

UNIVERSIDAD DE SEVILLA

Facultad de Medicina



Estudio de la colonización e infección por
Staphylococcus aureus resistente a meticilina:
epidemiología, características clínicas y medidas
de control

TESIS DOCTORAL

Antonio Blas Millán Rodríguez

Sevilla, 2007

Programa de doctorado: Avances en Medicina

Departamento de Medicina

Facultad de Medicina



UNIVERSIDAD DE SEVILLA

**Estudio de la colonización e infección por
Staphylococcus aureus resistente a
meticilina: epidemiología, características
clínicas y medidas de control**

TESIS DOCTORAL

Autor: Antonio Blas Millán Rodríguez

Directores:

Dr. Jesús Rodríguez Baño

Profesor Asociado. Departamento de Medicina

Dr. Álvaro Pascual Hernández

Catedrático. Departamento de Microbiología

Tribunal nombrado por el Magnífico y Excelentísimo Sr. Rector de la Universidad de Sevilla, el día _____ de 2007.

Presidente

:

Vocales:

Secretario:

Suplente:

Realizado el acto de defensa y lectura de la Tesis el día _____

En Sevilla, acuerda otorgarle la calificación de _____

El Presidente

Los Vocales

El Secretario

AGRADECIMIENTOS

Como de bien nacido es ser agradecido.....

Gracias a mis maestros Alfonso Cruz, Javier Venero, mi hermana y por supuesto a quien revisó mi primera historia clínica, José Mellado.

Gracias a todo el Servicio de Microbiología, a Álvaro Pascual, Marina De Cueto, Encarna Ramírez.

Gracias a Conce y Carmen Velasco, por su inestimable trabajo en el laboratorio.

Gracias a la Sección de Enfermedades Infecciosas, a Ángel Domínguez, María José Ríos, Juan Gálvez, Jesús Rodríguez Baño, Miguel Ángel Muniaín y a mis compis de beca Lole Navarro y Lola Morales.

Gracias a Lola García, por su extraordinaria labor al pie del cañón.

Gracias a la Red de Investigación en Patología Infecciosa –REIPI-, Instituto Carlos III, y a los Grupos de Estudio de Infección Hospitalaria –GEIH- y de Mecanismos de Acción y Resistencia a Antimicrobianos –GEMARA- de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica.

Gracias a Jesús, otra vez.

A Isa, a mis padres y mi hermana

ÍNDICE DE CONTENIDOS

ÍNDICE DE CONTENIDOS	11
ABREVIATURAS	17
FIGURAS, TABLAS Y ANEXOS	25
INTRODUCCIÓN	31
1. STAPHYLOCOCCUS AUREUS	33
1.1 MICROBIOLOGÍA	33
1.1.1 CLASIFICACIÓN	33
1.1.2 MORFOLOGÍA DE STAPHYLOCOCCUS AUREUS	34
1.2 EPIDEMIOLOGÍA DE LAS INFECCIONES PRODUCIDAS POR S. AUREUS	35
1.3 PATOGENIA DE LAS INFECCIONES PRODUCIDAS POR S. AUREUS	37
1.3.1 COMPONENTES DE LA PARED CELULAR	38
1.3.2 ENZIMAS	39
1.3.3 TOXINAS	39
1.4 MANIFESTACIONES CLÍNICAS DE LAS INFECCIONES PRODUCIDAS POR S. AUREUS	39
1.4.1 INFECCIONES DE LA PIEL Y LOS TEJIDOS BLANDOS. ⁴	40
1.4.2 INFECCIONES OSTEOARTICULARES	41
1.4.3 INFECCIÓN DEL TRACTO URINARIO	43
1.4.4 PERICARDITIS	43
1.4.5 INFECCIONES RESPIRATORIAS	43
1.4.6 INFECCIONES DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL	44
1.4.7 BACTERIEMIA, ENDOCARDITIS E INFECCIONES INTRAVASCULARES	45
1.4.8 SÍNDROMES CAUSADOS POR TOXINAS ESTAFILOCÓCICAS	47
1.5 DIAGNÓSTICO MICROBIOLÓGICO	48
1.6 RESISTENCIA DE S. AUREUS A LOS ANTIMICROBIANOS	49
1.6.1 RESISTENCIA A LOS BETALACTÁMICOS	49
1.6.2 RESISTENCIA A METICILINA	50
1.6.3 RESISTENCIA A MACRÓLIDOS, LINCOSAMINAS Y ESTREPTOGRAMINAS	52
1.6.4 RESISTENCIA A AMINOGLUCÓSIDOS	53
1.6.5 RESISTENCIA A QUINOLONAS	53
1.6.6 DISMINUCIÓN DE SENSIBILIDAD Y RESISTENCIA A GLICOPÉPTIDOS	54
1.7 TRATAMIENTO DE LAS INFECCIONES PRODUCIDAS POR STAPHYLOCOCCUS AUREUS	56

2. <i>STAPHYLOCOCCUS AUREUS</i> RESISTENTE A METICILINA (SARM)	58
2.1 IMPORTANCIA CLÍNICA Y EPIDEMIOLOGÍA	58
2.2 EPIDEMIOLOGÍA DEL SARM	59
2.2.1 RESERVORIOS	60
2.2.2 TRANSMISIÓN.....	61
2.2.3 IMPORTANCIA AMBIENTAL.....	62
2.2.4 FACTORES DE RIESGO PARA LA INFECCIÓN/COLONIZACIÓN POR SARM	62
2.2.5 EVOLUCIÓN HISTÓRICA.	63
2.3 SARM COMUNITARIO	67
2.4 CLÍNICA DE LAS INFECCIONES CAUSADAS POR <i>STAPHYLOCOCCUS AUREUS</i> RESISTENTE A METICILINA	71
2.4.1 INFECCIONES DE LA PIEL Y TEJIDOS BLANDOS.....	72
2.4.2 BACTERIEMIA Y ENDOCARDITIS.....	75
2.4.3 NEUMONÍA	77
2.4.4 INFECCIONES OSTEOARTICULARES	78
2.4.5 MENINGITIS Y VENTRICULITIS	80
2.4.6 PERITONITIS ASOCIADA A LA DIÁLISIS PERITONEAL CRÓNICA.....	81
2.5 PRONÓSTICO DE LAS INFECCIONES CAUSADAS POR <i>STAPHYLOCOCCUS AUREUS</i> RESISTENTE A METICILINA	82
2.6 TRATAMIENTO DE LAS INFECCIONES CAUSADAS POR <i>STAPHYLOCOCCUS AUREUS</i> RESISTENTE A METICILINA	86
2.6.1 GLICOPÉPTIDOS.....	86
2.6.2 OTROS ANTIMICROBIANOS.....	87
2.6.3 NUEVOS ANTIMICROBIANOS	88
2.7 PREVENCIÓN DE LAS INFECCIONES POR SARM.....	93
2.7.1 MEDIDAS DE CONTROL DE LA INFECCIÓN/COLONIZACIÓN POR SARM	93
2.7.2 PREVENCIÓN DE LA INFECCIÓN EN PACIENTES COLONIZADOS	99
JUSTIFICACIÓN DE LA TESIS.....	103
1. SITUACIÓN CLÍNICA Y EPIDEMIOLOGÍA DEL SARM EN ESPAÑA, Y MEDIDAS DE CONTROL.....	105
2. ESTUDIO DE LA EPIDEMIOLOGÍA Y CLÍNICA DE LAS INFECCIONES POR SARM EN UN HOSPITAL GENERAL, Y CONTROL DE LA INFECCIÓN/COLONIZACIÓN POR SARM.	105
OBJETIVOS DE LA TESIS	107
MATERIAL Y MÉTODOS	111

