94	A1
110/ 316	P. Catéter	N (UCI)	R	17-12-94	A1
154/ 342	Hemocultivo	N (AHG)	R	29-03-95	A3
155/ 343	F. Faríngeo	N (UCI)	R	03-04-95	A1
160/ 348	F. Nasal	Otro hosp.	R	31-05-95	A1
165/ 351	Ex. Herida	N (UCI)	R	24-07-95	A3
166/ 355	Ex. Herida	N (AHG)	R	21-07-95	A1
168/ 354	Orina	N (AHG)	R	21-07-95	A1
170/ 357	Hemocultivo	N (UCI)	R	22-08-95	A3
172/ 360	F. Faríngeo	N (UCI)	R	07-09-95	A1
173/ 362	F. Nasal	N (AHG)	R	04-10-95	A1
174/ 365	Ex. Herida	N (AHG)	R	18-10-95	A1
175/ 363	Espuito	N (AHG)	R	11-10-95	A2
181/ 366	Ex. Herida	N (AHG)	R	16-11-95	A1
196/ 371	Espuito	N (UCI)	R	06-12-95	A2
185/ 373	Espuito	N (AHG)	R	28-12-95	A1
186/ 383	Hemocultivo	N (AHG)	R	05-01-96	A3
187/ 376	F. Nasal	N (AHG)	R	14-01-96	A1
190/ 374	F. faríngeo	N (UCI)	S	29-01-96	B
192/ 381	F. Faríngeo	Otro hosp.	S	05-02-96	B
184/ 382	F. Nasal	N (AHG)	R	12-02-96	A1
189/ 378	F. Nasal	N (UCI)	R	20-02-96	A1
197/ 386	Ex. Herida	N (AHG)	S	22-03-96	B
1 Y2/ 387	F. Faríngeo	N (UCI)	S	16-03-96	B
195/ 395	Ex. Herida	N (AHG)	R	29-03-96	A1
207/ 412	F. Faríngeo	N (UCI)	R	04-06-96	A3
214/ 462	Ex. Herida	Comunid.	S	14-08-96	B
225/ 437	Ex. Herida	N (AHG)	S	13-09-96	B
218/ 437	Ex. Herida	N (AHG)	S	23-10-96	B
220/ 428	Ex. Herida	N (AHG)	S	14-10-96	B
224/ 434	Ex. Herida	N (UCI)	S	21-10-96	B
221/ 430	P. catéter	N (UCI)	S	18-10-96	B
223/ 432	Ex. Herida	N (UCI)	S	09-10-96	B

## *Resultados*

**6. FIGURAS**

**Figura 1.-** Curva epidémica por SARM en el HUGTiP.

## *Resultados*

Figura 2.- Evolución de la incidencia de los casos de SARM en el HUGTiP.

## *Resultados*

**Figura 3.- Distribución de los casos de SARM en el HUGTiP.**

## *Resultados*

Figura 4.-Distribución de los casos de SARM en las AHG del HUGTiP.

## *Resultados*

**Figura 5.-Evolución de los casos de SARM en las AHG, en la UCI del HGTiP y procedentes de la comunidad u otro hospital.**

## *Resultados*

Figura 6.-Distribución por grupos de edad de los pacientes con SARM del HUGTiP.

## *Resultados*

Figura 7.-Patrón de resistencia de los casos de SARM detectados en 1996.

## *Resultados*

## *Resultados*

**Figura 8.-** Subtipos de DNA cromosómico de los SARM aislados en el hospital entre 1991 y 1992, obtenidos por PFGE después de digestión con SmaI. Las líneas 1 y 2 muestran el subtipo A2 y la línea 3 el subtipo A1. La línea 4 contiene el marcador lambda.

## *Resultados*

**Figura 9.-**Distribución en el tiempo de los distintos subtipos de SARM obtenidos por PFGE observados entre 1994 y 1996.

## *Resultados*

## *Resultados*

Figura 10.-Subtipos de DNA cromosómico de los aislados de SARM obtenidos por PFGE después de digestión con SmaI, correspondientes al período 1994-1996. Las líneas 1 y 2 muestran el subtipo A1, la 3 y la 4 el subtipo A2, la 5 y la 6 el subtipo A3. Las líneas 7 y 8 muestran el subtipo B. La línea 9 corresponde al marcador lambda.

## *Resultados*

**Figura 11.-Evolución del consumo de aminoglucósidos en el HUGTiP entre 1989 y 1996.**

## *Discusión*

## DISCUSION

### 5.1. EPIDEMIOLOGIA DESCRIPTIVA

#### 5.1.1. Origen y evolución del brote.

*Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina (SARM) se ha convertido en un patógeno nosocomial de primer orden en todo el mundo en las últimas dos décadas. En este período de tiempo, la prevalencia de SARM en el ámbito nosocomial ha aumentado de forma significativa en numerosos países, entre ellos el nuestro en que pasó del 1,5% en 1986 al 17,9% en 1996.<sup>19</sup> Además se han comunicado en todo el mundo innumerables brotes nosocomiales por SARM, que han ocasionado una elevada morbimortalidad.<sup>159</sup> En nuestro país, los primeros brotes se describieron a finales de los años ochenta en grandes hospitales de Madrid y Barcelona, mientras que en el Reino Unido y en USA se habían producido una década antes.<sup>277 275</sup>

La detección de más de tres casos de SARM en la UCI durante el mes enero de 1991 puso de manifiesto la aparición de **un brote nosocomial por SARM en el HUGTiP.**<sup>96</sup> Al igual que en otros centros, el **origen del brote** fue difícil de determinar, ya que no se conoció con seguridad el caso índice.<sup>91</sup> Posiblemente se produjo, al igual que en la mayoría de los brotes, tras la importación de una cepa resistente vehiculizada por un paciente trasladado de otro hospital.<sup>91 287 288</sup> En cambio, es menos probable que el SARM fuera introducido por algún miembro del personal sanitario o procediera de la

## *Discusión*

evolución a la resistencia de *S. aureus*.<sup>95</sup> Finalmente, tampoco es probable que el SARM procediera de la comunidad, por la escasa prevalencia de este patógeno en la misma en pacientes que no han estado previamente en contacto con un hospital.<sup>132</sup>

Como en otros centros, el brote se originó en la UCI, desde donde se extendió rápidamente al resto del hospital.<sup>148,198</sup> Los pacientes que se habían colonizado o infectado en la UCI, al ser trasladados a las distintas áreas de hospitalización general (AHG), debieron constituir el principal reservorio del SARM y el origen de la mayoría de los casos registrados en estas últimas.<sup>97</sup>

Esta hipótesis explicaría la relación entre la mayor concentración de casos en la UCI y el aumento paralelo del número de casos registrados en las AHG durante gran parte del periodo de estudio. El desconocimiento de la colonización por SARM de algunos pacientes que eran dados de alta de la UCI o la falta de cumplimiento de las medidas de control en algunos momentos, pudieron favorecer la transmisión de ese microorganismo en las AHG.

Aunque los pacientes que comparten una habitación con un enfermo infectado o colonizado por SARM, al ser atendidos por el mismo personal, tienen un riesgo más elevado de adquirir este microorganismo,<sup>97</sup> muchos casos se describieron en habitaciones distintas (e incluso en salas diferentes) sin otro enfermo infectado o colonizado por SARM. La amplia rotación del personal sanitario en nuestro hospital, la existencia de terapeutas comunes a diferentes servicios y, principalmente, la formación de

## *Discusión*

un amplio reservorio oculto de pacientes con SARM, son algunos de los factores que explicarían la amplia diseminación de éste microorganismo en las AHG. Por el contrario, el ambiente, aunque no fue estudiado en nuestro centro, ha sido implicado con poca frecuencia en el mantenimiento y diseminación del SARM en los hospitales.<sup>107</sup>

El traslado de pacientes con SARM de otros centros a lo largo del brote también pudo contribuir al mantenimiento del mismo, teniendo en cuenta que este microorganismo estaba presente en muchos hospitales de nuestra área y la infección por SARM puede ser inaparente. Sin embargo, la importancia de esta fuente debió ser menor<sup>15</sup> ya que sólo el 14% de los casos de SARM habían sido trasladados de otros hospitales o centros de larga estancia, y sólo tres de ellos se consideraron originados en dichos centros.<sup>15</sup> Del mismo modo, los reingresos previamente colonizados por SARM también debieron constituir una fuente menor del reservorio, ya que se les practicaban cultivos de control y se aislaban de forma preventiva al ingreso.

Coincidiendo con gran parte de los brotes de SARM descritos,<sup>283 305</sup> la mayoría de los casos (98,7%) fueron de origen nosocomial, mientras los procedentes de la **comunidad** representaron sólo el 1,7%.<sup>131</sup> Estas tasas varían ampliamente en los distintos trabajos, dependiendo de los criterios utilizados.<sup>126 127 131</sup> Las tasas más bajas de SARM adquirido en la comunidad (3%) se dan en los estudios que, como el nuestro, consideran nosocomiales

## *Discusión*

los casos que habían estado ingresados o sometidos a maniobras invasivas en centros hospitalarios en los últimos 12 meses.<sup>132 131</sup> Aplicando este criterio diagnóstico, el 8,6% de los casos de SARM de nuestro estudio (aunque habían sido detectados en las primeras 72 horas después del ingreso) y hasta el 40% de los registrados en otros trabajos deben ser considerados nosocomiales en lugar de adquiridos en la comunidad.<sup>127 128</sup>

Al igual que en otros brotes, más de la mitad de los casos de SARM (58,1%) se originaron en la UCI,<sup>97 283</sup> siendo la incidencia del SARM en esta unidad 36 veces superior a la de las AHG.<sup>111</sup> El alto índice de ocupación de las UCI, la atención a pacientes con múltiples factores de riesgo para adquirir el SARM (hospitalización prolongada, antibioticoterapia, uso de procedimientos invasivos) y la consiguiente sobrecarga de trabajo del personal sanitario podrían explicar dicha elevada incidencia.<sup>110</sup> En cambio, otras unidades de críticos (Coronaria, Reanimación) tuvieron tasas de SARM más bajas, posiblemente debido a que atienden a pacientes con menos factores de riesgo y con una estancia más corta, y tienen poco intercambio de pacientes y de personal con la UCI.

Aunque la prevalencia del SARM sigue siendo mayor en las unidades de enfermos críticos, en la última década se ha producido en España un aumento de los casos detectados en las unidades de hospitalización medicoquirúrgicas convencionales.<sup>19</sup> En nuestro estudio, los casos

## *Discusión*

originados en las AHG constituyeron casi la mitad (41,9%) de los registrados. A diferencia de otros brotes,<sup>109 148 169 198 283</sup> SARM fue más frecuente en los servicios médicos (18,6%) que en los quirúrgicos (13,4%), posiblemente debido a las diferentes características de los pacientes. Sin embargo, este hecho coincide con el último estudio nacional, que mostró una mayor prevalencia de SARM en los servicios médicos respecto a los quirúrgicos (20,7% frente a 10,4%) observada en los últimos años en nuestro país.<sup>19</sup>

Como en otros estudios, **la incidencia del SARM varió ampliamente en los distintos servicios.**<sup>148</sup> La incidencia más elevada se dio en el Servicio de Rehabilitación (12 casos de SARM/1000 ingresos en el período de estudio), siendo 5 veces superior a la de las AHG en su conjunto. Este servicio atiende con frecuencia pacientes procedentes de la UCI, con numerosos factores de riesgo y un nivel elevado de dependencia, lo que los convierte en áreas de riesgo elevado para adquirir el SARM.<sup>329</sup>

La incidencia del SARM también fue superior en algunos Servicios Quirúrgicos, como Cirugía Vascular (6,4/1000 ingresos),<sup>148</sup> debido probablemente a la presencia de heridas quirúrgicas y úlceras cutáneas más persistentes y a las estancias más prolongada que en otros servicios quirúrgicos.

Al igual que en la mayoría de las series, la incidencia del SARM en el área materno-infantil fue baja (0,1/1000 ingresos), probablemente debido a la

## *Discusión*

independencia estructural y a la ausencia de intercambio de personal sanitario

con otras áreas implicadas, así como a las características de los pacientes allí ingresados.<sup>198 283</sup>

**La evolución de la incidencia del SARM** no fue homogénea a lo largo de todo el estudio. Si tenemos en cuenta la evolución del número de casos mensuales y la incidencia anual del SARM, podemos distinguir dos períodos claramente diferenciados. El primero, que correspondió al brote nosocomial propiamente dicho, se extendió desde el inicio del estudio hasta finales de 1992. Estuvo caracterizado por una incidencia anual y un número de casos nuevos mensuales de SARM que doblaban a los del segundo período, así como por un predominio de los casos originados en la UCI.