1. ESTUDIOS CLÍNICO EPIDEMIOLÓGICOS.....	113
A. ENCUESTA SOBRE INCIDENCIA Y MEDIDAS DE CONTROL DE <i>STAPHYLOCOCCUS</i> <i>AUREUS</i> RESISTENTE A METICILINA EN HOSPITALES ESPAÑOLES.....	114
B. ESTUDIO MULTICÉNTRICO DE COHORTES PARA ESTUDIO DE LAS CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y EPIDEMIOLOGICAS DE LA INFECCIÓN/COLONIZACIÓN POR <i>STAPHYLOCOCCUS</i> <i>AUREUS</i> RESISTENTE A METICILINA EN HOSPITALES ESPAÑOLES.....	117
DEFINICIONES.....	118
C. ESTUDIO DE LAS CARACTERÍSTICAS MICROBIOLÓGICAS Y CLÍNICO-EPIDEMIOLÓGICAS DE LAS INFECCIONES/COLONIZACIONES POR SARM EN EL HOSPITAL UNIVERSITARIO VIRGEN MACARENA.....	121
CONTEXTO.....	121
DISEÑO.....	121
D. ESTUDIO DEL IMPACTO DE UN PROGRAMA DE CONTROL EN LA INCIDENCIA DE SARM EN UN HOSPITAL DE TERCER NIVEL.....	123
LOCALIZACIÓN.....	123
DISEÑO.....	123
SITUACIÓN PRE-INTERVENCIÓN.....	124
INTERVENCIÓN.....	125
2. ESTUDIOS MICROBIOLÓGICOS.....	127
3. ANÁLISIS ESTADÍSTICOS.....	133
4. ANEXOS.....	134
RESULTADOS.....	153
A. ENCUESTA SOBRE INCIDENCIA Y MEDIDAS DE CONTROL DE <i>STAPHYLOCOCCUS</i> <i>AUREUS</i> RESISTENTE A METICILINA EN HOSPITALES ESPAÑOLES.....	155
MÉTODOS MICROBIOLÓGICOS.....	156
DATOS DE INCIDENCIA Y PERCEPCIÓN DE LA SITUACIÓN EPIDEMIOLÓGICA.....	157
MEDIDAS DE CONTROL DE SARM EN LOS HOSPITALES PARTICIPANTES.....	160
B. ESTUDIO MULTICÉNTRICO DE COHORTES PARA ESTUDIO DE LAS CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y EPIDEMIOLOGICAS DE LA INFECCIÓN/COLONIZACIÓN POR <i>STAPHYLOCOCCUS</i> <i>AUREUS</i> RESISTENTE A METICILINA EN HOSPITALES ESPAÑOLES.....	165
HOSPITALES PARTICIPANTES.....	165
INCIDENCIA Y ADQUISICIÓN DE SARM.....	166
EPIDEMIOLOGÍA CLÍNICA Y FACTORES PREDISPONETES.....	170
CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS.....	172

PRONÓSTICO.....	175
ANÁLISIS DEL TRATAMIENTO EMPÍRICO EN PACIENTES CON INFECCIONES INVASORAS O CON REPERCUSIÓN SISTÉMICA POR SARM.....	179
C. ESTUDIO DE LAS CARACTERÍSTICAS MICROBIOLÓGICAS Y CLÍNICO-EPIDEMIOLÓGICAS DE LAS INFECCIONES/COLONIZACIONES POR SARM EN EL HOSPITAL UNIVERSITARIO VIRGEN MACARENA.....	182
EPIDEMIOLOGÍA CLÍNICA Y FACTORES PREDISONENTES.....	182
CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS.....	187
PRONÓSTICO.....	188
ANÁLISIS CLÍNICO Y MICROBIOLÓGICO DE LAS BACTERIEMIAS POR SARM.....	188
ESTUDIO CLONAL Y DE SENSIBILIDAD DE CEPAS DE SARM OBTENIDAS EN HEMOCULTIVOS DE PACIENTES.....	191
D. ESTUDIO DEL IMPACTO DE UN PROGRAMA DE CONTROL EN LA INCIDENCIA DE SARM EN UN HOPITAL DE TERCER NIVEL.....	195
ANÁLISIS DE SERIE INTERRUMPIDA EN EL TIEMPO.....	195
ESTUDIOS DE RELACIÓN CLONAL.....	202
DISCUSIÓN.....	205
A. ENCUESTA SOBRE INCIDENCIA Y MEDIDAS DE CONTROL DE <i>STAPHYLOCOCCUS</i> <i>AUREUS</i> RESISTENTE A METICILINA EN HOSPITALES ESPAÑOLES.....	207
B. ESTUDIO MULTICÉNTRICO DE COHORTES PARA ESTUDIO DE LAS CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y EPIDEMIOLOGICAS DE LA INFECCIÓN/COLONIZACIÓN POR <i>STAPHYLOCOCCUS</i> <i>AUREUS</i> RESISTENTE A METICILINA EN HOSPITALES ESPAÑOLES.....	213
C. ESTUDIO DE LAS CARACTERÍSTICAS MICROBIOLÓGICAS Y CLÍNICO-EPIDEMIOLÓGICAS DE LAS INFECCIONES/COLONIZACIONES POR SARM EN EL HOSPITAL UNIVERSITARIO VIRGEN MACARENA.....	221
D. ESTUDIO DEL IMPACTO DE UN PROGRAMA DE CONTROL EN LA INCIDENCIA DE SARM EN UN HOSPITAL DE TERCER NIVEL.....	225
CONCLUSIONES.....	231
PUBLICACIONES Y COMUNICACIONES A CONGRESOS RELACIONADAS CON LA TESIS.....	237
BIBLIOGRAFÍA.....	243

ABREVIATURAS

Acr:	Aclaramiento de creatinina
agr:	Gen accesorio regulador
ADN:	Ácido desoxirribonucleico
APACHE	Acute Physiology and Chronic Health Evaluation
ARN:	Ácido ribonucleico
BSA:	Bovine seric albumin (Albúmina bovina sérica)
CDC:	<i>Centers for disease control and prevention</i>
CLSI:	<i>Clinical and Laboratory Standard Institute (antes NCCLS: National Committee for Clinical Laboratory Standards)</i>
cm:	Centímetro
CMI:	Concentración mínima inhibitoria
DDD:	Dosis diaria definida
EARSS:	European antimicrobial resistance surveillance system
Ecocardiografía TT:	Ecocardiografía transtorácica
Ecocardiografía TE:	Ecocardiografía transesofágica
ECP:	Electroforesis en campo pulsátil o <i>pulsed-field gel electroforesis</i> (PFGE)
ELISA:	Enzyme-Linked Immuno Sorbent Assay
EMRSA:	<i>Epidemic methicillin resistant Staphyococcus aureus</i>

ABREVIATURAS

EPINE:	Estudio de prevalencia de las infecciones nosocomiales en España
EPOC:	Enfermedad pulmonar obstructiva crónica
ES:	Solución para la incubación con proteinasa-K
GEIH:	Grupos de estudio de infección hospitalaria
GEMARA:	Grupos de estudio de los mecanismos de acción y resistencia a los antimicrobianos
GISA:	Glycopeptide intermediate-resistant <i>S. aureus</i> (<i>Staphylococcus aureus</i> con resistencia intermedia a glicopéptidos)
gr:	Gramo
h:	Hora
IC:	Intervalo de confianza
im:	Intramuscular
ITU:	Infección del tracto urinario
iv:	Intravenoso
Kg:	Kilogramo
L:	Litro
LCR:	Líquido cefalorraquídeo
LPV:	Leucocidina de Panton-Valantine
M:	Molar

mM:	Milimoles
mg:	Miligramo
min:	minuto
ml:	Mililitro
MLST:	<i>Multilocus sequence typing</i> (Tipado mediante secuenciación multilocular)
NNIS:	<i>National Nosocomial Infections Surveillance</i> (Sistema Nacional de Vigilancia de Infecciones Nosocomiales)
OD:	Optical density (Densidad óptica)
OR:	Odds ratio
ORL:	Otorrinolaringología
p:	Significación estadística
PBP:	Penicillin binding protein (proteína de unión a la penicilina)
PCR:	Polymerase chain reaction (reacción en cadena de la polimerasa)
PR:	Patrón de resistencia antibiótica
REIPI:	Red española de investigación en patología infecciosa
rpm:	Revoluciones por minuto
RR:	Riesgo relativo
SARM:	<i>Staphylococcus aureus</i> resistente a meticilina

ABREVIATURAS

SARM-AC:	<i>Staphylococcus aureus</i> resistente a meticilina adquirido en la Comunidad
SARM-CS:	<i>Staphylococcus aureus</i> resistente a meticilina asociado a los cuidados sanitarios
SASM :	<i>Staphylococcus aureus</i> sensible a meticilina
SEIMC :	Sociedad española de enfermedades infecciosas y microbiología clínica
SIDA :	Síndrome de inmunodeficiencia adquirida
SNC :	Sistema nervioso central
Tampón TE:	Tampón Tris-EDTA
Tampón TBE:	Tampón Tris-Borato-EDTA
TL:	Solución básica de lisis
TMP:	Trimetoprim sulfametoxazol
UCI:	Unidad de cuidados intensivos
UV:	Ultravioleta
VISA:	Vancomycin intermediate-resistant <i>S. aureus</i> (<i>Staphylococcus aureus</i> con resistencia intermedia a glicopéptidos)
ufc:	Unidades formadoras de colonias
VIH:	Virus de inmunodeficiencia humana
vo:	Vía oral
VRSA:	<i>Staphylococcus aureus</i> resistente a vancomicina

µg: Microgramo

µl: Microlitro

FIGURAS, TABLAS Y ANEXOS

FIGURAS

FIGURA 1. RESERVORIOS Y TRANSMISIÓN DE *STAPHYLOCOCCUS AUREUS* RESISTENTE A METICILINA61

FIGURA 2. HISTOGRAMA DE INCIDENCIAS DE INFECCIÓN/COLONIZACIÓN POR SARM EN LOS 43
HOSPITALES QUE FACILITARON LOS DATOS..... 159

FIGURA 3. HISTOGRAMA DE LA INCIDENCIA NOSOCOMIAL GLOBAL POR 100 INGRESOS (NÚMERO DE
HOSPITALES/INCIDENCIA NOSOCOMIAL POR INGRESOS) 168

FIGURA 4. HISTOGRAMA DE LA INCIDENCIA NOSOCOMIAL GLOBAL POR 1000 ESTANCIAS (NÚMERO DE
HOSPITALES/INCIDENCIA NOSOCOMIAL POR ESTANCIAS) 169

FIGURA 5. TIPOS DE BACTERIEMIAS POR SARM..... 189

FIGURA 6. DISTRIBUCIÓN CLONAL DE LAS CEPAS DE HEMOCULTIVOS POR ECP..... 192

FIGURA 7. DISTRIBUCIÓN DE LOS PERFILES DE RESISTENCIA DE LAS CEPAS DE HEMOCUTIVOS 193

FIGURA 8. DISTRIBUCIÓN DE LOS DISTINTOS CLONES EN RELACIÓN A LOS PERFILES DE RESISTENCIA
MAYORITARIOS..... 194

FIGURA 9. TASAS MENSUALES DE COLONIZACIÓN O INFECCIÓN POR SARM. LA FLECHA INDICA LA
IMPLANTACIÓN DE LA INTERVENCIÓN..... 196

FIGURA 10. EVOLUCIÓN ANUAL DE LAS TASAS DE INCIDENCIA DE BACTERIEMIA POR *S. AUREUS* SENSIBLE
A METICILINA, *S. AUREUS* RESISTENTE A METICILINA Y COLONIZACIÓN/INFECCIÓN POR
STAPHYLOCOCCUS AUREUS RESISTENTE A METICILINA 198

FIGURA 11. EJEMPLO DE LA EVOLUCIÓN, EN NÚMEROS ABSOLUTOS, DE LOS CASOS DE SARM TRAS LA
DETECCIÓN Y DESCOLONIZACIÓN DE SANITARIOS COLONIZADOS EN ALGUNAS SALAS. 200

FIGURA 12. CONSUMO DE ANTIMICROBIANOS DURANTE EL PERÍODO DE ESTUDIO. LOS DATOS DE
BETALACTÁMICOS SE ENCUENTRAN EN DIFERENTE ESCALA. 201



TABLAS

TABLA 1. ANTIMICROBIANOS SISTÉMICOS EN INFECCIONES POR SARM.....	91
TABLA 2. ANTIMICROBIANOS SISTÉMICOS EN INFECCIONES POR SARM (CONTINUACIÓN).....	92
TABLA 3. MEDIDAS DE APLICACIÓN GENERAL PARA EL CONTROL DE LOS MICROORGANISMOS MULTIRRESISTENTES	94
TABLA 4. RESUMEN DE RECOMENDACIONES ADICIONALES PARA EL CONTROL DE <i>STAPHYLOCOCCUS AUREUS</i> RESISTENTE A METICILINA	95
TABLA 5. RECOMENDACIONES PARA EVITAR LA APARICIÓN DE RESISTENCIA A MUPIROCINA EN <i>STAPHYLOCOCCUS AUREUS</i>	101
TABLA 6. CARACTERÍSTICAS DE LOS 61 CENTROS PARTICIPANTES EN LA ENCUESTA SOBRE MEDIDAS DE CONTROL DE SARM.....	156
TABLA 7. INCIDENCIA ACUMULADA Y DENSIDAD DE INCIDENCIA DE INFECCIÓN/COLONIZACIÓN POR SARM Y DE CULTIVOS CON SARM DURANTE EL AÑO 2002 REFERIDA POR LOS HOSPITALES.....	158
TABLA 8. INCIDENCIA DE INFECCIÓN/COLONIZACIÓN POR SARM EN FUNCIÓN DEL TAMAÑO DE LOS CENTROS ENTRE LOS 43 QUE FACILITARON LOS DATOS DE PACIENTES	158
TABLA 9. MEDIDAS DE CONTROL DE SARM UTILIZADAS EN LOS CENTROS PARTICIPANTES	161
TABLA 10. MUESTRAS QUE SE TOMAN PARA LA BÚSQUEDA ACTIVA DE PACIENTES COLONIZADOS POR SARM EN LOS 57 HOSPITALES QUE LLEVAN A CABO ESTA ESTRATEGIA.	162
TABLA 11. CIRCUNSTANCIAS QUE CONDICIONAN LA INDICACIÓN DE MUPIROCINA NASAL COMO TRATAMIENTO DE DESCOLONIZACIÓN DE PACIENTES COLONIZADOS POR SARM EN LOS 54 HOSPITALES QUE LA UTILIZAN.....	163
TABLA 12. CARACTERÍSTICAS GENERALES DE LOS CENTROS PARTICIPANTES EN LA COHORTE MULTICÉNTRICA.....	166
TABLA 13. INCIDENCIA NOSOCOMIAL GLOBAL EN EL MES DE ESTUDIO	168
TABLA 14. TIPOS DE MUESTRAS DONDE SE AISLÓ <i>S. AUREUS</i> RESISTENTE A METICILINA.	170
TABLA 15. FACTORES INTRÍNSECOS A LOS PACIENTES COLONIZADOS O INFECTADOS POR <i>S. AUREUS</i> RESISTENTE A METICILINA.....	171
TABLA 16. FACTORES EXTRÍNSECOS DE LOS PACIENTES COLONIZADOS O INFECTADOS POR <i>S. AUREUS</i> RESISTENTE A METICILINA.....	172
TABLA 17. TIPOS DE INFECCIÓN POR <i>S. AUREUS</i> RESISTENTE A METICILINA.	173
TABLA 18. DATOS CLÍNICOS DE LOS 370 PACIENTES CON SARM.	174
TABLA 19. TASAS DE MORTALIDAD	175
TABLA 20. MORTALIDAD RELACIONADA SEGÚN LOS TIPOS DE INFECCIÓN	176
TABLA 21. FACTORES ASOCIADOS CON LA MORTALIDAD CRUDA ENTRE LOS PACIENTES CON COLONIZACIÓN O INFECCIÓN POR SARM. ANÁLISIS MULTIVARIANTE.....	177
TABLA 22. FACTORES ASOCIADOS CON LA MORTALIDAD CRUDA ENTRE LOS PACIENTES CON INFECCIÓN POR SARM. ANÁLISIS MULTIVARIANTE.....	178
TABLA 23. FACTORES ASOCIADOS CON LA MORTALIDAD RELACIONADA CON LA INFECCIÓN ENTRE LOS PACIENTES CON INFECCIÓN POR SARM. ANÁLISIS MULTIVARIANTE.....	179
TABLA 24. TIPOS DE INFECCIÓN, TRATAMIENTO ANTIMICROBIANO EMPÍRICO INAPROPIADO Y MORTALIDAD.....	180

TABLA 25. ANÁLISIS UNIVARIANTE Y MULTIVARIANTE DE LOS FACTORES ASOCIADOS CON UN TRATAMIENTO EMPÍRICO INAPROPIADO EN PACIENTES CON INFECCIÓN SERIA	181
TABLA 26. DISTRIBUCIÓN DE LOS PACIENTES POR TIPO DE SERVICIO	183
TABLA 27. DISTRIBUCIÓN DE LOS PACIENTES POR SERVICIOS	183
TABLA 28. DISTRIBUCIÓN DE LOS PACIENTES CON COLONIZACIÓN/INFECCIÓN POR SARM POR PLANTAS Y ALAS DEL HOSPITAL. ..	184
TABLA 29. PRIMERAS MUESTRAS DE DONDE SE AISLÓ SARM EN LOS PACIENTES COLONIZADOS/INFECTADOS	185
TABLA 30. FACTORES EXTRÍNSECOS DE LOS PACIENTES COLONIZADOS/INFECTADOS POR <i>S. AUREUS</i> RESISTENTE A METICILINA.....	186
TABLA 31. ANTIMICROBIANOS UTILIZADOS EN LOS PACIENTES QUE RECIBIERON ANTIOTERAPIA EN EL MES PREVIO A LA TOMA DE LA MUESTRA.	187
TABLA 32. TIPOS DE INFECCIONES POR SARM	188
TABLA 33. DISTRIBUCIÓN POR SERVICIOS DE LAS BACTERIEMIAS POR SARM.....	190
TABLA 34. FACTORES EXTRÍNSECOS DE LOS PACIENTES CON BACTERIEMIA POR SARM.....	191
TABLA 35. EVOLUCIÓN DE SARM DURANTE LOS TRES PERÍODOS.	196
TABLA 36. ANÁLISIS DE REGRESIÓN SEGMENTARIA PARA LAS TASAS DE COLONIZACIÓN/INFECCIÓN POR SARM.	197
TABLA 37. DATOS DE ESTUDIOS DE PREVALENCIA REALIZADOS EN EL HOSPITAL UNIVERSITARIO VIRGEN MACARENA ANUALMENTE, 1997-2003.....	202