En cambio, en el segundo período, que abarcó de 1993 a 1996, se alcanzó una situación de endemia elevada, que se vio alterada por algún pequeño incremento del número de casos. Este segundo período se caracterizó por el predominio de los casos originados en las AHG frente a UCI, así como por la detección de la mayor parte de los casos comunitarios, al igual que ocurría en el último estudio de prevalencia nacional del SARM.<sup>19</sup>

### **5.1.2. Características de los pacientes.**

Es conocido que la edad avanzada, la presencia de enfermedades subyacentes graves, la hospitalización prolongada, especialmente en la UCI,

## *Discusión*

el tratamiento antibiótico, la cirugía, la instrumentación (intubación y ventilación mecánica), la presencia de úlceras de decúbito y la fisioterapia - estos últimos como marcadores de debilidad- favorecen la colonización y/o la infección por SARM.<sup>114 115 116</sup>

Las características de los pacientes con SARM en nuestro estudio no difieren de las referidas en otros brotes nosocomiales, tanto en lo que hace referencia a factores de riesgo intrínsecos como extrínsecos.<sup>114</sup> La mayoría de los pacientes (75,2%) tenían más de 65 años, enfermedades subyacentes (73,5%), alguna solución de continuidad mucocutánea como catéteres vasculares (80%), úlceras cutáneas (19%) y heridas quirúrgicas (42%), una estancia hospitalaria prolongada (24,8 días de media), que con frecuencia (56%) había sido en la UCI. Finalmente, el tratamiento previo con antibióticos de amplio espectro también fue bastante frecuente (68,5%).

Algunos factores de riesgo intrínsecos (neoplasias, diabetes, insuficiencia renal crónica e infección por VIH) fueron más frecuentes en los casos originados en las AHG que en la UCI, reflejando probablemente las características de los pacientes ingresados en cada una de esas áreas. Del mismo modo puede explicarse la mayor frecuencia de catéteres endovenosos y otros dispositivos, así como del uso antibióticos en los pacientes que adquirieron el SARM en la UCI. No obstante, la mayor frecuencia de estos factores de riesgo en la UCI pudo favorecer la incidencia de SARM más elevada que se produjo en esta unidad.<sup>155</sup>

## *Discusión*

### 5.1.3. Manifestaciones clínicas:

Las tasas de infección y colonización por SARM en los diferentes hospitales dependen en gran medida de la extensión de los programas de control aplicados,<sup>102 120 154</sup> de los factores de riesgo de infección de los pacientes colonizados<sup>123 155</sup> y de la situación de endemia o epidemia en el centro.<sup>152</sup>

En nuestro hospital, casi **la mitad (47,6%) de los pacientes con SARM desarrollaron alguna infección** por este microorganismo, mientras que en otras series lo hicieron entre el 30 y el 70% de los mismos.<sup>97 114 116 125 148 169</sup>

Esta tasa fue significativamente mayor en las AHG (65,1%) que en la UCI (33,2%), probablemente debido a que en esta última se detectaron más portadores mediante controles periódicos.<sup>116</sup> Sin embargo, la incidencia de infecciones por SARM fue 22 veces superior en la UCI que en las AHG, debido probablemente al mayor número de casos de SARM registrados en la UCI y al mayor riesgo de infección de los pacientes ingresados en esta unidad.<sup>155</sup>

Al igual que en otros brotes,<sup>97 148 198</sup> **la infección más frecuente fue la de herida quirúrgica (38,4% de las mismas)** seguida de la bacteriemia (19,4%) y de otras localizaciones (neumonía 13,4%, orina 10,2%, osteoarticular 7,4% e intraabdominal 3,7%).<sup>173</sup> La frecuencia relativa de las distintas infecciones varió en las AHG y en la UCI, posiblemente debido a los factores de riesgo de

## Discusión

sus pacientes. Así, mientras la infección de herida quirúrgica (49,6% vs 22,6% de los casos) fue significativamente más frecuente en las AHG, en la UCI prevalecieron la neumonía (27,8% vs 10,8%),<sup>163</sup> la bacteriemia (27,4% vs. 13,9%)<sup>173</sup> y la infección intraabdominal (8,3% vs. 0,7%).<sup>178</sup>

El 17,9% de los pacientes con SARM presentaron una infección de herida quirúrgica, que como hemos dicho más arriba fue localización más frecuente. Este hecho puede explicarse por la tendencia de *S. aureus* a infectar las heridas quirúrgicas, presentes en casi la mitad de los pacientes con SARM.<sup>155</sup>

El 9,1% de los pacientes con SARM desarrollaron una **bacteriemia**, mientras que en otros estudios la presentaron hasta el 30% de los mismos<sup>15 169 170</sup> dependiendo de las características de los pacientes y de la situación de endemia o epidemia del centro. La mayoría de las bacteriemias por SARM (76,2%) fueron primarias, si bien el número de casos en que se demostró el origen a partir de un catéter venoso fue menor que en otros estudios (38,1%).<sup>169 172</sup> Sin embargo, la asociación entre la presencia de un catéter venoso y el desarrollo de una bacteriemia por SARM, apoyan el origen vascular de la mayoría de las bacteriemias primarias.<sup>169</sup> En cambio, no se asoció con otros factores predisponentes, como la presencia de enfermedades subyacentes, la antibioticoterapia prolongada, la realización de otras maniobras invasivas, la estancia en UCI y la duración de la estancia hospitalaria.<sup>169 172</sup> Todos los casos fueron de origen nosocomial, si bien se han descrito bacteriemias por SARM originadas en la comunidad.<sup>167</sup>

## *Discusión*

Las infecciones respiratorias bajas (neumonía y empiema) fueron menos frecuentes (13,4%) que en otros estudios, en que representaban más del 30% de las infecciones por SARM.<sup>173 198 283</sup> Sin embargo, al igual que en otras series, su origen fue nosocomial e incidieron principalmente en pacientes ingresados en la UCI, intubados y/o portadores de traqueostomías.<sup>162 163 165</sup>

Las infecciones urinarias se presentaron en 4,7% de los pacientes con SARM, generalmente sondados o sometidos a manipulaciones urológicas en el ámbito hospitalario.<sup>114 116</sup>

Dado que el frotis nasal se considera la muestra más rentable para detectar los pacientes portadores de SARM, no estudiamos de forma sistemática otras localizaciones como la región perineal o la piel intacta.<sup>150 148</sup>

Más de la mitad (53,7%) de los pacientes con SARM resultaron **portadores nasales**, cifra que ascendía al 78% de los mismos teniendo en cuenta solamente los casos en que se practicó un frotis nasal. En consecuencia, la realización de un frotis nasal hubiera permitido detectar por sí solo entre la mitad y tres cuartas partes de los casos de SARM registrados en nuestro centro. Además fue la única muestra positiva en una cuarta parte de los mismos, que hubieran pasado desapercibidos al menos en un primer momento.

La tasa de portadores nasales en nuestro centro fue superior a las referidas en otros estudios<sup>148</sup>, posiblemente debido a que el cultivo nasal se obtuvo de forma bastante sistemática en todos los casos de SARM, y a que se utilizó

## *Discusión*

como método de despistaje periódico en la UCI. Por este motivo, la tasa de portadores nasales fue significativamente mayor en la UCI que en las AHG (64% vs 32,3%).

La importancia del reservorio nasal radica en que puede preceder o estar asociado con la colonización y/o la infección por SARM en otras localizaciones, hecho que se produjo en un tercio de los portadores nasales, respectivamente.<sup>148 173</sup>

La tasa de **colonización** por SARM detectada en nuestro centro (36,6%) fue similar a la referida en otros estudios.<sup>116 123</sup> No obstante, fue más elevada en los pacientes ingresados en la UCI que en las AHG (41% vs. 29%), posiblemente debido en parte a la búsqueda periódica de casos de SARM que se realizaba en esta unidad. Casi la mitad de los pacientes colonizados (48,5%) eran también portadores nasales, hecho que apoya la importancia del reservorio nasal como fuente de colonización e infección por SARM en muchos casos.<sup>148</sup> En el resto de los casos (casi una quinta parte de los pacientes con SARM) la colonización fue la única manifestación del SARM, que hubiera pasado desapercibida en ausencia de un programa de control. La colonización puede darse en múltiples áreas a la vez, como ocurrió en nuestro estudio ocurrió en una quinta parte de los pacientes colonizados.<sup>148</sup> Como en otros brotes, las áreas de colonización más frecuentes fueron la respiratoria (19,7% de los casos de SARM), habitualmente en pacientes

## *Discusión*

intubados o portadores de traqueostomías y con menor frecuencia con broncopatías crónicas, seguida de las úlceras cutáneas o de decúbito (7,8% de los casos).<sup>152</sup> La colonización de la vía urinaria también fue bastante frecuente (6,3% de los casos), aunque ocurrió habitualmente en pacientes sondados (3/4 partes de ellos).<sup>177</sup>

### **1.4.4. Tratamiento y evolución de los pacientes con SARM**

La vancomicina fue el tratamiento de elección de las infecciones graves con SARM, siendo la teicoplanina una alternativa en algunos de éstos, mientras que el cotrimoxazol se utilizó en las formas menos graves.

La mortalidad de los pacientes con SARM varía en las distintas series dependiendo de las características de los pacientes y, en el caso de las infecciones, también del tipo de infección y del establecimiento de un tratamiento antibiótico adecuado. Posiblemente a la implicación de dichos factores, tanto la mortalidad relacionada con las infecciones en general (7,9%) y con las bacteriemias en particular (19,4%) es bastante más baja que la descrita en otras series.<sup>125 172 173 176</sup>

La mupirocina nasal y el lavado con antisépticos, junto al tratamiento de la infección son las medidas más eficaces para conseguir la erradicación del SARM en un paciente. En nuestro centro, el tratamiento de los portadores nasales sólo se realizó en la mitad de los casos. En el resto de los casos no se aplicó esta medida por desconocerse el estado de portador antes del alta hospitalaria o en menor medida por incumplimiento de las medidas de

## *Discusión*

control. Sin embargo, la aplicación de mupirocina nasal fue muy eficaz, ya que erradicó el SARM en dos terceras partes de los pacientes en que se aplicó. Los fracasos se produjeron generalmente en pacientes con heridas o úlceras cutáneas, que con frecuencia se colonizan de forma prolongada y dificultan la erradicación del SARM. La aplicación de mupirocina en la herida puede ser útil solo en algunos de estos casos. En nuestro estudio, la tasa de erradicación del SARM fue ligeramente superior en los pacientes tratados con mupirocina nasal y/o en las heridas (70%).

En consecuencia al menos 28% de los casos de SARM fueron dados de alta del hospital con SARM, generalmente a su domicilio. Aunque la evolución del SARM en los pacientes en la comunidad no es bien conocida, se considera que su transmisión a otras personas que conviven con ellos es baja.

## **2. EPIDEMIOLOGIA FENOTÍPICA Y MOLECULAR.**

### **2.1. Epidemiología fenotípica.**

Las cepas de SARM tienen unos rasgos fenotípicos bastante similares, posiblemente debido a que derivan de la evolución de un limitado número de clonas de *S. aureus*.<sup>81</sup> La mayoría de las cepas aisladas en todo el mundo son resistentes a múltiples antibióticos, incluyendo betalactámicos, aminoglucósidos, macrólidos y lincosamidas y, más recientemente, aminoglucósidos. Sin embargo, puede haber diferencias entre las cepas procedentes de distintas áreas geográficas, de diferentes centros o incluso

## *Discusión*

de un mismo hospital.<sup>85</sup> En la mayoría de los casos estas diferencias fenotípicas no suelen tener una buena correlación con los métodos genotípicos, y pueden reflejar la variabilidad técnica, cambios en el contenido plasmídico o una inestabilidad fenotípica.<sup>246</sup>

En nuestro centro observamos únicamente dos patrones de sensibilidad antibiótica, que se mantuvieron prácticamente estables a lo largo del tiempo desde el momento de su aparición. El primer patrón fenotípico estuvo presente desde el inicio del brote (1990-1996), mientras que el segundo surgió en el último año del estudio (1996). Este patrón había recuperado, respecto al primero, la sensibilidad a los aminoglucósidos, la tetraciclina y la rifampicina, y era resistente a la fosfomicina. Este fenómeno ya ha sido descrito en los últimos años en varios centros hospitalarios de Francia,<sup>58 59</sup> <sup>60</sup> donde al igual que en nuestro hospital el nuevo patrón antibiótico ha tendido a reemplazar al previo mientras que la prevalencia del SARM permanece estable o aumenta ligeramente.<sup>60</sup> Para explicar este cambio se ha especulado con la influencia de la disminución de la presión selectiva del uso de aminoglucósidos, que también hemos observado en nuestro hospital.(cita)

Debido a la uniformidad de los patrones de sensibilidad antibiótica del SARM en el tiempo, el antibiotipo no ha sido útil en nuestro centro desde el punto de vista epidemiológico al no permitir establecer la cadena epidemiológica.<sup>245</sup>

Sin embargo, en un momento dado puso de manifiesto la introducción de nuevas cepas de SARM en nuestro centro, dada la homogeneidad del patrón

## *Discusión*

antibiótico preexistente. Desconocemos si esta escasa variabilidad se debe a la falta de relación con otros hospitales o, más probablemente, refleja las cepas predominantes en nuestra área geográfica. Así, el 93% de los aislados en el brote del Hospital de Bellvitge entre 1989 y 1993 tenían un patrón de sensibilidad similar al presente en nuestro centro desde el principio del brote.<sup>82</sup>

### **2.2. Epidemiología molecular.**

El análisis del DNA cromosómico por electroforesis en campo pulsante es el marcador epidemiológico del SARM más fiable. Se considera una técnica con elevado poder de discriminación entre cepas y que por su estabilidad permite detectar en el tiempo clones idénticos o relacionados entre sí.<sup>264 265</sup>

A diferencia de otros brotes en que se detectan un gran número de clones,<sup>130</sup><sup>305</sup> el estudio molecular de las cepas demostró que el brote de SARM en el Hospital Universitario Germans Trias i Pujol estuvo causado por un clon predominante.<sup>241 82 83</sup> El clon pudo sufrir con el tiempo pequeños reajustes internos que explicarían la escasa modificación del patrón de DNA cromosómico a lo largo del brote. Finalmente, en el último período del estudio observamos la introducción de un nuevo clon que sustituyó progresivamente al preexistente. A diferencia de otros estudios,<sup>127</sup> observamos una clara correlación entre los dos patrones moleculares principales y los dos antibiogramas descritos más arriba. En cambio, esta

## *Discusión*

relación no se pudo establecer entre los tres subtipos moleculares de la cepa sensible y su antibiograma.