ANEXOS

ANEXO 1. ESTUDIO GEIH-GEMARA-REIPI-SARM 2003. ENCUESTA SOBRE MEDIDA DE CONTROL DE S.
AUREUS RESISTENTE A METICILINA. 134

ANEXO 2. ESTUDIO GEIH-GEMARA-REIPI-SARM 2003. PROTOCOLO DE RECOGIDA DE DATOS DE LAS CEPAS
DE *S.AUREUS* RESITENTES A METICILINA 143

ANEXO 3. ESTUDIO GEIH-GEMARA-REIPI-SARM 2003. PROTOCOLO DE DATOS DEL HOSPITAL..... 148

ANEXO 4. COMPOSICIÓN DE LAS SOLUCIONES TAMPÓN..... 151

INTRODUCCIÓN

1. STAPHYLOCOCCUS AUREUS

Los miembros del género *Staphylococcus* se encuentran entre las bacterias no esporuladas más resistentes y pueden sobrevivir en condiciones ambientales no fisiológicas. *Staphylococcus aureus*, el patógeno humano más importante del género, produce infecciones de piel y tejidos blandos, infecciones invasoras y cuadros tóxicos. El resto de especies, conocidas como estafilococos coagulasa- negativa, actúan sobre todo como patógenos oportunistas en pacientes hospitalizados. *S. aureus* sigue comportándose como uno de los patógenos más importantes para los seres humanos, a pesar de la disponibilidad de agentes antimicrobianos potentes, a la mejora de las condiciones de salud pública y a las medidas de control de infecciones hospitalarias¹⁻³.

1.1 MICROBIOLOGÍA

1.1.1 CLASIFICACIÓN

La familia *Micrococcaceae* está formada por los géneros *Staphylococcus* y *Micrococcus*. Dentro del género *Staphylococcus*, se reconocen actualmente 35 especies y 17 subespecies diferentes. Muchas de ellas forman parte de la flora microbiana de la piel en humanos y otras de la flora de otros mamíferos y aves. Las especies que se asocian con mayor frecuencia a enfermedad en el ser humano son *S. aureus*, *S. epidermidis*, *S. haemolyticus*, *S. lugdunensis* y *S. saprophyticus*¹⁻⁴.

1.1.2 MORFOLOGÍA DE *STAPHYLOCOCCUS AUREUS*

S *taphylococcus aureus* es un coco Gram-positivo con un diámetro de 0,5 a 1,7 μm . Estos cocos aparecen en forma individual, en pares, en cadenas cortas o en racimos. De hecho, el término *Staphylococcus* procede del término griego *staphyle* (racimo de uvas), propuesto por un cirujano escocés, Sir Alexander Ogdson, debido a su característica disposición¹⁻³. La formación de racimos se favorece si se cultiva el microorganismo en un medio sólido. Estas propiedades, si bien se presentan más a menudo en cepas de laboratorio, a veces se pierden en los aislamientos clínicos y pueden conducir a diagnósticos erróneos⁴. Desde el punto de vista macroscópico *S. aureus* se caracteriza por un rápido crecimiento sobre agar sangre y otros medios sólidos no selectivos. Las colonias individuales están claramente definidas, son lisas, opacas y convexas, con un diámetro de 1 a 3 mm dentro de las primeras 24 horas de cultivo. En ciertas condiciones, la pigmentación cremoso-amarillenta o dorada clásica, causada por los carotenoides, no se distingue con facilidad. La producción de pigmento puede estimularse mediante una incubación adicional a temperatura ambiente y luz diurna durante 24-48 horas. Las colonias de *S. aureus* son beta-hemolíticas; casi todas las cepas de *S. aureus* producen hemólisis dentro de las 24 a 36 horas en placas de agar sangre. Cuando están encapsulados, las colonias adoptan una apariencia mucosa.

S. aureus resiste a la desecación, pero no a temperaturas superiores a 60°C; es sensible a yoduros, hexaclorofeno y clorhexidina, pero puede ser resistente a mercuriales y amonios cuaternarios¹⁻³.

1.2 EPIDEMIOLOGÍA DE LAS INFECCIONES PRODUCIDAS POR *S. AUREUS*

Dado que las infecciones causadas por *S. aureus* son principalmente endógenas, la colonización del huésped es extraordinariamente importante en la epidemiología de este microorganismo⁵. El vestíbulo anterior de las fosas nasales es su reservorio principal. Las localizaciones extranasales que pueden albergar al microorganismo son la piel, el área perineal y la faringe. Otras localizaciones que pueden servir de reservorio, como el tracto gastrointestinal, la vagina o las axilas, son menos frecuentes^{5, 6, 7}. La prevalencia de la colonización en adultos sanos es del 20-40%. Los estudios longitudinales distinguen, al menos, tres patrones de colonización nasal por *S. aureus* en individuos sanos: portador persistente, portador intermitente o transitorio, y no portador^{8, 9, 10}. Aproximadamente un 20% (rango 12-30%) de los individuos son portadores nasales persistentes de *S. aureus*; el 30% son portadores intermitentes o transitorios (rango 16-70%) y un 50% (rango 16-69%) son no portadores^{5, 8, 9}. Los rangos tan amplios encontrados en los no portadores y portadores transitorios son el resultado de la utilización de diferentes técnicas de cultivo, las distintas poblaciones estudiadas y el uso de diferentes criterios para su interpretación¹⁰. Aunque se ha indicado que son necesarios al menos siete cultivos de muestras nasales para diferenciar entre el estado de no portador o portador intermitente, cuantos más cultivos nasales se realicen, mayor es la oportunidad de identificar a un portador intermitente¹¹.

Los niños tienen mayores tasas de colonización persistente que los adultos. Las tasas varían sustancialmente con la edad, disminuyendo desde el 45% durante las primeras 8 semanas de vida al 21% a los seis meses. Más del 70% de los niños recién nacidos estudiados tienen, al menos, un cultivo nasal positivo para *S.*

INTRODUCCIÓN

*aureus*¹². Durante la adolescencia se produce una transición desde el estado de portador persistente a transitorio o no portador.

La frecuencia de colonización de la población general parece haber ido disminuyendo en las últimas décadas. En estudios realizados en poblaciones adultas sanas se han observado una tasa de colonización de aproximadamente un 27% desde el año 2000^{13, 14, 15}. Esta tasa es menor que la prevalencia obtenida en estudios anteriores (35%) realizados a partir de 1934⁸. Entre las causas que pueden explicar este descenso se incluyen la mejora en la higiene personal y los cambios en las condiciones sociales y económicas¹⁶. Aunque las razones reales se desconocen, se piensa que los determinantes básicos para la colonización persistente y transitoria son diferentes. Los portadores persistentes normalmente se colonizan por una única cepa durante largos períodos de tiempo, mientras que los portadores intermitentes se colonizan por diferentes cepas a lo largo del tiempo^{9, 10, 17}. Además, el nivel de colonización por *S. aureus* es mayor entre los portadores persistentes, lo que conlleva un incremento de la dispersión y un mayor riesgo de infección¹¹.

Los mecanismos que llevan a la colonización nasal por *S. aureus* son multifactoriales. Las características del huésped son las que sustancialmente determinan el estado de portador de *S. aureus*, además de un adecuado tropismo entre el huésped y la bacteria¹⁸. Esta visión viene avalada por el hecho de que las tasas de colonización por *S. aureus* varían en función de la raza, el sexo y la edad, con mayores tasas entre la población blanca¹⁹, en varones^{9,20} y niños¹². La colonización por *S. aureus* es más frecuente en personal sanitario, usuarios de drogas parenterales²¹, pacientes con diabetes mellitus (tanto los dependientes como los no dependientes de insulina)^{22, 23}, pacientes en hemodiálisis o diálisis peritoneal

continua^{24,25}, con enfermedad hepática avanzada²⁶, infección por el VIH²⁷, con enfermedades dermatológicas crónicas²⁸, obesos y pacientes con historia previa de accidentes vasculares cerebrales²⁰.

Existen tres requisitos para llegar a ser portador nasal de *S. aureus*: en primer lugar, *S. aureus* tiene que ponerse en contacto con la mucosa nasal; en segundo lugar, *S. aureus* necesita adherirse a ciertos receptores en el nicho nasal; y tercero, *S. aureus* necesita superar la oposición del sistema inmunitario del huésped⁵.

1.3 PATOGENIA DE LAS INFECCIONES PRODUCIDAS POR *S. AUREUS*

Las mucosas y la piel suponen una defensa de barrera mecánica frente a una invasión local de los tejidos. Si por un traumatismo, enfermedad mucocutánea o por una intervención quirúrgica se rompe esta barrera, el microorganismo puede llegar a los tejidos subyacentes y formarse una lesión característica abscesificada (tejido necrótico, fibrina y gran cantidad de leucocitos polimorfonucleares neutrófilos). Se puede producir una liberación de toxinas en la piel y otros órganos causando exantema cutáneo y síntomas generales. El microorganismo se multiplica, pudiendo desbordar los mecanismos locales de defensa y, en ocasiones, alcanzar el sistema linfático o el torrente sanguíneo, ocasionando una bacteriemia estafilocócica, que puede complicarse con metástasis sépticas y/o con el desarrollo de un síndrome inflamatorio sistémico con *shock* y fallo multiorgánico¹.

La patogenia de las infecciones invasoras incluye, por tanto, la colonización, la invasión epitelial o mucosa, la neutralización de las defensas del huésped, la destrucción tisular y la respuesta inflamatoria local o generalizada. En las intoxicaciones alimentarias, la fase inicial es la ingestión de una cepa toxicogénica,

seguida por la producción de la toxina, su absorción y la aparición de la enfermedad. Los principales factores de virulencia de este microorganismo se basan en los componentes de su pared bacteriana, en la gran cantidad de enzimas y toxinas que produce y su capacidad, en determinadas circunstancias, de supervivencia intracelular²⁹.

1.3.1 COMPONENTES DE LA PARED CELULAR

El componente fundamental de la pared del *S. aureus* es el péptidoglicano, el cual supone el 50% del peso de la pared celular, siendo responsable de la forma y estabilidad del microorganismo³. Además, presenta actividad endotóxica, desencadena la producción de interleucina-1, estimula la quimiotaxis y agregación de los leucocitos, activa el complemento e induce la producción de anticuerpos opsonizantes³⁰. Otros componentes importantes de la pared celular son los ácidos teicoicos (40% del peso de la misma), polímeros de fosfato específicos de especie, que median en la unión de los estafilococos a las superficies mucosas y tienen la capacidad de inducir la producción de anticuerpos³¹. Además, la capa externa de péptidoglicano incorpora, mediante unión covalente, distintas proteínas (proteína fijadora de colágeno³², proteína fijadora de fibronectina, factor de agregación³³, proteína A, específica de *S. aureus*, que activa el complemento y evita la destrucción del microorganismo mediada por anticuerpos³⁴). Muchas cepas de *S. aureus* están recubiertas por una cápsula externa de naturaleza polisacárida, que protege a la bacteria de la fagocitosis por parte de los leucocitos, y aumenta su capacidad de adherencia³⁵.

1.3.2 ENZIMAS

Entre las sustancias con actividad enzimática que sintetiza *S. aureus* destacan las siguientes: catalasa (desdobla el peróxido de hidrógeno en agua y oxígeno³⁶); coagulasa ligada y coagulasa libre (convierten el fibrinógeno en fibrina, por lo que pueden inducir la formación de una capa de fibrina alrededor del microorganismo³⁷); hialuronidasa (hidroliza el ácido hialurónico, que forma parte del tejido conectivo); y penicilinas (inactiva la penicilina mediante la hidrólisis de su anillo beta-lactámico).

1.3.3 TOXINAS

Algunas cepas de *S. aureus* producen proteínas extracelulares adicionales³⁸: toxinas alfa, beta, delta y gamma (capacidad hemolítica)³⁹; leucocidina de Panton-Valantine (induce la degranulación de los leucocitos polimorfonucleares y la liberación de mediadores de la inflamación)³⁹; toxinas exfoliativas (actúan destruyendo los desmosomas del estrato granuloso de la epidermis y pueden producir el síndrome de la piel escaldada)³⁹; enterotoxinas (son eméticas y causan toxiinfección alimentaria)⁴⁰; toxina del síndrome del shock tóxico o TSST-1 (induce la liberación de citocinas por macrófagos y linfocitos T, produce la extravasación de las células endoteliales y pueden tener efecto citotóxico)^{41,42}.

1.4 MANIFESTACIONES CLÍNICAS DE LAS INFECCIONES PRODUCIDAS POR *S. AUREUS*

Las infecciones causadas por *S. aureus* son característicamente supurativas, con tendencia a la formación de abscesos, y aunque

inicialmente sean localizadas, pueden diseminarse mediante invasión del torrente sanguíneo (bacteriemia)⁴³.

1.4.1 INFECCIONES DE LA PIEL Y LOS TEJIDOS BLANDOS ⁴⁴

Clásicamente se clasifican en:

Foliculitis

Es la infección del folículo piloso. Se manifiesta como una pequeña pústula centrada por un pelo. Cuando afecta de forma múltiple a la barba se denomina sicosis.

Forúnculo

Supone la extensión de la infección al tejido perifolicular. Se presenta como tumefacción inflamatoria con un punto central amarillento que evolucionará a la supuración. No suele haber sintomatología general. A veces se complica con una tromboflebitis séptica (como la del seno cavernoso en la forunculosis del labio superior y ala de la nariz).

Ántrax

Es la infección de varios folículos con mayor extensión al tejido celular subcutáneo. Se suelen localizar en la nuca, parte alta de la espalda y nalgas. Se acompaña de fiebre y afectación general.

Hidrosadenitis y mastitis

Impétigo

Infección superficial de la piel. Afecta frecuentemente a niños, en zonas expuestas, con aparición de vesículas blanquecinas sobre una base eritematosa, que producen una costra amarillenta.

Infecciones de localización quirúrgica y úlceras crónicas

S. aureus puede causar infecciones quirúrgicas superficiales y profundas, así como infección de úlceras crónicas, provocando signos inflamatorios alrededor de la herida y exudación purulenta.

Celulitis y fascitis

S. aureus puede invadir los tejidos blandos contiguos a la piel y causar *celulitis* (infección del tejido celular subcutáneo, con o sin afectación linfangítica) así como *fascitis* (infección de la fascia).

Piomiositis⁴⁵

La forma más frecuente es el absceso del psoas, ya sea por contigüidad de una infección vertebral, o de origen hematógeno. Son más frecuentes en áreas de clima tropical, mientras que en áreas templadas se producen generalmente en pacientes con enfermedades subyacentes crónicas.

1.4.2 INFECCIONES OSTEOARTICULARES^{46, 47}

La presentación clínica de la artritis séptica o la osteomielitis es indistinguible de las infecciones causadas por otros microorganismos.

Artritis séptica

S. aureus es una de las principales causas de artritis séptica. Los factores de riesgo son el uso de drogas parenterales, la artritis reumatoide, otras artropatías crónicas, uso de esteroides y traumatismos. Se presenta con fiebre, dolor, impotencia funcional y derrame sinovial. Las articulaciones más frecuentemente afectadas son la rodilla, cadera, codo y hombro. También puede provocar bursitis séptica.

Osteomielitis

El origen de la osteomielitis puede ser por contigüidad o hematógeno.

La *osteomielitis por contigüidad* suele ocurrir como complicación de un traumatismo o bien tras cirugía ortopédica y puede tener un curso lento con desarrollo de fístulas.

La *osteomielitis hematógena* en el adulto se manifiesta con frecuencia en la columna vertebral, cursando con fiebre y dolor intenso lumbar, dorsal o sacro. La osteomielitis vertebral es una complicación de la bacteriemia por *S. aureus*, en la que el microorganismo circulante en sangre se adhiere a huesos y articulaciones previamente dañadas. Los pacientes ancianos pueden desarrollar un absceso paravertebral o epidural tras una bacteriemia estafilocócica como manifestación inicial de osteomielitis vertebral⁴⁸⁻⁵¹.