El estudio molecular de las cepas nos permite especular acerca del origen de los dos clones principales. El primer clon, una vez introducido en el hospital, se diseminó ampliamente, aunque pudo sufrir pequeñas variaciones. Posteriormente, al igual que en otros centros, la disminución del consumo de aminoglucósidos pudo favorecer la introducción y diseminación de la cepa de SARM más sensible.<sup>5859</sup> En cambio, la diferencia entre ambos patrones hace menos probable que esta cepa procediera de la pérdida de resistencia a algunos antibióticos de la primera cepa.

La identidad del patrón molecular de las cepas procedentes de la comunidad y de otros hospitales a las de origen endógeno sugiere la amplia diseminación de unos mismos clones en amplias áreas geográficas, sugerida por otros autores.<sup>287</sup> Sin embargo, haría falta estudiar más aislados de origen extrahospitalario o procedentes de otros hospitales para confirmar esta hipótesis.

## **4. IMPACTO DE LAS MEDIDAS DE CONTROL.**

La detección de los primeros casos de SARM en la UCI de nuestro hospital llevó a establecer una serie de medidas destinadas a limitar la diseminación del SARM en el centro.<sup>330</sup> Considerando las AHG como físicamente independientes de la UCI, se intentó preservarlas libres de contaminación

## *Discusión*

mediante el aislamiento de los pacientes afectados dentro y fuera de la UCI y el tratamiento de los portadores de SARM.

Las medidas de control que propusimos, teniendo en cuenta las circunstancias de nuestro hospital (índice de ocupación elevado), no fueron tan estrictas como las consideradas en otros hospitales.<sup>301</sup> El coste y los problemas que generan programas más estrictos de control propuestos en algunos centros suelen ser mayores que los de la propia epidemia de SARM.<sup>303</sup> No obstante, las medidas que se adoptaron en la UCI fueron más restrictivas que las utilizadas en las AHG, teniendo en cuenta la incidencia más elevada de SARM y la atención a pacientes con mayor riesgo en aquella unidad.

El aislamiento en una habitación individual o compartida con otro enfermo portador de SARM se mantuvo durante todo el tiempo, por considerarla una medida costo-efectiva para evitar la diseminación del SARM.<sup>312</sup> En cambio, el aislamiento estricto,<sup>300</sup> que se aplicó de forma generalizada al principio del brote, se mantuvo únicamente en la UCI, teniendo en cuenta las características de los pacientes allí ingresados. La aplicación generalizada de esta medida a todo el hospital resultaba costosa, traumática para el paciente y difícil de cumplir durante períodos prolongados de tiempo.<sup>313</sup> Por ello, en las AHG se optó por un aislamiento de contacto, más factible y con una eficacia similar,<sup>315</sup> y sólo se mantuvo el aislamiento estricto en los

## *Discusión*

pacientes con lesiones cutáneas extensas o secreciones respiratorias abundantes.<sup>91</sup> Además, se permitió el traslado de los pacientes y en los últimos años su rehabilitación, siempre que se pudieran mantener las medidas de aislamiento de contacto.

En cambio, no se planteó nunca la sustitución de las medidas de aislamiento de contacto por las precauciones universales, adoptada por algún autor,<sup>317</sup> dadas las características de los pacientes ingresados y la elevada endemicidad del SARM en nuestro centro.

El agrupamiento de los enfermos con SARM, utilizado con éxito en algunos centros,<sup>311</sup> no se aplicó en nuestro hospital por las dificultades que supone en un hospital necesitado de camas. Además, esta medida puede dificultar la asistencia de pacientes con patologías que requieran un personal especializado. El agrupamiento de los pacientes con SARM debería reservarse para aquellos centros con un nivel de endemicidad elevado, en que han fracasado otras medidas de control.<sup>91</sup>

Siempre se insistió en la gran importancia del lavado de manos, mediante campañas de información, autoevaluaciones y evaluaciones por observadores. El personal que atendía directamente a los pacientes con SARM se lavaba las manos con jabón de clorhexidina, aunque algunos autores no consideran necesaria la utilización de un jabón antiséptico.<sup>91</sup> También insistimos en que el uso de guantes, aunque puede dar una falsa sensación de seguridad, no debía sustituir el lavado de las manos antes y

## *Discusión*

después de atender a un paciente.<sup>318</sup>

Con el fin de disminuir el reservorio del SARM en el hospital, se intentó dar el alta precoz de los pacientes a su domicilio, ya que el riesgo de diseminación del SARM del paciente a sus familiares se considera bajo.<sup>91</sup>

Sin embargo, esto no fue posible en muchos casos que requerían un ingreso hospitalario prolongado o un traslado a un centro de convalecencia, que con frecuencia rechazaban a estos pacientes.

El estudio de portadores entre los pacientes ingresados permitió detectar, como en otros brotes,<sup>98</sup> un tercio de los casos de SARM, que de otra forma hubieran pasado desapercibidos. La muestra más rentable fue el frotis nasal, que resultó positivo en tres cuartas partes de los casos de SARM en que se practicó, y hubiera detectado la mitad de los mismos.<sup>148</sup>

Al igual que en la mayoría de los brotes, el estudio de portadores únicamente se realizó en las áreas con pacientes de alto riesgo o con una prevalencia de SARM elevada (como la UCI) y a los compañeros de habitación del paciente con SARM.<sup>91</sup> La aplicación de esta medida en todo el centro hubiera sido impracticable y de dudosa rentabilidad.<sup>91</sup> Con el fin de disminuir el número de muestras que llegaban al laboratorio de microbiología, únicamente se obtuvieron las muestras más rentables: el frotis nasal en todos los casos, y los exudados de úlceras o heridas si estaban presentes.<sup>148</sup>

La búsqueda de portadores en el momento del ingreso hospitalario permite

## *Discusión*

detectar hasta una tercera parte del reservorio oculto de SARM, especialmente entre los pacientes que reingresan o proceden de otros centros hospitalarios o de enfermos crónicos.<sup>98</sup> En nuestro centro se estudiaron de forma sistemática los reingresos previamente colonizados por SARM (siempre que se hiciera constar en el alta) y en algunos casos los pacientes trasladados de otros centros. La definición de los factores de riesgo para la colonización por SARM al ingreso hospitalario, permitirá seleccionar un grupo de riesgo que deba ser estudiado.<sup>93</sup>

El estudio de portadores entre el personal sanitario resulta poco rentable para el control de la mayoría de los brotes de SARM.<sup>91</sup> Por ello, esta medida únicamente se practicó en las AHG cuando se detectaron varios casos no procedentes de la UCI, y en esta última en los momentos de mayor actividad del brote. Sin embargo, se detectó un escaso número de portadores, todos ellos entre el personal de enfermería de diversas áreas, y sin una clara implicación en el mantenimiento del brote.

Los pacientes colonizados o infectados por SARM se consideran el principal reservorio para su transmisión a otros pacientes. El tratamiento de los pacientes portadores, y en menor medida del personal sanitario, está indicado para prevenir las infecciones por SARM y disminuir el reservorio del SARM en el hospital.<sup>98</sup> En nuestro centro, se promovió el tratamiento de los portadores nasales, y también de las úlceras persistentemente colonizadas. Sin embargo, sólo se tuvo constancia de la aplicación de mupirocina nasal

## *Discusión*

en la mitad de los portadores nasales, en muchos casos porque el paciente fue dado de alta antes de conocer este dato.

A pesar del tratamiento de los portadores, casi un tercio de los casos de SARM fueron dados de alta colonizados, en ocasiones en áreas como úlceras u orina, que favorecen la colonización prolongada. La falta de seguimiento de estos casos después del alta nos impide conocer la evolución de ésta colonización. En cambio, el tratamiento de los trabajadores que eran portadores resultó eficaz en todos los casos.

El uso de la mupirocina para el tratamiento de los portadores nasales, no se ha seguido de la aparición de resistencias.<sup>327</sup> En cambio, nunca se planteó su aplicación indiscriminada a todos los pacientes de un área o del hospital, para evitar la aparición de resistencias.<sup>238</sup>

Como en otros brotes,<sup>114</sup> con las medidas de control adoptadas se consiguió disminuir la incidencia mensual de casos de SARM en la UCI y de forma paralela en el resto del hospital. Sin embargo, la erradicación del SARM en la UCI, y por ende en el hospital, no se ha conseguido por varios motivos. En primer lugar, la elevada incidencia de SARM en un área como la UCI, con pacientes de elevado riesgo de adquirir el SARM y un alto índice de ocupación durante todo el año, dificultaron el cumplimiento y la eficacia de las medidas de control establecidas. En segundo lugar, el traslado de enfermos colonizados (en ocasiones desconocidos) de la UCI a las AHG dificultó

## *Discusión*

enormemente mantener el problema limitado a la UCI, mientras que el intercambio del personal sanitario y el traslado de pacientes entre las distintas áreas de hospitalización general pudo favorecer la diseminación del SARM en estas. Además, el alto índice de ocupación de las AHG y la elevada relación pacientes/enfermeras en las mismas, también pueden haber limitado la eficacia de las medidas de aislamiento.

Como en otros centros, la introducción de un nuevo clon en el hospital en el último periodo del estudio, junto a la persistencia de un amplio reservorio nosocomial, podrían haber favorecido la persistencia del SARM en nuestro hospital.

## **V.-CONCLUSIONES**

### **1) Epidemiología descriptiva.**

- 1) El brote de SARM en el Hospital Germans Trias i Pujol se originó en la UCI, desde donde se diseminó ampliamente al resto del hospital, ocasionando un elevado número de casos.
  
- 2) La mayoría de pacientes adquirieron el SARM en la UCI (58,1%) y el resto en las AHG (42,8%). En cambio, sólo 11 casos se originaron en la comunidad (8) o en otro hospital (3).
  
- 3) Los casos originados en las AHG se distribuyeron ampliamente en los distintos servicios médicos y quirúrgicos, aunque la incidencia fue mayor en algunas de ellos (Rehabilitación, Cirugía Vasculuar). En cambio, el hospital maternoinfantil permaneció prácticamente libre de SARM.
  
- 4) Teniendo en cuenta la incidencia de SARM durante el brote, pudimos distinguir dos períodos: en el primero (1990-1992), que corresponde al brote propiamente dicho, se dio la mayor incidencia de casos de SARM y predominaron los originados en la UCI; en el segundo (1993-1996) disminuyó la incidencia de casos de SARM, que procedían con más

## *Conclusiones*

frecuencia de las AHG. Además en este período se produjeron casi todos los casos de origen comunitario.

- 5) Las características de los pacientes con SARM no difieren de las de otros brotes: tres cuartas partes tenían más de 65 años, alguna enfermedad subyacente y eran portadores de catéteres venosos; dos terceras partes habían recibido tratamiento antibiótico de amplio espectro y alrededor de la mitad tenían heridas quirúrgicas y/o úlceras cutáneas. La estancia media había sido prolongada (media de 24,8 días) y en la UCI en la mitad de los casos.
- 6) Doscientos dieciseis (46,7%) pacientes presentaron alguna infección por SARM. Las infecciones más frecuentes fueron la herida quirúrgica (38,4%), la bacteriemia (19,4%) y la neumonía (13,4%), seguidas de la infección urinaria (10,2%), osteoarticular (7,4%) e intraabdominal (3,7%).
- 7) Doscientos cuarenta y ocho pacientes (53,7%) eran portadores nasales y 169 (36,6%) estaban colonizados por SARM, principalmente en el tracto respiratorio (19,7%), en las úlceras de decúbito (7,8%) o en la orina. (6,3%).
- 8) La mortalidad relacionada con las infecciones por SARM en general (7,9%) y con la bacteriemia (19,4%) fue inferior a la de otras series.

## *Conclusiones*

### **2. Epidemiología fenotípica y molecular.**

- 1) El estudio fenotípico del SARM demostró dos antibiogramas: el primero estuvo presente desde el principio del brote y fue sustituido progresivamente en el último período del estudio por otro que había recuperado la sensibilidad a los aminoglucósidos.
- 2) La disminución del consumo de aminoglucósidos observada en ese período podría haber favorecido la aparición de cepas sensibles a éstos.
- 3) El estudio molecular de las cepas demostró que el brote por SARM en el HUGTiP estuvo causado por un clon predominante, que sufrió pocas variaciones con el tiempo, y tendió a ser sustituido por un segundo clon.
- 4) Existió una clara correlación entre los dos antibiogramas y los dos clones predominantes.

### **3. Impacto de las medidas de control.**

- 1) Las medidas de control adoptadas han conseguido disminuir la incidencia de SARM en nuestro hospital, aunque éste se mantiene de forma endémica.