Infección de prótesis articulares

Las infecciones de las prótesis articulares son más frecuentemente causadas por cepas de estafilococos coagulasa- negativa. Sin embargo, *S. aureus* es igualmente un patógeno muy frecuente en infecciones de prótesis articulares. En

contraste con otros microorganismos de baja virulencia (como por ejemplo los estafilococos coagulasa negativo), *S. aureus* se presenta más frecuentemente como infección aguda ^{48, 49, 50}.

1.4.3 INFECCIÓN DEL TRACTO URINARIO

En general se asocia a manipulaciones de la vía urinaria, siendo poco frecuente la infección urinaria ascendente por *S. aureus*. El aislamiento de *S. aureus* en la orina debe hacer sospechar la posibilidad de la existencia de una siembra renal de origen hematógeno. Los abscesos renales estafilocócicos son infrecuentes en la actualidad.

1.4.4 PERICARDITIS ⁵²

En general es de origen hematógeno, aunque se puede desarrollar tras cirugía o tras traumatismo penetrante. Suele manifestarse como dolor torácico, insuficiencia cardiaca o roce pericárdico en el contexto de una sepsis estafilocócica. Puede haber derrame pericárdico en escasa o moderada cuantía.

1.4.5 INFECCIONES RESPIRATORIAS ⁵³⁻⁵⁷

Neumonía

S. *aureus* puede causar neumonía de origen microaspirativo o hematógeno. Las de origen aspirativo y de adquisición comunitaria suelen seguir a una gripe, como complicación de la misma. Desde el punto de vista radiológico, puede ser indistinguible de otras causas, pero existen algunos patrones característicos: infiltrados parcheados múltiples, neumatoceles o patrones pseudomiliares. No es infrecuente el desarrollo de empiema. Además, en el

contexto de una endocarditis tricuspídea, de una infección de cable de marcapasos o de una tromboflebitis séptica se puede producir una neumonía estafilocócica por diseminación hematógena, con infiltrados múltiples bilaterales y tendencia a la cavitación. Las de adquisición nosocomial suelen ocurrir en relación con la ventilación mecánica. Los factores de riesgo para la neumonía nosocomial por *S. aureus* son el deterioro de nivel de conciencia, el traumatismo craneoencefálico, la insuficiencia renal crónica y la colonización previa. En un estudio multicéntrico de neumonías adquiridas en el hospital fuera de las Unidades de Cuidados Intensivos (UCI) realizado en España entre abril de 1999 y noviembre de 2000, se recogieron 165 casos, de los cuales en 4 se estableció a *S. aureus* como agente causante de manera posible y/o definitiva (7% de los casos con diagnóstico etiológico posible o definitivo)⁵⁷.

Sinusitis y bronquitis aguda

S. aureus puede igualmente causar sinusitis, y bronquitis agudas en pacientes con fibrosis quística.

1.4.6 INFECCIONES DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL ^{58, 59-66}

Abscesos cerebrales

Puede ser causa de abscesos cerebrales de origen hematógeno (sobre todo en endocarditis izquierdas, siendo múltiples y de pequeño tamaño), o bien por contigüidad (a raíz de un traumatismo, sinusitis o cirugía).

Meningitis

También puede provocar meningitis, como complicación de un absceso o de origen hematógeno. Puede ser el responsable del 2,4% de los casos de meningitis bacterianas de la comunidad. Se asocia a estados comórbidos como la edad avanzada, las enfermedades cardiovasculares y las deficiencias inmunológicas, con una elevada mortalidad (43%). El cuadro clínico no difiere del de otras meningitis bacterianas, excepto que se asocia a endocarditis hasta en un 57% de los casos.

Empiema subdural y absceso epidural medular o intracraneal

S. aureus es la causa más frecuente de empiema subdural y de absceso epidural medular o intracraneal (el origen suele ser por contigüidad de una osteomielitis, una sinusitis, un traumatismo o cirugía).

1.4.7 BACTERIEMIA, ENDOCARDITIS E INFECCIONES INTRAVASCULARES

Bacteriemia

En los pacientes hospitalizados, la causa más frecuente de bacteriemia estafilocócica es la infección relacionada con el catéter vascular. La bacteriemia por *S. aureus* de adquisición comunitaria suele tener como origen la piel y más raramente es secundaria a una neumonía. Hasta en un tercio de los casos, el origen de una bacteriemia estafilocócica adquirida en la comunidad es desconocida. Los pacientes suelen tener fiebre y pueden presentar signos de sepsis. En ocasiones pueden presentarse una serie de signos característicos: hemorragias subconjuntivales, petequias, lesiones de Janeway en palmas o plantas y manchas de Roth en el fondo de ojo^{67,68}.

Existen una serie de factores predictores de bacteriemia complicada dentro del manejo terapéutico de los pacientes con bacteriemia por *S. aureus*, que son los siguientes: fiebre o bacteriemia persistente tras 48-96 horas de antibioterapia adecuada, la adquisición comunitaria, y la existencia de lesiones cutáneas sugestivas de infección sistémica aguda ^{69,70}.

Endocarditis

La frecuencia de endocarditis entre los pacientes con bacteriemia por *S. aureus* de adquisición nosocomial es del 5%, y del 21% si la adquisición es comunitaria. Por tanto, ante un paciente con bacteriemia por *S. aureus* hay que cuestionarse la existencia de una endocarditis, siendo los factores predictores de la misma los siguientes: valvulopatía o endocarditis previas, uso de drogas parenterales, adquisición comunitaria, foco desconocido y bacteriemia persistente tras 3 días de tratamiento antimicrobiano adecuado. Para el diagnóstico de una endocarditis, es fundamental la realización de una ecocardiografía (sobre todo transesofágica), por lo que su realización es obligada en caso de existir factores de riesgo para endocarditis o bacteriemia complicada ^{70,71}.

S. aureus es, actualmente, la causa más frecuente de endocarditis aguda infecciosa. Puede afectar tanto a válvulas protésicas como nativas, sobre todo de localización mitral y aórtica. Puede cursar con complicaciones graves como embolismos sépticos, abscesos hematógenos cerebrales o viscerales, destrucción valvular, insuficiencia cardíaca, absceso miocárdico o pericarditis purulenta. Cuando se afecta la válvula tricúspide, suele haber embolismos sépticos pulmonares, y es la forma más frecuente en adictos a drogas por vía parenteral ⁷¹.

Infecciones intravasculares

Otra infección causada por *S. aureus* es la que afecta a los vasos (en general previamente dañados por aterosclerosis o cirugía), produciendo pseudoaneurismas o aneurismas micóticos. Cursa con bacteriemia de alto grado y con un alto riesgo de ruptura.⁷²

1.4.8 SÍNDROMES CAUSADOS POR TOXINAS ESTAFILOCÓCICAS

Gastroenteritis tóxica estafilocócica o toxiiñfección alimentaria

Cursa con un cuadro agudo y generalmente autolimitado de náuseas, vómitos, dolor abdominal y diarrea a las 2-6 horas de ingestión del alimento contaminado⁷³.

Síndrome de la piel escaldada

Se trata de una dermatitis exfoliativa. Consiste en un eritema generalizado con formación de ampollas y descamación de la piel. Suele aparecer como complicación de un pioderma localizado y es más frecuente en niños⁷⁴.

Síndrome del shock tóxico

El cuadro se describió inicialmente en niños y posteriormente en mujeres jóvenes que utilizaban tampones. Se manifiesta con fiebre alta, vómitos, diarrea, mialgias, a veces desorientación. A los pocos días desarrolla hipotensión, hiperemia conjuntival y exantema macular generalizado. Posteriormente se produce descamación de piel, sobre todo en palmas y plantas. Pueden aparecer complicaciones graves como distrés respiratorio, insuficiencia renal o gangrena de dedos. Tiene una mortalidad del 3-6%. Los hemocultivos suelen ser negativos⁷⁵.