### *Conclusiones*

- 2) El tratamiento de los portadores consiguió erradicar el SARM en dos terceras partes de los casos en que se administró, sin favorecer la aparición de resistencias a la mupirocina.
- 3) La introducción de un nuevo clon y la persistencia de un amplio reservorio en las AHG pueden haber favorecido la persistencia del SARM en nuestro hospital.

**REFERENCIAS**

- 
1. Barber M. Staphylococcal infection due to penicillin-resistant strains. Br Med J 1947; 2:863-865.
  2. Barber M, Rozwadowska-Dowzenko M. Infection by penicillin-resistant staphylococci. Lancet 1948;ii:641-644.
  3. Brumfitt W, Hamilto-Miller J. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. New Eng J Med 1989;320(18):1188-1196.
  4. Jevons MP. "Celbenin"-resistant staphylococci. Br Med J 1961;1:124-125.
  5. Knox R. "Celbenin"-resistant staphylococci. Br Med J 1961;1:126.
  6. Parker MT, Hewitt JH. Methicillin resistance in *Staphylococcus aureus*. Lancet 1970;1:800-804.
  7. Bulow P. Staphylococci in Danish hospitals during the last decade: factors influencing some properties of predominant epidemic strains. Ann NY Acad Sci 1971;182:21-39.
  8. Parker MT, Hewitt JH. Methicillin resistance in *Staphylococcus aureus*. Lancet 1970;1:800-804.
  9. Rountree PM, Beard MA. Hospital strains of *Staphylococcus aureus*, with

## Referencias

---

- particular reference to methicillin-resistant strains. *Med J Aust* 1968;2:1163-1168.
10. Barrett FF, McGehee Jr RF, Finland M. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* at Boston City hospital: bacteriologic and epidemiological observation. *N Engl J Med* 1968;279:441-448.
  11. O'Toole RD, Drew WL, Dahlgren BJ, Beaty HN. An outbreak of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection: observations in hospital and nursing home. *J Am Med Assoc* 1970;213:257-263.
  12. Crossley K, Loesch D, Landesman B, Mead K, Chern M, Strate R. An outbreak of infections caused by strains of *Staphylococcus aureus* resistant to methicillin and aminoglycosides. I. Clinical Studies. *J Infect Dis* 1979;139:273-279.
  13. Crossley K, Landesman B, Zaske D. An outbreak of infection caused by a strain of *Staphylococcal aureus* resistant to methicillin and aminoglycosides. *Epidemiological studies. J Infect Dis* 1979;139:280-287.
  14. Klimek JJ, Marsik FJ, Barlett RC, Weir B, Shea P, Quintilliani R. Clinical, epidemiological and bacteriologic observation of an outbreak of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* at a large community hospital. *Am J Med* 1976;61:340-345.
  15. Peacock JE, Marsik FJ, Wenzel RP. Methicillin-resistant *Staphylococcus*

## Referencias

---

- aureus*: introduction and spread within a hospital. *Ann Intern Med* 1980;93:526-532.
16. Lyon BR, Skurray R. Antimicrobial resistance of *Staphylococcus aureus* : genetic basis. *Microbiol Rev* 1987;51(1):88-134.
17. Imsade J. Genetic regulation of penicillinase synthesis in gram-positive bacteria. *Microbiol Rev* 1978;42:67-83.
18. Imsade J. Repressor and antirepressor in the regulation of staphylococcal penicillinase synthesis. *Genetics* 1973; 75: 1-17.
19. Cercenado E, Sanchez-Carrillo C, Alcalá L; Bouza E y Grupo de Trabajo para el estudio de Estafilococos. Situación actual de la resistencia de *Staphylococcus* en España. Cuarto estudio nacional (1996). *Enferm Infecc Microbiol Clin* 1997;197:12-26.
20. Hartman BJ, Tomasz A. Expression of methicillin resistance in heterogeneous strains of *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother* 1986; 29:85-92.
21. Hiramatsu K, Suzuki E, Takayama H, Takayama Y, Yokota T. Role of penicillinase plasmid in the stability of the *mecA* gene in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother* 1990;34:600-604.

## Referencias

---

22. MacDougal LK, Thornsberry C. New recommendations for disk diffusion antimicrobial susceptibility test for methicillin-resistant (heteroresistant) staphylococci. *J Clin Microbiol* 1984;19:482-488.
23. Hackbarth CJ, Chambers HF. Methicillin-resistant staphylococci: detection methods and treatment of infections. *Antimicrob Agents Chemother* 1989; 33:995-999.
24. McDougal LK, Thornsberry C. The role of beta-lactamase in staphylococcal resistance to penicillinase-resistant penicillins and cephalosporins. *J Clin Microbiol* 1986;23:832-839.
25. Jones RN, Barry AL, Gardiner EV, Packer RR. The prevalence of staphylococcal resistance to penicillinase-resistant penicillins: a retrospective and prospective national surveillance trial of isolates from 40 medical centres. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 1989;12:385-391.
26. Martínez-Beltrán J, Cantón R. *Staphylococcus aureus*: mecanismos de resistencia a meticilina. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 1992;10(supl 3):7-15.
27. Craven DE, Kollisch NR, Hsieh CR, Connolly MG, Jr, McCabe WP. Vancomycin treatment of bacteremia caused by oxacillin-resistant *Staphylococcus aureus*: comparison with beta-lactam antibiotic treatment of bacteremia caused by oxacillin-sensitive *Staphylococcus aureus*. *J Infect Dis* 1983;147:137-143.

## Referencias

---

28. Sierra-Madero JG, Knapp C, Karaffa C, Washington JA. Role of beta-lactamase and different testing conditions in oxacillin-borderline-susceptible staphylococci. *Antimicrob Agents Chemother* 1988;32:1754-1757.
29. Tomasz A, Drugeon HB, DeLEncaster HM, Jabes D, MCDougall L, Bille J. New mechanism for methicillin resistance in *Staphylococcus aureus*: clinical isolates that lack the PBP2a gene and contain normal penicillin-binding proteins with modified penicillin-binding capacity. *Antimicrob Agents Chemother* 1989;33:1869-1874.
30. Chambers HF, Archer G, Matsushashi M. Low level methicillin resistance of *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother* 1989;33:424-428.
31. Tuomanen E, Durack DT, Tomasz A. Antibiotic tolerance among clinical isolates of bacteria. *Antimicrob Agents Chemoather* 1986;3:512-527.
32. Sabath LD and Mokhbat KE. What is the clinical significance of tolerance to beta-lactam antibiotics?. In: *Current Clinical Topics in Infectious Diseases*. JS Remington and MN Swartz (ed). McGraw-Hill Book Company. New York. 1983;p.385.
33. Lacey RW, Chopra I. Evidence for mutation to streptomycin resistance in clinical strains of *Staphylococcus aureus*. *J Gen Microbiol* 1972;73:175-

## Referencias

---

- 180.
34. Miller MH, Edberg SC, Mandel LJ, Behar CK, Steigbigel NH. Gentamicin uptake in wild type and aminoglycoside-resistant small-colony mutants of *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother* 1980;18:22-729.
35. Mandel LJ, Murphy E, Steigbigel NH and Miller MH. Gentamicin uptake in *Staphylococcus aureus* possessing plasmid-encoded, aminoglycoside-modifying enzymes. *Antimicrob Agents Chemother* 1984;26:563-569.
36. Licitra CM, Brooks RG, Terry PM, Shaw KJ, Hare Rs. Use of plasmid analysis and determination of aminoglycoside modifying enzymes to characterise isolates from an outbreak of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *J Clin Microbiol* 1989; 27:2535-2538.
37. Carroll JD, Pomeroy HM, Russell RJ, et al. A new methicillin and gentamicin-resistant *Staphylococcus aureus* in Dublin: molecular genetic analysis. *J Med Microbiol* 1989;28:15-23.
38. Jordens JZ, Hall LM. Chromosomally-encoded gentamicin resistance in "epidemic" methicillin resistant *Staphylococcus aureus* detection with a synthetic oligonucleotideprobe. *J Antimicrob Chemother* 1989;23:327-334.
39. Weisblum B. Inducible resistance to macrolides, lincosamides and streptogramin type B antibiotics: the resistance phenotype, its biological diversity, and structural elements that regulate expression-a review. *J*

## Referencias

---

- Antimicrob Chemother 1985;16 (Suppl. A): 63-90.
40. Roberts MC. Epidemiology of tetracycline-resistance determinants. *Trend Microbiol* 1994;3:353-357.
41. Elwell LP, Wilson HR, Knick VB, Keith BR. In vitro and in vivo efficacy of the combination trimethoprim-sulfamethoxazole against clinical isolates of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother* 1986; 29:1092-1094.
42. Wehrli W. Rifampin: mechanisms of action and resistance. *Rev Infect Dis* 1983;5(Suppl):407.
43. Humphreys H, Mulvihill E. Ciprofloxacin-resistant *Staphylococcus aureus* (Letter). *Lancet* 1985;2:383.
44. Nakanishi N, Yoshida S, Wakebe J, Inoue M, Yamaguchi T and Mitsuhashi S. Mechanisms of clinical resistance to fluoroquinolones in *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother* 1991;35:2562-2567.
45. Schaeffer S. Methicillin-resistant strains of *Staphylococcus aureus* resistant to quinolones. *J Clin Microbiol* 1989;21:581-588.
46. Blumberg HM, Rimland D, Carroll DJ, Terry P, Wachsmuth IK. Rapid development of ciprofloxacin resistance in methicillin-susceptible and

## Referencias

---

- resistant *Staphylococcus aureus*. J Infect Dis 1991; 163 (6):1279-1285.
47. Raviglione MC, Boyle JF, Mariuz P, Pablos-Mendez A, Cortes H, Merlo A. Ciprofloxacin-resistant methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in an acute-care hospital. Antimicrob Agents Chemother 1990; 34(11): 2050-2054.
48. Shalit I, Berger SA, Gorea A, Frimerman H. Widespread quinolone resistance among methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolates in a general hospital. Antimicrob Agents Chemother 1989;33:593-594.
49. Blaser J, Stone BB, Groner MC et al. Comparative study with enoxacin and netilmicin in a pharmacodynamic model to determine importance of ratio of antibiotic peak concentration to MIC for bacterial activity and emergence of resistance. Antimicrob Agents Chemother 1987;31:1054-1060.
50. Smith SM, Eng RH, Bais P, Fan-Havard P, Tecson-Tumang F. Epidemiology of ciprofloxacin resistance among patients with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. J Antimicrob Chemother 1990;26(4):567-572.
51. CDC. Update: *Staphylococcus aureus* with reduced susceptibility to vancomycin in United States, 1997. MMWR. 1997; 46:813-815.
52. Hiramatsu K. The emergence of *Staphylococcus aureus* with reduced susceptibility to vancomycin in Japan. Am J Med 1998;104(5A):7S-10S.

## Referencias

- 
53. Perl TM. The threat of vancomycin resistance. *Am J Med* 1999;106(5A):26S-37S.
54. Kayser FH. Basic aspects of antibiotic resistance in the multiresistant *Staphylococcus*: an overview. *Chemotherapy* 1996;42(suppl 2):2-12.
55. Shanson DC. Clinical relevance of resistance to fusidic acid in *Staphylococcus aureus*. *J Antimicrob Chemother* 1990;25(suppl B):15-21.
56. Wise R, Johnson J. Mupirocin resistance. *Lancet* 1991;338:578.
57. Shalit I, Berger SA, Gorea A, et al. Widespread quinolone resistance among methicillin-resistant *S. aureus* isolates in a general hospital. *Antimicrob Agents Chemother*.1989;33:593.
58. Aubry-Damon, H, Legrand P, Brun-Buisson C, Astier A, Soussy CJ, Leclercq L. Reemergence of gentamicin-susceptible strains of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: roles of a control program and of changes in aminoglycoside use. *Clin Infect Dis* 1997;25:647-653.
59. Lemaitre N, Sougakoff W, Masmoudi A, Fievet MH, Bismuth R and Jarlier V. Characterization of gentamicin-susceptible strains of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* involved in nosocomial spread. *J Clin Microbiol* 1998;36:81-85.
60. Lelièvre H, Lina G, Jones ME, Olive C, Forey F, Roussel-Delvallez M, Nicolas-Chanoine MH, Bébéar C, Jarlier V, Andremont A, Vandenesch F,

## Referencias

---

- Etienne J. Emergence and spread in French Hospitals of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* with increasing susceptibility to gentamicin and other antibiotics. J Clin Microbiol 1999;37:3452-3457.
61. Methods for dilution antimicrobial susceptibility tests for bacteria that grow aerobically. Approved standard M2-A5. Villanova. PA: National Committee for Clinical Laboratory Standards, 1993.
62. Hackbarth CJ, Chambers HF. Methicillin-resistant staphylococci: detection methods and treatment of infections. Antimicrob Agents Chemother 1989;33:995-999.
63. Lally RT, Ederer MN, Woolfrey BF. Evaluation of manitol salt agar with oxacillin as a screening medium for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. J Clin Microbiol 1985;22(4):501-504.
64. Ruane PJ, Morgan MA, Xitron DM, Mulligan ME. Failure of rapid agglutination methods to detect oxacillin-resistant *Staphylococcus aureus*. J Clin Microbiol 1986;24:490-492.
65. Berke A, Tilton RC. Evaluation of rapid coagulase methods for the identification of *Staphylococcus aureus*. J Clin Microbiol 1986;23(5):916-919.
66. Fournier JM, Bouvet A, Mathieu D, Nato F, Boutonnier A, Gerbal R, Brumengo P, Saulnier C, Sagot N, Slizewicz B and Mazie JC. New latex reagent using monoclonal antibodies to capsular polysaccharide for