1.5 DIAGNÓSTICO MICROBIOLÓGICO

S. *aureus* no requiere métodos especiales para la toma o conservación de las muestras para el diagnóstico, ya que se aísla con facilidad de las muestras clínicas. Es de gran utilidad el examen directo de la muestra (sobre todo en colecciones purulentas o fluidos normalmente estériles) mediante la tinción de Gram, observándose cocos Gram positivos agrupados en racimos. Crece en los medios sólidos habituales con formación de colonias en 18-24 horas. También crecen en los medios líquidos convencionales¹⁻⁴. Una vez aislado, la identificación se realiza mediante pruebas bioquímicas específicas, como la detección de la coagulasa (permitiéndolo diferenciar de los estafilococos coagulasa negativos). Existen en la actualidad técnicas rápidas de identificación de *S. aureus* que detectan en minutos, mediante hemaglutinación o aglutinación en látex, la coagulasa ligada o la proteína A. En casos de bacteriemia, el microorganismo crece en 18-24 horas en los medios habituales de hemocultivo. La mayoría de los sistemas semiautomáticos o automáticos de identificación bacteriana no presentan problemas para su identificación. Mediante técnicas comerciales, tipo ELISA o de aglutinación, puede detectarse la capacidad de *S. aureus* de producir ciertas toxinas. Mediante técnicas de reacción en cadena de polimerasa (*polymerase chain reaction*, PCR) también se pueden detectar los genes que codifican dichas toxinas. De forma experimental, se ha descrito la identificación rápida de *S. aureus* en muestras clínicas (utilizando genes exclusivos de la especie) mediante técnicas de amplificación genética como la PCR¹⁻⁴. Desde un punto de vista epidemiológico, en ocasiones es necesario conocer la relación clonal de las cepas. Para la tipificación del *S. aureus* existen técnicas fenotípicas y genotípicas. Dentro de las primeras, el sistema más desarrollado es la

fagotipia, cuyo uso ha disminuido con la aparición de las técnicas moleculares. Entre la gran variabilidad de las técnicas genotípicas destaca el análisis del ADN cromosómico mediante restricción y separación de los fragmentos en una electroforesis con campo eléctrico pulsante (ECP), que ofrece un alto grado de discriminación. La principal limitación de esta metodología ha sido la dificultad de estandarización de las condiciones entre diferentes centros^{2, 76, 77}. Una técnica para el análisis del ADN por secuenciación es el *multilocus sequence typing, MLST*, (tipado mediante secuenciación multilocular). Es una técnica desarrollada y diseñada para identificar clones y/o líneas clonales, de aplicación en epidemiología global o a largo plazo, puesto que permite la identificación de grupos poblacionales con independencia de pequeñas variaciones que puedan surgir geográfica y/o temporalmente. Sin embargo, en ocasiones ha sido utilizado en epidemiología local o a corto plazo.

1.6 RESISTENCIA DE *S. AUREUS* A LOS ANTIMICROBIANOS.

1.6.1 RESISTENCIA A LOS BETALACTÁMICOS

Poco después de la aparición de la penicilina G, Spink y Ferris notificaron el aislamiento de una cepa de *S. aureus* resistente a la misma, debido a la producción de una betalactamasa (penicilinasas), que inactivaba el antibiótico⁷⁸. Este tipo de resistencia se extendió con rapidez. Actualmente, más del 90% de los aislamientos de *S. aureus* son resistentes a penicilina.

La penicilinasas estafilocócica es una enzima extracelular que inactiva el antibiótico mediante la rotura de su anillo betalactámico. Existen cuatro tipos diferentes de penicilinasas. Estas enzimas son casi siempre inducibles y están

codificadas por plásmidos, en los cuales pueden encontrarse genes de resistencia a otros grupos antibióticos¹⁻⁴.

1.6.2 RESISTENCIA A METICILINA

Entre 1960 y 1964 se desarrollaron compuestos sintéticos resistentes a la acción de la penicilinas: metilina, oxacilina, cloxacilina o nafcilina. Sin embargo, en 1961, Barber describió la existencia de cepas resistentes a metilina⁷⁹.

Los estafilococos poseen habitualmente unas proteínas de unión a la penicilina esenciales (*penicillin binding protein*, PBP), ligadas a la membrana citoplasmática. El gen *mecA* es el responsable de la resistencia a la metilina en los estafilococos. Este gen (de aproximadamente 2 Kb) se encuentra integrado en el ADN cromosómico bacteriano asociado a un número variable de otros determinantes genéticos, entre los que pueden encontrarse secuencias de origen plasmídico, trasposones o secuencias de inserción y, por lo tanto, genes que contribuyen a expresar resistencia a antibióticos no betalactámicos y de esta manera presentar resistencia múltiple. El gen *mecA* codifica una proteína PBP nueva, denominada PBP2a o PBP2', con actividad transpeptidasa y muy baja afinidad por los antibióticos betalactámicos. En presencia de estos antibióticos, todas las PBP propias del *S. aureus* se inactivan, a excepción de la PBP2a, la cual continúa funcionando, permitiendo la síntesis de la pared celular bacteriana. Por tanto, los estafilococos portadores del gen *mecA* y que expresan la proteína PBP2a se consideran resistentes a todos los antibióticos betalactámicos comercializados sin excepción. La expresión fenotípica del gen *mecA* varía entre los estafilococos que la tienen, de

manera que en algunas colonias sólo una minoría de las células expresan resistencia y son llamadas heterorresistentes. En otras cepas, la expresión es homogénea. Por tanto, la resistencia a meticilina puede ser heterogénea u homogénea. Ello es debido a que la expresión del gen *mecA* es regulada y se afecta por una serie de factores, que incluyen el pH, la temperatura, la osmolaridad, secuencias regulatorias y genes cromosómicos no relacionados denominados factores fem o factor esencial para la resistencia a la meticilina (*fem A*, *fem B*, *fem C*, *fem D*)⁸⁰⁻⁸³.

Por tanto, la resistencia a meticilina es un fenómeno complejo, de expresión variable y multifactorial, lo que puede dificultar su detección en el laboratorio. Se considera que una cepa de *S. aureus* es resistente a meticilina cuando su CMI es igual o superior a 16 mg/l o cuando su CMI a oxacilina es igual o superior a 4 mg/l.

Cuando la resistencia a meticilina es heterogénea, es expresada por una pequeña subpoblación bacteriana (10^{-8} - 10^{-4}). El crecimiento de esta subpoblación resistente es más lento que el de la población sensible, lo que impide su detección con los métodos clásicos de antibiograma. La detección de la resistencia heterogénea se basa en la promoción del crecimiento de la subpoblación resistente.

Existen diversos métodos para la detección fenotípica de la resistencia a la meticilina en el laboratorio, basados en la adición al medio de cultivo de un suplemento de cloruro de sodio, la incubación a una temperatura menor de la habitual (menor de 30° C), un pH neutro, la prolongación de la incubación hasta 48 horas y el uso de un alto inóculo bacteriano¹⁻⁴. La determinación en dilución de agar, debe realizarse en un medio de Mueller-Hinton que contenga un 2% de cloruro de sodio con un inóculo de 5×10^5 unidades formadoras de colonias (ufc) por mililitro.

INTRODUCCIÓN

Cuando se utiliza difusión en disco se debe aplicar un disco cargado con 1 µg de oxacilina o 30 µg de cefoxitina a un medio de agar Mueller-Hinton que contenga un 5% de cloruro de sodio e incubado a 37°C o sin cloruro de sodio e incubado a 30°C con un inóculo de 10^6 ufc/ml⁸⁴. Estos métodos han sido adaptados para diversos sistemas automatizados y equipos utilizados en el laboratorio clínico. Debido a la dificultad en la interpretación de todos los métodos mencionados con anterioridad, particularmente en presencia de heterorresistencia, muchos laboratorios utilizan una placa de screening que contiene agar Mueller-Hinton con 6 mg/litro de oxacilina y 4% de cloruro de sodio inoculado con 10^4 ufc por punto e incubado a 37°C por 24 horas. Este método tiene la mejor correlación con el método de referencia, la detección del gen *mecA*. El gen *mecA*, que ha sido clonado y secuenciado, puede detectarse por sondas de ADN o mediante PCR. De esta manera, otras técnicas de detección de la resistencia a meticilina son la detección del gen *mecA* por PCR o la detección de la PBP2a por una técnica de aglutinación con látex. Esta última es una técnica rápida y sencilla, que ha sido desarrollada comercialmente, y cuya sensibilidad y especificidad son comparables a la PCR^{1-4, 84-86}.

1.6.3 RESISTENCIA A MACRÓLIDOS, LINCOSAMINAS Y ESTREPTOGRAMINAS

S. *aureus* puede ser resistente a macrólidos, lincosaminas y estreptograminas mediante: 1) modificación de la diana (ARNr 23S) por la acción de una metilasa codificada por genes *erm*; 2) expulsión activa del antimicrobiano; 3) inactivación del antimicrobiano; y 4) modificación de la diana por mutación del ARNr 23S o de proteínas ribosomales. En *S. aureus* resistente a

meticilina (SARM), el mecanismo de resistencia a macrólidos, lincosaminas y estreptograminas más frecuente es el codificado por los genes *erm* (A), cuyo origen está en trasposones. La presencia de genes *erm*, confiere resistencia a macrólidos de 14, 15 y 16 átomos, lincosamidas y estreptograminas del grupo B. Puede ser de naturaleza inducible o constitutiva, siendo más frecuente la primera⁸⁷.