## Referencias

---

- reliable identification of both oxacillin-susceptible and oxacillin-resistant *Staphylococcus aureus*. J Clin Microbiol 1993;31:1342-1344.
67. Adams J, van Enk R. Use of commercial particle agglutination systems for the rapid identification of methicillin-susceptible and methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 94;13(1):86-89.
68. Park CH, Hixon DI, McLaughlin CM, Cook JF. Rapid detection (4 h) of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* by a bioluminescence method. J Clin Microbiol 1988;26(6):1223-1224.
69. Murakami K, Minamide W, Wada K, Nakamura E, Teraka H and Watanabe S. Identification of methicillin-resistant strains of Staphylococci by polymerase chain reaction. J Clin Microbiol. 1991;29:2240-2244.
70. Tokue Y, Shoji S, Satoh K, Watanabe A, Motomiya M. Comparison of a polymerase chain reaction assay and a conventional microbiologic method for detection of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. Antimicrob Agents Chemother 1992;36(1):6-9.
71. Unal S, Hoskins J, Flokowitsch JE, CY Ernie Wu, DA Preston and PL Skatrud. Detection of methicillin-resistant Staphylococci by using the polymerase chain reaction. J Clin Microbiol 1992;30(7):1685-1691.
72. Archer GL, Pennell E. Detection of methicillin resistance in staphylococci

## Referencias

---

- using a DNA probe. *Antimicrob Agents Chemother* 1990;34:1720-1724.
73. Fluit AC, Box ATA, Verhoef J. A probe for detection of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1990;9:605-608.
74. Yu VL, Goetz A, Wagener M, Smith PB, Rihs JD, Hanchett J, Zuravleff J. *Staphylococcus aureus* nasal carriage and infection in patients on hemodialysis. Efficacy of antibiotic prophylaxis. *N Eng J Med* 1986;315:91-96.
75. Corbella X, Dominguez MA, Pujol M, Ayats J, Sendara M, Pallares R, Ariza J, Gudiol F. *Staphylococcus aureus* nasal carriage as a marker for subsequent staphylococcal infections in intensive care unit patients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1997;16:351-357.
76. Cutler RR. Relationship between antibiotic resistance, the production of "virulence factors", and virulence for experimental animals in *Staphylococcus aureus*. *J Med Microbiol* 1979;12:55-62.
77. Peacock JE, Moorman DR, Wenzel RP, Mandel GL. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: Microbiologic characteristics, antimicrobial susceptibilities and assessment of virulence of an epidemic strain. *J Infect Dis* 1981;144:575-582.
78. Hewitt H, Sanderson PJ. The effect of methicillin on skin lesions in guinea pigs caused by "methicillin-sensitive" and "methicillin-resistant"

- 
- Staphylococcus aureus*. J Med Microbiol 1974;7:223-228.
79. Hershov RC, Khayr WF, Smith NL. A comparison of clinical virulence of nosocomially acquired methicillin-resistant and methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus* infections in a university hospital. Infect Control Hosp Epidemiol 1992;13:587-593.
80. Boyce JM, Landry M, Deetz TR, DuPont HL. Epidemiological studies of an outbreak of nosocomial methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections. Infect Control 1981;2:110-116.
81. Cookson BD, Philips I. Epidemic methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. J Antimicrob Chemother 1988;21(suppl C):57-65.
82. Dominguez MA, de Lencastre H, Linares J, Tomasz A. Spread and maintenance of a dominant methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) clone during an outbreak of MRSA disease in a Spanish hospital. J Clin Microbiol 1994;32:2081-2087.
83. Texeira LA, Resende CA, Ormonde LR, Rosembaum R, Figueredo AMS, De Lencastre H, Tomasz A. Geographic spread of epidemic multiresistant *Staphylococcus aureus* clone in Brazil. J Clin Microbiol 1995;33:2400-2404.
84. Santos Sanches I, Ramirez M, Troni H, Abecassis M, Padua M, Tomasz A and de Lencastre H. Evidence for the geographic spread of a methicillin-

## Referencias

---

- resistant *Staphylococcus aureus* clone between Portugal and Spain. J Clin Microbiol 1995;33:1243-1246.
85. Townsend DE, Ashdown N, Bolton S, et al. The international spread of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. J Hosp Infect 1987;9:60-71.
86. Ayliffe GAJ. The progressive intercontinental spread of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. Clin Infect Dis 1997;24(Suppl 1): 74S-79S.
87. Roberts JI, Gaston MA. Protein A and coagulase expression in epidemic and non-epidemic *Staphylococcus aureus*. J Clin Pathol 1987;40(8):837-840.
88. Van Vamel WJB, Fluit C, Wadström T, van Dijk H, Verhoef J, Vandembroucke-Grauls CMJE. Phenotypic characterization of epidemic versus sporadic strains of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. J Clin Microbiol 1995;33(7):1769-1774.
89. Aparicio P, Richardson J, Martin S, Vindel AS, Marples RR, Cookson BD. An epidemic methicillin-resistant strain of *Staphylococcus aureus* in Spain. Epidemiol Infect 1992;108(2):287-298.
90. Roman RS, Smith J, Walker M, Byrne S, Ramotar K, Dyck B, Kabani A and Nicolle LE. Rapid geographic spread of a methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* strain. Clin Infect Dis 1997;25:698-705.
91. Mulligan ME, KA Murray-Leisure, HC; Standiford, JF John, JA Korvick, CA

## Referencias

---

- Kauffman, Yu VL. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: a consensus review of the microbiology, pathogenesis and epidemiology with implications for prevention and management. Am J Med 1993;94:313-328.
92. Craven DE, Reed C; Kollisch N et al. A large outbreak of infections caused by a strain of *Staphylococcus aureus* resistant to oxacillin and aminoglycosides. Am J Med 1981;71: 53-58.
93. Troillet N, Carmeli Y, Samore MH, Dakos J, Eichelberger K, DeGirolami PC, Karchmer AW. Carriage of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* at hospital admission. Infect Control Hosp Epidemiol 1998;19:181-185.
94. Linnemann CC, Mason M, Moore P, et al. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. Am J Epidemiol 1982;115:941-951.
95. McNeil MM, Solomon SL. The epidemiology of MRSA. The Antimicrobial Newsletter 1985;2:49-56.
96. Wenzel RP, Reagan DR, Bertino JS, Baron EJ, Arias K. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* outbreak: a consensus panel's definition and guidelines. Am J Infect Control 1998;26:102-110.
97. Thompson RL; Cabezudo I, Wenzel RP. Epidemiology of nosocomial infections caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. Ann

## Referencias

---

- Intern Med 1982;97:309-317.
98. Wenzel RP, Nettleman MD, Jones RN, Phaller MA. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: Implications for the 1990s and effective control measures. Am J Med 1991;91 (suppl 3B):221S-232S.
99. Klimer JJ, Marsik FJ, Bartlett RC, Weir B, Shea P, Quintiliani R. Clinical, epidemiological and bacteriological observations of an outbreak of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* at a large community hospital. Am J Med 1976;61:340-345.
100. Reboli AC, John JF, Platt CG, Cantey JR. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* outbreak at a Veterans' affairs medical centre: importance of carriage of the organism by hospital personnel. Infect Control Hosp Epidemiol 1990;11(6):291-296.
101. Cookson B, Peters B, Webster M, Phillips I, Rahman M and Noble W. Staff carriage of epidemic methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. J Clin Microbiol 1989;27:1471-1476.
102. Muder RR, Brennen C, Goetz AM. Infection with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* among hospital employees. Infect Control Hosp Epidemiol 1993;14:576-578.
103. JM, Opal SM, Potter-Bynoe G, et al. Spread of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in a hospital after exposure to a health care worker

## Referencias

---

- with chronic sinusitis. Clin Infect Dis 1993;17:496-504.
104. Meier PA, Carter CD, Wallace SE, Hollis RJ, Phaller MA and Herwaldt LA.. A prolonged outbreak of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in the burn unit of a tertiary medical centre. Infect Control Hosp Epidemiol 1996;17:798-802.
105. Crossley K, Landesman B, Zaske D. An outbreak of infection caused by strains of *S. aureus* resistant to methicillin and aminoglycosides. II. Epidemiological studies. J Infect Dis 1979;139:280-287.
106. Layton MC, Perez M, Heald P, Patterson JE. An outbreak of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* on a dermatology ward associated with an environmental reservoir. Infect Control Hosp Epidemiol 1993;14:369-375.
107. Boyce JM, Potter-Bynoe G, Chenevert C, King T. Environmental contamination due to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: possible infection control implications. Infect Control Hospital Epidemiol 1997;18(9): 622-627.
108. Ndawula EM, Brown L. Los colchones como reservorio de *Staphylococcus aureus* epidémico resistente a la meticilina. The Lancet (ed. esp) 1991;19(1):72-73.
109. Valls V, Gómez-Herruz P, González-Palacios R, Cuadros JA, Romanyk

## Referencias

---

- JP, Ena J. Long-term efficacy of a program to control methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1994;13(1):90-95.
110. Haley RW, Cushion NB, Tenover FC, Bannerman TL, Dryes D, Ross J, Sánchez PJ, Siegel JD. Eradication of endemic methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections from a neonatal intensive care unit. J Infect Dis 1995;171:614-624.
111. Kluytmans J, van Leeuwen W, Goessens W, Hollis R, Messer S, Herwaldt L, Bruining H, Heck M, Rost J, van Leeuwen N, van Belkum A and Verbrugh H. Food-initiated outbreak of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* analyzed by pheno-and genotyping. J Clin Microbiol 1995;33:1121-1128.
112. Breathnach AS, Jenkins DR, Pedler SJ. Stethoscopes as possible vectors of infection by staphylococci. BMJ 1992;305:1573-1574.
113. Sherertz RJ, Reagan DR, Hampton KD, et al. A cloud adult: the *Staphylococcus aureus*-virus interaction revisited. Ann Intern Med 1996;124:539-547.
114. Parras F, M Rodriguez, Bouza E, Muñoz P, Cercenado E, Guerrero C, Zancada G. Brote epidémico de *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (SARM) en un hospital general. Informe preliminar. Enferm Infecc Microbiol Clin 1991;9:200-207.
115. Crowcroft M, Maguire H, Fleming M, et al. Methicillin-resistant

## Referencias

---

- Staphylococcus aureus*: investigation of a hospital outbreak using a case-control study. J Hosp Infect 1996;34:301-309.
116. Asensio A, Guerrero A, Quereda C, Lizán M, Martínez-Ferrer M. Colonization and infection with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: associated factors and eradication. Infect Control Hosp Epidemiol 1996;17:20-28.
117. Alonso R, Padilla B, Sánchez-Carrillo C, Muñoz P, Rodríguez-Creixens M, Bouza E. Outbreak among HIV-infected patients of *Staphylococcus aureus* resistant to cotrimoxazole and methicillin. Infect Control Hosp Epidemiol 1997; 18(9):617-621.
118. Valencia ME, Enríquez A, Soriano V, Moreno V, Laguna F, González Lahoz J. Brote nosocomial de infección por *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina en 14 pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana. Med Clin (Barc) 1997;109:261-263.
119. Onorato M, Borucki MJ, Baillargeon G, Para DP, Freeman DH, Cole CP, Mayhall CG. Risk factors for colonisation or infection due to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in HIV-positive patients: a retrospective case-control study. Infect Control Hosp Epidemiol 1999;20:26-30.
120. Bradley SF. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: long-term care concerns. Am J Med 1999;106(5A):2S-10S.

## Referencias

---

121. Bradley SF, Terpenning MS, Ramsey MA, Zarins LT, Jorgensen KA; Sottile WS, Schaberg DR and Kauffman CA. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: colonisation and infection in a long-term care facility. *Ann Intern Med* 1991;115:417-422.
122. Hsu CC, Macaluso CP, Special L, Hobbie RA. High rate of methicillin resistance of *Staphylococcus aureus* isolates from hospitalised nursing home patients. *Arch Intern Med* 1988;148:569-570.
123. Doebbeling BN. The epidemiology of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* colonisation and infection. *J Chemother* 1995;7(suppl 3):99-103.
124. Washio M, Mizoue T, Kajiola T, et al. Risk factors for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) infection in Japanese geriatric hospital. *Public Health* 1997;111:187-190.
125. Jernigan JA, Clemence MA, Stott GA, et al. Control of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* at a university hospital: one decade later. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1995;16:686-696.
126. Linnemann CC, Moore P, Staneck JL, Phaller MA. Reemergence of epidemic methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in a general hospital associated with changing staphylococcal strains. *Am J Med* 1991;91(3B):238S-244S.
127. Layton MC, Hierholzel W, Patterson JE. The evolving epidemiology of

## Referencias

---

- MRSA at a university hospital. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1995;16:12-17.
128. Moreno F, Crisp C, Jorgensen JH, Evans Paterson J. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* as a community organism. *Clin Infect Dis* 1995;21:1308-1312.
129. Pate KR, Nolan RL, Bannerman TL, Feldman S. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in the community. *Lancet* 1995;346:978.
130. Lugeon C, Blanc DS, Wenger A, Francioli P. Molecular epidemiology of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* at a low-incidence hospital over a four-year period. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1995;16:220-267.
131. Sumrall B, Nolan R. Retrospective study of "community-acquired" (CA) methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) occurring during an epidemic of MRSA at a Veterans Affairs hospital. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1996;17:28.
132. Boyce JM. Are the epidemiology and microbiology of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* changing?. *JAMA* 1998;279(8):623-624.
133. Levine DP, Cushing RS, Jui J, Brown WJ. Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* endocarditis in the Detroit Medical Center. *Ann Intern Med* 1982;97:330-339.
134. Saravolatz LD, Pohlod DJ, Arking LM. Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections: a new source for

## Referencias

---

- nosocomial outbreaks. *Ann Intern Med* 1982;97:325-329.
135. Saravolatz LD, Markowitz N, Arking L, Pohlod D, Fisher E. Methicillin resistant *Staphylococcus aureus*: epidemiological observations during a community-acquired outbreak. *Ann Intern Med* 1982;96:11-16.
136. Palmer B, Dula R, Zakaria W, Reagan D. Factors associated with outpatient acquisition of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA). *Infect Control Hospital Epidemiol* 1994;15(suppl):22.
137. Herold BC, Immergluck LC, Maranan MC, Lauderdale DS, Gaskin RE, Boyle-Vavra S, Leitch CD, Daum RS. Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in children with no identified predisposing risk. *JAMA* 1998;279(8):593-598.
138. Lindenmayer JM, Schoenfeld S, o'Grady R, CRNAey JK. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in a high school wrestling team and the surrounding community. *Arch Intern Med* 1998;158:895-899.
139. Embil J, Ramotar K, Romance L, Alfa M, Conly J, Cronk S, Taylor G, Sutherland B, Louie T, Henderson E, Nicolle LE. MRSA in tertiary care institutions on the Canadian prairies: 1990-1992. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1994;15:646-651.
140. Gorak EJ, Yamada SM, Brown JD. Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in hospitalized adults and children without known risks factors. *Clin Infect Dis* 1999;29:797-800.
141. Frank AL, Marcinak JF, Mangat PD, Schreckenberger PC. Increase in

## Referencias

---

- community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in children. Clin Infect Dis 1999;29:935-936.
142. Shopsin B, mathema B, Martinez J, Ha E, Campo ML, Fierman A, Krasinski K, Kornblum J, Alcabes P, Waddington M, Riehman M, Kreiswirth N. Prevalence of methicillin-resistant and methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* in the community. J Infect Dis 2000;182:359-362.
143. Four pediatric deaths from community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*-Minnesota and North Dakota 1997-1999. MMWR1999;48:707-710.
144. Abi-Hanna P, Frank AL, Quinn JP, Kelkar S, Schreckenberger PC, Hayden MK, Marcinak JF. Clonal features of community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in children. Clin Infect Dis 2000;30:630-631.
145. Rosenberg J. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) in the community: who's watching?. Lancet 1995;346:132-133.
146. 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;19:1123-1128.
147. Hollis RJ, Bar JL, Doebbeling BN, Phaller MA, Wenzel RP. Familial carriage of and subsequent infection in a premature neonate. Clin Infect Dis 1995;21 (Suppl 2):328-332.

## Referencias

---

148. Coello R, Jiménez J, García M, Arroyo P, Minguez D, Fernández C, Cruzet F, Gaspar C. Prospective study of infection, colonization and carriage of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in a outbreak affecting 990 patients. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1994;13:74-81.
149. Rimland D, Roberson B. Gastrointestinal carriage of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. J Clin Microbiol 1986;24:137-138.
150. 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;27:543-550.
151. Zierdt CH. Long term *Staphylococcus aureus* carrier state in hospital patients. J Clin Microbiol 1982;16:517-520.
152. Walsh TJ, Vlahov D, Hansen SL et al. Prospective microbiologic surveillance in control of nosocomial methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. Infect Control 1987;8:7-14.
153. Crossley K, Loesch D, Landesman B, Mead K, Chern M, Strate R. An outbreak of infections caused by strains of *Staphylococcus aureus* resistant to methicillin and aminoglycosides. I. Clinical studies. J Infect Dis 1979;139:273-279.
154. Boyce JM. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: detection, epidemiology and control measures. Infect Dis Clin North Am

- 1989;3:901-913.
155. Coello R, Glynn JR, Gaspar C, Picazo JJ, Ferreres J. Risk factors for developing clinical infection with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) amongst hospital patients initially only colonized with MRSA. *Hosp Infect* 1997;39-46.
156. Boyce JM, White RL, Spruill EY. Impact of methicillin resistant *Staphylococcus aureus* on the incidence of nosocomial staphylococcal infections. *J Infect Dis* 1983;148:763.
157. Law MR, Gill ON. Hospital-acquired infection with methicillin-resistant and methicillin-sensitive staphylococci. *Epidemiol Infect* 1988;101:623-629.
158. Boyce JM. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: a continuing infection control challenge. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 1994;13:45-49.
159. Stamm AM, Long MN, Belcher B. Higher overall nosocomial infection rate because of increased attack rate of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Am J Infect Control* 1993;21:70-74.
160. Nichols RL. Postoperative infections in the age of drug-resistant gram-positive bacteria. *Am J Med* 1998;104(5A):11S-16S.
161. Hunt JL, Purdue GF, Tuggle DW. Morbidity and mortality of an endemic

## Referencias

---

- pathogen: methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. Am J Surg 1988;156:524-528.
162. Gonzalez C, Rubio M, Rormero-Vivas J, González M, Picazo JJ. Bacteriemic pneumonia due to *Staphylococcus aureus*: a comparison of disease caused by methicillin-resistant and methicillin-susceptible organisms. Clin Infect Dis 1999;29:1171-1177.
163. Iwahara T, Ichiyama S, Nada T, Shimokata K, Nakashima N. Clinical and epidemiological investigations of nosocomial pulmonary infections caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. Chest 1994;105:826-931.
164. Storch GA, Radcliff JL, Meyer PL, Hinrichs JH. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in a nursing home. Infect Control 1987;8:24-29.
165. Fagon JY, Maillet JM, Novara A. Hospital-acquired pneumonia: methicillin resistance and intensive care unit admission. Am J Med 1998;104 (5A): 17S-23S.
166. Rello J, Torres A, Ricart M, et al. Ventilator-associated pneumonia by *Staphylococcus aureus*. Comparison of methicillin-resistant and methicillin-sensitive episodes. Am J Respir Crit Care Med 1994;150:826-831.
167. Steinberg JP, Clark CC, Hackman BO. Nosocomial and community-acquired *Staphylococcus aureus* bacteriemias from 1980 to 1993: impact

## Referencias

---

- of intravascular devices and methicillin-resistance. Clin Infect Dis 1996;23:255-259.
168. Craven DE, Rixinger AI, Goularte TS, McCabe WR. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia linked to intravenous drug abusers using a "shooting gallery". Am J Med 1986;80(5):770-776.
169. Pujol M, C Peña, R Pallares; J Ayats, J Ariza, F Gudiol. Risk factors for nosocomial bacteremia due to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1994;13:96-102.
170. Myers JP, Linnemann CC. Bacteremia due to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. J Infect Dis 1982; 145:532-536.
171. Mylotte JM, Mc Dermott C, Spooner J. Prospective study of 114 consecutive episodes of *Staphylococcus aureus* bacteremia. Rev Infect Dis 1987;9:891-907.
172. Romero-Vivas J, Rubio M, Fernandez C, Picazo J. Mortality associated with nosocomial bacteremia due to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. Clin Infect Dis 1995;21:1417-1423.
173. Pujol M, Peña M, Pallares R, Ariza J, Ayats J, Dominguez MA, Gudiol F. Nosocomial *Staphylococcus aureus* bacteremia among nasal carriers of methicillin-resistant and methicillin-susceptible strains. Am J Med 1996;100:509-516.

## Referencias

---

174. Nada T, Ichiyama S, Inuma Y, Inuzuka K, Washida H, Ohta M, Shimokata K, Kato N, Nakashima N. Types of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* associated with high mortality in patients with bacteremia. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 1996;15:340-343.
175. Lewis E, Saravolatz LD: comparison of methicillin-resistant and methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus* bacteremia. Am J Infect Control 1985;13:109-114.
176. Harbarth S, Rutschmann O, Sudre P, Pittet D. Impact of methicillin resistance on the outcome of patients with bacteremia caused by *Staphylococcus aureus*. Arch Intern Med 1998;158:182-189.
177. Takahashi S, Hirose T, Takeyama K, Satoh T, Tsukamoto T. Follow up of urology patients discharged with urinary methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. J Hosp Infect 1997;37:249-250.
178. Fierobe L, Decré D, Müller C, Lucet JC, Marmuse JP, Mantz J, Desmots JM. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* as a causative agent of postoperative intra-abdominal infection: relation to nasal colonization. Clin Infect Dis 1999;1231-1238.
179. Luzar MA, Coles GA, Faller B, et al. *Staphylococcus aureus* nasal carriage and infection in patients on continuous ambulatory peritoneal dialysis. N Eng J Med 1990;322:505-509.
180. Schiller B, Chiorazzi N, Farber BF. Methicillin-resistant Staphylococcal

## Referencias

---

- enterocolitis. Am J Med 1998; 105:164-166.
181. Martín-Rabadán P, Martín E, Pérez-Cecilia E, Picazo JJ. Enteritis invasiva y colonización intestinal por *Staphylococcus aureus* meticilín resistente: perfil clínico y diagnóstico diferencial. Comunicación al V Congreso de la SEIMC. Barcelona 1992. N° 517, pg. 161.
182. Chambers HF. Treatment of infection and colonization caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. Infect Control Hosp Epidemiol 1991;12:29-35.
183. Acar JR, Courvalin P, Chabbert YA. Methicillin-resistant staphylococemia: bacteriologic failure of treatment with cephalosporins. Antimicrob Agents Chemother 1970;10:280-285.
184. Schwalbe RS, Stapleton JT, Gilligan PH. Emergence of vancomycin resistance in coagulase-negative staphylococci. New Engl J Med 1987;316:927-931.
185. Watanakunakorn C. Treatment of infections due to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. Ann Intern Med 1982;97:376-378.
186. Sorrell TC, Packham DR, Shanker S et al. Vancomycin therapy for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. Ann Intern Med 1982;97(3):344-350.

## Referencias

---

187. Levine DP, Fromm BS, Ramesh Reddy B. Slow response to vancomycin or vancomycin plus rifampin in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* endocarditis. *Ann Intern Med* 1991;115:674-680.
188. Small PM, Chambers HF. Vancomycin for *Staphylococcus aureus* endocarditis in intravenous drug users. *Antimicrob Agents Chemother* 1990;34:1227-1231.
189. Knatib R, Riederer KM, Held M, Aljundi H. Protracted and recurrent methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia despite defervescence with vancomycin therapy. *Scand J Infect Dis* 1995;27(5):529-532.
190. Watanakunakorn C, Guerriero JC. Interaction between vancomycin and rifampin against *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother* 1986;29:611-613.
191. Bayer AS, Lam K. Efficacy of vancomycin plus rifampin in experimental aortic-valve endocarditis due to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: in vitro-in vivo correlation. *J Infect Dis*. 1985;151:157-165.
192. Mulzimoglu L, Dewnning SD, Muder RR. Vancomycin-gentamicin synergism revisited-effect of gentamicin susceptibility of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother* 1996;40(6):1534-1535.

## Referencias

---

193. Richards C, Brogden RN, Faulds D. Teicoplanin. A review of its antibacterial activity, pharmacokinetics properties and therapeutic potential. *Drugs* 1990;40(3):449-486.
194. Glewis P, Garaud J, Parenti F. A multicenter open clinical trial of teicoplanin in infections caused by gram positive bacteria. *J Antimicrob Chemother* 1988;21(Suppl A):61-67.
195. Lambertus MW, Kwok RY, Mulligan ME. In vitro susceptibilities of oxacillin-resistant *Staphylococcus aureus* to dapsona and sulfamethoxazole alone and in combination with trimethoprim. *Antimicrob Agents Chemother* 1990;34:1862-1863.
196. Tamer MA, Bray JD. Trimethoprim-sulfamethoxazole treatment of multiantibiotic-resistant staphylococcal endocarditis and meningitis. *Clin Pediatr* 1986;21:125-126.
197. Markowitz N, Quinn EL, Saravolatz LD. Trimethoprim-sulfamethoxazole compared with vancomycin for the treatment of *Staphylococcus aureus* infection. *Ann Intern Med* 1992;117:390-398.
198. Voss A, Milatovic D, Wallrauch-Schwarz C, Rosdahl VT, Braveny I. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in Europe. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1994;13(1): 50-55.

## Referencias

---

199. Faville RJ, Zaske DE, Kaplan EL, Crossley K, Sabatha LD, Quie PG. *Staphylococcus aureus* endocarditis: combined therapy with vancomycin and rifampin. JAMA 1978;240:1963-1965
200. Massanari RM, Denta ST. The efficacy of rifampin as adjunctive therapy in selected cases of staphylococcal endocarditis. Chest 1978;73:375-377.
201. Graninger W, Leitha T, Havel M, Georgopoulos A. In vitro activity of fosfomicin against methicillin-susceptible and methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. Infection 1984;12(4):293-295.
202. Alvarez S, Jones M, Berk SL. In vitro activity of fosfomicin, alone and in combination against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. Antimicrob Agents Chemother 1985;28(5):689-690.
203. Verbist L. The antimicrobial activity of fusidic acid. J Antimicrob Chemother 1990; 25 (SupplB): 1-5.
204. Protier H. A multicenter, open, clinical trial of a new intravenous formulation of fusidic acid in severe staphylococcal infection. J Antimicrob Chemother 1990;25 (Suppl B):39-44.
205. Farber BF, Yee YC, Karchmer AW. Interaction between rifampin and fusidic acid against methicillin-resistant coagulase-positive and -negative staphylococci. Antimicrob Agents Chemother 1986; 30:174-178.
206. Piercy EA, Barbaro D, Luby JP, Mackowiack PA. Ciprofloxacin for

## Referencias

---

- methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection. Antimicrob Agents Chemother 1989;33:128-130.
207. Kaatz GW, Barriers SL, Schaberg DR, Fekety R. Ciprofloxacin versus vancomycin in the therapy of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* endocarditis. Antimicrob Agents Chemother 1987;31:527-530.
208. Peterson LR, Quick JN, Jensen B, Homann S, Johnson S, Tenquist J, Shanholtzer C, Petzel RA, Sinn L, Gerding DN. Emergence of ciprofloxacin resistance in nosocomial methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolates. Resistance during ciprofloxacin plus rifampin therapy for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* colonization. Arch Intern Med 1990;150(10):2151-2155.
209. Eliopoulos GM. Activity of newer fluoroquinolones in vitro against gram-positive bacteria. Drugs 1999;59(Suppl2):23-28.
210. Walsh TJ, Auger F, Tatem BA, Hansen SL, Standiford HJ. Novobiocin and rifampin in combination against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: an in vitro comparison with vancomycin plus rifampin. J Antimicrob Chemother 1986;17:75-82.
211. Minuth JN, Holmes TM, Musher DM. Activity of tetracycline, doxycycline and minocycline against methicillin-susceptible and -resistant staphylococci. Antimicrob Agents Chemother 1979;6:411-413.

## Referencias

---

212. Segreti J, Gvazdinskas L, Trenholme G. In vitro activity of minocycline and rifampin against staphylococci. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1989;12:253-255.
213. Kuwabara K, Shigeoka H, Otonari T, Kodoma T, Takii M. Successful treatment with minocycline of two cases of endocarditis caused by *Staphylococcus*. *Chemotherapy* 1985;33:904-905.
214. Lawlor M, Sullivan M, Levithz R, Quintilani R, Nightingale C. Treatment of prosthetic valve endocarditis due to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* with minocycline. *J Infect Dis* 1990;161:812-814.
215. Reeves Ds, Holt HA, Phillips I, King A, Miles RS, Paton R, Wise R, Andrews JM. Activity of clindamycin against *Staphylococcus aureus* and *Staphylococcus epidermidis* from four UK centres. *J Antimicrob Chemother* 1991; 27:469-474.
216. Moreillon P, Franciulli M, Cantoni L, Bille J, Glauser MP. Beta-lactam antibiotics active against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *J Infect Dis* 1991;163:1165-1166.
217. Boyce JM, Papa E, Dickenson R, Medeiros AA. Failure of routine susceptibility tests to detect imipenem resistance among strains of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother* 1991;35:1495-1497.

## Referencias

---

218. Sumita Y, Mitsuhashi S. In vitro synergistic activity between meropenem and other beta-lactams against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1991; 10(2) 77-84.
219. Kobayashi S, Arai S, Hayashi S, Sakaguchi T. In vitro effects of beta-lactams combined with beta-lactamase inhibitors against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. Antimicrob Agents Chemother 1989;33(3):331-335.
220. Entenza JM, Fuxinger U, Gluaser MP, Moreillon P. Antibiotic treatment of experimental endocarditis due to methicillin-resistant *Staphylococcus epidermidis*. J Infect Dis 1994; 170:100-109.
221. Pechere JC. Current and future management of infections due to methicillin-resistant staphylococci infections: the role of quinupristin-dalfopristin. J Antimicrob Chemother 1999; 44 (SupplA):11-18.
222. Rubinstein E, Keller N. Future prospects and therapeutic potential of streptogramins. Drug 1996;51 (Suppl.1):38-42.
223. Diekema DJ, Jones RN. Oxazolidinones. A review. Drugs 2000 59(1):7-16.
224. Ward A, Campoli-Richards MC. Mupirocin. A review of its antibacterial activity, pharmacokinetic properties and therapeutic use. Drugs 1986;32:425-444.

## Referencias

---

225. Cassewell MW, Hill RLR. Elimination of nasal carriage of *Staphylococcus aureus* with mupirocin ("pseudomonic acid")- a controlled trial. J Antimicrob Chemother 1986; 17:365-372.
226. Doebbeling BN, Breneman DL, Neu HC, Aly R, Yangco BG, Holley JP, Marsh RJ, Phaller MA, McGowan JE, Scully BE, Reagan DR, Wenzel RP et al. Elimination of *Staphylococcus aureus* nasal carriage in health care workers: analysis of six clinical trials with calcium mupirocin ointment. Clin Infect Dis 1993;17:466-474.
227. Kluytmans J, Manders MJ, van Bommel E, Verbrungh H. Elimination of nasal carriage of *Staphylococcus aureus* in hemodialysis patients. Infect Control Hosp Epidemiol 1996;17:793-797.
228. Perez-Fontan M, García-Falcon T, Rosales M, et al. Treatment of *Staphylococcus aureus* nasal carriers in continuous ambulatory peritoneal dialysis with mupirocin: long-term results. Am J Kidney Dis 1993;22:708-712.
229. Kluytmans J, Mouton JW, Vander Bergh M, Manders MJ, Maat A, Wagenvoort JHT, Michel MF, Verbrugh HA. Reduction of surgical-site infections in cardiothoracic surgery by elimination of nasal carriage of *Staphylococcus aureus*. Infect Control Hosp Epidemiol 1996;17:780-785.
230. Hill RLE, Duckworth GJ, Casewell MW. Elimination of nasal carriage

## Referencias

---

- of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* with mupirocin during a hospital outbreak. J Antimicrob Chemother 1988;2:377-384.
231. Reagan D, Doebbeling BN, Phaller MA, Sheetz CT, Houston AK; Holiis RJ, Wenzel RP. Elimination of coincident *Staphylococcus aureus* nasal and hand carriage with intranasal application of mupirocin calcium ointment. Ann Intern Med 1991;114(2):101-106.
232. Casewell MW, Hill RLR. Minimal dose requirements for nasal mupirocin and its role in the control of epidemic MRSA. J Hosp Infect 1991;19(Suppl B):35-40.
233. Rode H, Hanslo D, de Wet PM, Millar AJW, Cywes S. Efficacy of mupirocin in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* burn wound infection. Antimicrob Agents Chemother 1989;33:1358-1361.
234. Boyce JM. Preventing Staphylococcal infections by eradicating nasal carriage of *Staphylococcus aureus*: proceeding with caution. Infect Control Hosp Epidemiol 1996;17:775-779 (Ed).
235. Bradley SF, Ramsey MA, Morton TM, Kauffman CA. Mupirocin Resistance: clinical and molecular epidemiology. Infect Control Hosp Epidemiol 1995;16:354-358.
236. Cookson BD, Lacey RW, Noble WC, Reeves DS, Wise R, Redhead RJ. Mupirocin-resistant *Staphylococcus aureus*. Lancet 1990;335:1095.

## Referencias

---

237. Layton MC, Perez M, Heald P, Patterson JE. An outbreak of mupirocin-resistant *Staphylococcus aureus* on a dermatology ward associated with an environmental reservoir. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1993; 14:369-375.
238. Miller MA, Dascal A, Portnoy J, Mendelson J. Development of mupirocin resistance among methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) after widespread use of nasal mupirocin ointment. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1996;17:812-814.
239. Chapnick EK, Gradon JD, Kreiswirth B, Lutwick LL, Schaffer BC, Schiano TD, Levi MH. Comparative killing kinetics of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* by bacitracin or mupirocin. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1996;17:178-180.
240. Orskov F, Orskov I. From the National Institute of Health. Summary of a workshop on the clone concept in the epidemiology, taxonomy, and evolution of the Enterobacteriaceae and other bacteria. *J Infect Dis* 1983; 148: 346-347.
241. Tenover FC Robert DA, Goering RV. How to select and interpret molecular strain typing methods for epidemiological studies of bacterial infections: a review for healthcare epidemiologists. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1997;18:426-439.
242. Archer GL, Myhall CG. Comparison of epidemiological markers used

## Referencias

---

- in the investigation of an outbreak of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections. J Clin Microbiol 1981; 13: 754-759.
243. Collins JK, Smith Js, Kelly MT. Comparison of phage typing plasmid mapping and antibiotic resistance patterns as epidemiological markers in a nosocomial outbreak of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections. Diagn Microbiol Infect Dis. 1984; 2: 233-246.
244. Gillespie MT; Lyon BR; Skurray RA. Typing of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* by antibiotic resistance phenotypes. J Med Microbiol. 1990; 31 (1); 57-64.
245. Goetz MB, Mulligan ME, Kwok R, O'Brien H, Caballes C, Garcia JP. Management and epidemiological analyses of an outbreak due to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. Am J Med 1992;92:607-614.
246. Struelens MJ, Deplano A, Godard C; Maes N, Serruys E. Epidemiologic typing and delineation of genetic relatedness of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* by macrorestriction analysis of genomic DNA by using pulsed-field gel electrophoresis. J Clin Microbiol 1992;30:2599-2605.
247. International Committee on Systematic Bacteriology. Subcommittee on Phage Typing of Staphylococci. Int J Syst Bacteriol 1987;37:171-175.
248. Richardson JF, Chittasobhon N, Marples RR. Supplementary phages

## Referencias

---

- for the investigation of strains of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. J Med Microbiol 1988;25:67-74.
249. Akatov AK, Zueva VS, Dmitrenko OA: A new approach to establishing the set of phages for typing methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. J Chemother 1991;3(5):275-278.
250. Marples RR, Richardson JR, De Saxe MJ. Bacteriological characters of strains of *S. aureus* submitted to a reference laboratory related to methicillin resistant. J Hyg Camb 1986;96:217-223.
251. Kerr S, Kerr GE, Mackintosh CA, Marples RR. A survey of methicillin resistant *S. aureus* affecting patients in England and Wales. J Hosp Infect 1990;16:35-48.
252. Vindel A, Sáez-Nieto JA. Caracterización de cepas de *Staphylococcus aureus* resistentes a metilina causantes de brotes mediante fagotipificación. Enferm Infecc Microbiol Clin 1992;10(Supl 3):36-38.
253. Coia JE, Thomson-Cartaer F, Baird D, Platt DJ. Characterisation of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* by biotyping, immunoblotting and restriction enzyme fragmentation patterns. J Med Microbiol 1990;31:125-132.
254. Karakawa WW, Vann WF. Capsular polysaccharides of *Staphylococcus aureus*. En: Neinstein L, Fields BN, ed. Seminars in Infectious Diseases.

## Referencias

---

- New York, Thieme-Stratton 1992;285-293.
255. Arbeit RD, Karakawa WW, Vann WF, Robbins JB. Predominance of two newly described capsular polysaccharide types among clinical isolates of *Staphylococcus aureus*. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1984;2:85-91.
256. Fournier JM, Bouvet A, Boutonnier A et al. Predominance of capsular polysaccharide type 5 among oxacillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *J Clin Microbiol* 1987;25:1932-1933.
257. Gaston MA; Duff PS, Naidoo J, Ellis K, Roberts JI, Richardson JF, Marples RR; Cooke EM. Evaluation of electrophoretic methods for typing methicillin resistant *Staphylococcus aureus*. *J Med Microbiol* 1988;26(3):189-197.
258. Branger C, Goulet P. Esterase electrophoretic polymorphism of methicillin sensitive and methicillin-resistant strains of *Staphylococcus aureus*. *J Med Microbiol* 1987;23:275-281.
259. Mulligan ME, Kwok RYY, Citron DM, John JF, Smith PB. Immunoblots, antimicrobial resistance and bacteriophage typing of oxacillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *J Clin Microbiol* 1988;26:2395-2401.
260. Farrar WE Jr. Molecular analysis of plasmids in epidemiologic investigation. *J Infect Dis* 1983;148:1-6.

## Referencias

---

261. Tenover FC. Plasmid fingerprinting: a tool for bacterial strain identification and surveillance of nosocomial and community-acquired infection. *Clin Lab Med* 1985;5:413-436.
262. Shales DM, Currie-MC, Cumber CA. Plasmid analysis in molecular epidemiology: a summary and future directions. *Rev Infect Dis* 1986;8:738-746.
263. Zuccarelli AJ, Roy I, Harding GP, Couperus JJ. Diversity and stability of restriction enzyme profiles of plasmid DNA from of methicillin resistant *Staphylococcus aureus*. *J Clin Microbiol* 1990;28:97-102.
264. Jordens JZ, Hall LMC. Characterization of methicillin resistant *Staphylococcus aureus* isolates by restriction endonuclease digestion of chromosomal DNA. *J Med Microbiol*. 1988;27:117-123.
265. Venezia RA, Harris V; Miller C et al. Investigation of an outbreak of methicillin resistant *Staphylococcus aureus* in patients with skin disease using DNA restriction patterns. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1992;13:472-476.
266. Burnie P, Matthews RC, Lee W, Murdoch D. A comparison of immunoblot and DNA restriction patterns in characterising methicillin-resistant isolates of *Staphylococcus aureus*. *J Med Microbiol* 1989;29:255-261.
267. Mulvey M, Arbuthnott JP, Coleman DC. Molecular typing of methicillin

## Referencias

---

- and gentamicin *Staphylococcus aureus* in Dublin. Eur J Clin Microbiol 1986;5:719-723.
268. Prevost G, Pottecher B, Dahlet M et al. Pulsed field electrophoresis as a new epidemiological tool for monitoring methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in an intensive care unit. J Hosp Infect 1991;17:255-269.
269. Ichiyama S, Ohta M, Shimokata K, Nato N, Takeuchi J. Genomic DNA fingerprinting by pulsed-field gel electrophoresis as an epidemiological marker for study of nosocomial infections caused by methicillin resistant *Staphylococcus aureus*. J Clin Microbiol 1991;29:2690-2695.
270. Tenover FC, Arbeit RD, Goerig RV, Michelsen PA, Murray BE, Persing DH and Swaminathan B. Interpreting chromosomal DNA restriction patterns produced by pulsed-field gel electrophoresis. Criteria for bacterial strain typing. J Clin Microbiol 1995;33:2233-2239.
271. Prevost G, Jaulbac B, Piemont Y. DNA fingerprinting by pulsed-field gel electrophoresis is more effective than ribotyping in distinguishing among methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolates. J Clin Microbiol 1992;30:967-973.
272. Fang FC, McClelland M, Guiney DG, Jackson MM, Hartstein AI, Morthland VH, Davis CE, McPherson DC, Welsh J. Value of molecular

## Referencias

---

- epidemiologic analysis in a nosocomial methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* outbreak. JAMA 1993;270(11):1323-1328.
273. Boyce JM, Causey WA. Increasing occurrence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in United States. Infect Control 1982;3:377-383.
274. Edmond MB, Wenzel RP, Pasculle AW. Vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus*: perspectives on measures needed for control. Ann Intern Med 1996;124:329-334.
275. Panlilio AL, Culver DH, Gaynes RP, Banerjee S, Henderson TS, Tolson JS, Martone WJ. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in U.S. hospitals, 1975-1991. Infect Control Hosp Epidemiol 1992;13:582-586.
276. Haley RW, Hightower AW, Khabbaz RF, Thornsberry C, Martone WJ, Allen JR, Hughes JM. The emergence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in United States hospitals. Ann Intern Med 1982;97(3):297-308.
277. Cookson BD. Epidemiology and control of nosocomial methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. Curr Opin Infect Dis 1991;4:530-535.
278. Hartstein AI, Mulligan ME. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. In Hospital Epidemiology and Infection Control. Mayhal CG Ed. 2 edition. Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia 1999.
279. Kreiswirth B, Kornblum J, Arbeit RD, Eisner W, Maslow JN, McGeer A, Low DE, Novick RP. Evidence for a clonal origin of methicillin resistance

## Referencias

---

- in *Staphylococcus aureus*. Science 1993;59:227-230.
280. Westh H, Jarlov JO, Kjersem H, Rosdahl VT. The disappearance of multiresistant *Staphylococcus aureus* in Denmark: changes in strains of the 83A complex between 1969 and 1989. Clin Infect Dis 1992;14:1186-1194.
281. Perez-Trallero E, García-Arenzana JM, Cillar G, Cisterna R. Prevalence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in a Spanish hospital. Rev Infect Dis 1988;10(3):627-628.
282. Vilanlta E, Lumberas C, Moreno P, Herrero JA, Romanyk J, Sanz F, et al. Descripción de una epidemia de infección nosocomial por *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina. Resumen 2/7. IV Congreso de la SEIMC. Madrid, 6-9 mayo, 1990.
283. Trilla A, Marco F, Moreno A, Prat A, Soriano E, Jiménez de Anta MT, et al. Epidemiología clínica de un brote de infección nosocomial por *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina y aminoglucósidos: eficacia de las medidas de control. Med Clin (Barc) 1992;100:205-209.
284. Bouza E, Martínez-Beltrán J. Grupo de trabajo para el estudio de Estafilococos. Estudio multicéntrico sobre la prevalencia de estafilococos en España. Enferm Infecc Microbiol Clin 1988;6:100-112.
285. Rodríguez-Creixems M, Bouza E. Evolución de la resistencia a

## Referencias

---

- antimicrobianos de *Staphylococcus* aislados en hospitales españoles. En: Bouza E, Rodríguez-Creixems M, editores. *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina. Situación actual. Madrid, 1991.
286. Grupo de trabajo para el estudio de estafilococos: evolución de la resistencia a antimicrobianos de *Staphylococcus* aislados en hospitales españoles. Tercer estudio. Rev Clin Esp 1994;S4:814-820.
287. Trilla A, Marco F, Moreno AV, Prat A, Vila J, Bayas JM, Jiménez de Anta MT. Prevention and control of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* nosocomial infection in Barcelona (Spain). Chemother 1996;42(suppl2):53-59.
288. Parras F, Coello R. Epidemiología clínica de un brote de infección nosocomial por *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina y aminoglucósidos: eficacia de las medidas de control. Med Clin (Barc) 1993;101(9):359.
289. Mulhausen PL, Harrel LJ, Weinberger M, et al. Contrasting methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* colonization in Veterans affairs and community nursing homes. Am J Med 1996;100: 24-31.
290. Thomas JC, Bridge J, Waterman S, Vogt J, Kilman L, Hanacock G. Transmission and control of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in a skilled nursing facility. Infect Control Hosp Epidemiol 1989;10:106-110.

## Referencias

---

291. Muder RR, Brennen C, Wagener MM, Vickers RM, Rihs JD, Hanchock GA, Yee YC, Miller JM, Yu VL. Methicillin-resistant staphylococcal colonization and infection in a long-term care facility. *Ann Intern Med* 1991;114(2):107-112.
292. Strausbaugh LJ, Jacobson C, Sewell DL, Potter S, Ward TT. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in extended-care facilities: experiences in a Veterans Affairs nursing home and a review of the literature. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1991;12:36-45.
293. Kauffman CA, Terpenning MS, He S, Zarins LT, Ramsey MA, Jorgensen KA, Sottile WS and Bradley SF. Attempts to eradicate methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* from a long-term-care facility with the use of mupirocin ointment. *Am J Med* 1993;94:371-378.
294. Smith IM. MRSA in long-term skilled nursing facilities. (Letter to the Editor). *Infect Control Hosp Epidemiol* 1991;76:77-78.
295. Serrate G, Vaqueiro M, Grimau I, et al. *Staphylococcus aureus* resistente a la metilina (SARM) en un centro de larga estancia. Comunicación 513 al V congreso de la SEIM, celebrado en 1992.
296. Herwaldt LA. Control of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in de hospital setting. *Am J Med* 1999;106(5A):11S-18S.
297. Haley RW. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: Do we just

## Referencias

---

- have to live with it?. *Ann Intern Med* 1991;114:162-164.
298. Chaix C, Durand-Zaleski I, Alberti C, Brun-Buisson C. Control of endemic methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. A cost-benefit analysis in an Intensive Care Unit. *JAMA* 1999;282:1745-1751.
299. Cohen SH, Morita MM, Bradford M. A seven-year experience with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Am J Med* 1991;91(suppl 3B):233S-237S.
300. Ayliffe GA, Brumfitt, W, Casewell MW, Cooke EM, Cookson BD, et al. Guidelines for the control of epidemic methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *J Hosp Infect* 1986;7:193-201.
301. Ayliffe GA, Brumfitt, W, Casewell MW, Cooke EM, Cookson BD, et al. Revised guidelines for the control of epidemic methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *J Hosp Infect* 1990;16:351-377.
302. Evans J. Making real sense of MRSA. *Lancet* 1996;358:836-837.
303. Boyce JM. Should we vigorously try to contain and control methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*?. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1991;12:46-54.
304. Walsh TJ, Vlahov D; Hansen SL, et al. Prospective microbiologic surveillance in control of nosocomial methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Infect Control* 1987;8:7-14.
305. Suh K, Toye B, Jessamine P, Chan F, Ramotar K. Epidemiology of

## Referencias

---

- methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in three Canadian tertiary-care centers. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1998;19:395-400.
306. Papia G, Louie M, Tralla A, Johnson C, Collins V, Simor AE. Screening high-risk patients for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* on admission to the hospital: is it cost effective?. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1999;20(7):473-477.
307. Pittet D, Safran E, Harbarth SH, Borst F, Copin P, Rohner P, Scherrer JR, Auckenthaler R. Automatic alerts for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* surveillance and control: role of a hospital information system. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1996;17(8):496-502.
308. Bacon AE; Jorgensen KA, Wilson KH, Kauffman CA. Emergence of nosocomial methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and therapy of colonised personal during a hospital-wide outbreak. *Infect Control* 1987;8:145-150.
309. Boyce JM, Jackson MM, Pugliese G, et al. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA): a briefing for acute care hospitals and nursing facilities. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1994;15:105-113.
310. Boyce JM, Opal SM, Potter-Bynoe G, et al. Spread of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in a hospital after exposure to a health care worker with chronic sinusitis. *Clin Infect Dis* 1993;17:496-504.
311. Verhoef J, Beaujean D, Block H, Baars A, Meyler A, van der Werken C,

## Referencias

---

- Weersink A. A Dutch approach to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1999;18:461-466.
312. Jernigan JA; Titus MG, Groschel DH, et al. Effectiveness of contact isolation during a hospital outbreak of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. Am J Epidemiol. 1996;143:496-504.
313. Ribner BS, Landry MN, Gholson GL. Strict versus modified isolation for prevention of nosocomial transmission of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. Infect Control 1986;7:317-320.
314. Boyce JM. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. Detection, epidemiology and control measures. Infect Dis Clin N Am 1989; 3:901-913.
315. Garner JS and the Hospital Infection Control Practices Advisory Committee. Guideline for isolation precautions in hospitals. Infect Control Hosp Epidemiol 1996;17:53-80.
316. Bennet ME, Thrun JR, Klicker R, Williams CO, Weiler M. Recommendations from a Minnesota task force for the management of persons with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. Am J Infect Control 1992;20:42-48.
317. Fazal BA, EE Telzak, S Blum, GS Turett, FE Petersen-Fitzpatrick and V Lorian. Trends in the prevalence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* associated with discontinuation of an isolation policy. Infect Control

## Referencias

---

- Hosp Epidemiol 1996;17:372-374.
318. Pittet D, Dharan S, Touverneau S, Sauvan V, Perneger TV. Bacterial contamination of the hands of hospital staff during routine patient care. Arch Intern Med 1999;159:821-826.
319. Nettleman MD, Trilla A, Fredrikson M, Pfaller MA. Assigning responsibility: using feedback to achieve sustained control of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. Am J Med 1991;91:228S-232S.
320. Yu VL, Goetz A, Wagener M, et al. *Staphylococcus aureus* nasal carrier infection in patients on hemodialysis: efficacy of antibiotic prophylaxis. N Eng J Med 1986;315:91-96.
321. Cohen ML. Epidemiology of drug resistance: implications for the post-antimicrobial use. Science 1992;257:1050-1055.
322. Crowcroft NS, Ronveaux O, monnet DL, mertens R. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and antimicrobial use in Belgian hospitals. Infect Control Hosp Epidemiol 1999;20:31-36.
323. Fukatsu K, Saito H, Matsuda T, Ikeda S, Furukawa s, Muto T. Influences of type and duration of antimicrobial prophylaxis on an outbreak of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and on the incidence of wound infection. Arch Surg 1997;132(12)1320-1325.

## Referencias

---

324. Centers for Disease Control. Revision of CDC case surveillance system for acquired immunodeficiency syndrome. MMWR 1992;41:1-7.
325. National Committee for Clinical Laboratory Standards: Methods for dilution antimicrobial susceptibility test for bacteria that grow aerobically. Approved standard M7-A2. NCCLS. Villanova;PA, 1990.
326. Goering RV and Duensing TD. Rapid field inversion gel electrophoresis in combination with an rRNA gene probe in the epidemiological evaluation of staphylococci. J Clin Microbiol 1990;8:426-429.
327. Sopena N, Carrasco I, Giménez M, Gonzalez E, Pedro-Botet ML, Arnal J, Sabrià M. Evolución de la sensibilidad a mupirocina de *Staphylococcus aureus* meticilin-resistente. Comunicación al V Congreso de la SEIMC. Barcelona 1992.
328. Sabrià M, Morthland V, Pedro-Botet ML, Sopena N, Giménez-Perez M, Branchini M, Phaller M. Molecular epidemiology for local outbreaks of methicillin resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA). The need for several methods. Eur J Epidemiol 1994;10:325-330.
329. Giret P, Roblot F, Castel O, Pradere C, Thomas P, Lussier M, Becq-Guraudon B, Poupet P. Are Rehabilitation Units high- or low-risk areas for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) colonization. Abstract 1706. 39<sup>th</sup> ICAAC, September 1999, San Francisco, California, USA.

## Referencias

---

330. Sopena N, Sabrià M, Pedro-Botet ML, Giménez M, Esteve M, Caraballo M, Mesalles E. Impacto de las medidas de control sobre la evolución de un brote epidémico por *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina. Med Clin (Barc) 1997;108:401-404.