1.6.4 RESISTENCIA A AMINOGLUCÓSIDOS

Se han descrito básicamente tres mecanismos de resistencia a aminoglucósidos en *S. aureus*¹ : 1) mutaciones en la diana ribosómica; 2) alteración de la permeabilidad; y 3) modificación enzimática del antimicrobiano por acetilación, fosforilación o nucleotidilación de grupos amino e hidroxilo. Este último es el mecanismo más importante en *S. aureus*. Se han identificado 4 nucleotidiltransferasas, 3 fosfotransferasas y 1 acetiltransferasa, que modifican los diferentes aminoglucósidos. Un mismo aminoglucósido puede ser inactivado por diferentes enzimas y una enzima puede inactivar diferentes aminoglucósidos. Los genes responsables se pueden encontrar en el cromosoma, en plásmidos o en trasposones. El fenotipo de resistencia más frecuente en *S. aureus* es el debido a la enzima AAC(6')-APH(2'') que confiere resistencia a gentamicina, tobramicina, amikacina, kanamicina y netilmicina.

1.6.5 RESISTENCIA A QUINOLONAS

Los principales mecanismos de resistencia a fluorquinolonas son: 1) mutaciones en los genes *gyrA* y *gyrB* que codifican la producción de la topoisomerasa II; 2) mutaciones en los genes *parC* y *par E* que codifican la expresión de la topoisomerasa IV; y 3) mutaciones en el gen *norA* responsable de

una bomba de expulsión activa. Las primeras mutaciones se producen en los genes que codifica la topoisomerasa IV y posteriormente a la topoisomerasa II, las cuales contribuyen a incrementar el grado de resistencia. La resistencia es cruzada a todas las fluorquinolonas. La expresión del gen *norA* induce, igualmente, un aumento del nivel de resistencia a fluorquinolonas⁸⁸.

1.6.6 DISMINUCIÓN DE SENSIBILIDAD Y RESISTENCIA A GLICOPÉPTIDOS

Según los puntos de corte establecidos por el *Clinical and Laboratory Standards Institute* (CLSI) de enero de 2006 para la vancomicina en *S. aureus*, se consideran sensibles las cepas de *S. aureus* con CMI a vancomicina $\leq 2\mu\text{g/ml}$, con sensibilidad reducida o intermedia las cepas con CMI de $4\text{-}8\mu\text{g/ml}$ y resistentes las cepas con CMI $\geq 16\mu\text{g/ml}$ ⁸⁴.

En 1997 fue comunicado, por primera vez, un caso de fracaso terapéutico a vancomicina en un paciente infectado por una cepa de SARM con CMI a vancomicina de $8\mu\text{g/ml}$, en Japón⁸⁹. Posteriormente han sido comunicados casos similares en distintos países, con un dato común en todos ellos: haber recibido un tratamiento prolongado y no efectivo con vancomicina, en el transcurso del cual se aislaron cepas de SARM con sensibilidad disminuía a glicopéptidos, expresada de forma heterogénea, con un incremento de la CMI a vancomicina de hasta $4\text{-}8\mu\text{g/ml}$. Estas cepas se conocen por las iniciales VISA (vancomycin intermediate-resistant *S. aureus*) o GISA (glycopeptide intermediate-resistant *S. aureus*). En estas cepas no se han detectado los genes de resistencia *vanA*, *vanB* o *vanC* responsables de la resistencia a glicopéptidos de alto nivel observada en los enterococos. Se han descrito dos tipos de expresión de resistencia a glicopéptidos en *S. aureus*: 1)

homogénea (CMI a vancomicina de 8-16 µg/ml) y 2) heterogénea (CMI a vancomicina 1-4 µg/ml). Las cepas con expresión heterorresistente son más frecuentes y se denominan hetero-VISA. Estas cepas son sensibles a vancomicina de acuerdo con los criterios del CLSI, pero contienen subpoblaciones que pueden crecer a concentraciones de 4-8 µg/ml de vancomicina. El motivo por el cual se reduce la sensibilidad a glicopéptidos no es bien conocido, aunque probablemente tenga relación con trastornos en el metabolismo de la pared celular (los análisis bioquímicos han revelado que producen mayores cantidades de precursores de la pared celular, expresan mayores cantidades de proteína de fijación a la penicilina PBP2 y tienen una mayor actividad de transglucosilación). También existe una alteración de la estructura del péptidoglicano que determina un secuestro de las moléculas de glicopéptido y se impide su unión a la diana⁹⁰. Para detectar estas cepas es necesaria la utilización de métodos cuantitativos así como estudios poblacionales para detectar las subpoblaciones de colonias de SARM con esta característica. Basándose en los casos identificados hasta la fecha, los factores de riesgo para el desarrollo de resistencia a glicopéptidos incluyen la edad avanzada, compromiso del flujo arterial a miembros inferiores y la presencia de úlceras crónicas⁹¹.

Se han comunicado recientemente cuatro casos de infección por cepas de SARM con resistencia auténtica a vancomicina (VRSA, vancomycin-resistant *S. aureus*), sin relación epidemiológica entre sí. En tres se especifica que los pacientes estaban coinfectados o colonizados por *Enterococcus* spp. resistentes a vancomicina. Solo uno de los pacientes no había recibido vancomicina previamente. Las cepas de *Staphylococcus aureus* resistente a vancomicina contenían el gen

vanA, posiblemente adquirido desde el enterococo⁹²⁻⁹⁵. La diseminación de este gen en cepas de SARM podría limitar las escasas opciones terapéuticas disponibles⁹⁶.

En España no se han descrito cepas resistentes a vancomicina, pero sí cepas que han mostrado el fenómeno de heterorresistencia a este antimicrobiano o disminución de la sensibilidad^{97,98}.

1.7 TRATAMIENTO DE LAS INFECCIONES PRODUCIDAS POR *STAPHYLOCOCCUS AUREUS*

Las penicilinas resistentes a penicilinasas, como la cloxacilina, se consideran, en general, los antimicrobianos de elección para el tratamiento de las infecciones causadas por *S. aureus*, salvo en los raros casos en que el microorganismo es sensible a la penicilina. Existen datos que sugieren que la eficacia de los glicopéptidos es menor que la de los betalactámicos en el tratamiento de infecciones estafilocócicas por cepas sensibles, por lo que aquellos solo deben usarse en casos de infección por SARM o en pacientes alérgicos a betalactámicos⁹⁹⁻¹⁰³. En los últimos años se está acumulando experiencia en el uso de tratamientos orales en determinados pacientes para determinadas infecciones que hasta hace poco se consideraban subsidiarias de tratamiento exclusivamente intravenoso, como la endocarditis tricuspídea e infecciones óseas (en general, utilizando cotrimoxazol o quinolonás más rifampicina).

En las infecciones de piel sólo está indicado el tratamiento antimicrobiano si hay síntomas sistémicos y en pacientes inmunodeprimidos; pueden usarse, en casos leves, cloxacilina, amoxicilina/clavulánico, cefalosporinas orales de primera generación, macrólidos, clindamicina o quinolonas durante 5 días. En los casos de

bacteriemia e infecciones viscerales se utiliza penicilina (2-3 millones de unidades cada 4 horas), cloxacilina (2 gramos cada 4-6 horas) o vancomicina (1 gramo cada 12 horas) por vía endovenosa, en función de la sensibilidad. En las infecciones graves, y específicamente en la endocarditis, se aconseja asociar un aminoglucósido durante los 5-7 primeros días. La bacteriemia no complicada se trata durante 10-14 días, en los casos de bacteriemia complicada, la duración aconsejable es de 4 semanas. La endocarditis izquierda se trata durante 4-6 semanas. La endocarditis tricuspídea puede tratarse durante 2 semanas, y en casos seleccionados, con ciprofloxacino y rifampicina orales. Los abscesos deben drenarse, y si la infección está asociada con un catéter o dispositivo artificial, en general éste debe retirarse. Las infecciones osteoarticulares pueden tratarse con cloxacilina intravenosa durante 7-14 días seguido de tratamiento oral durante 2 a 6 semanas (en general, se requiere mayor duración en la osteomielitis crónica y asociada a material extraño). Las infecciones del sistema nervioso central requieren de dosis elevadas de cloxacilina (2 gramos cada 4 horas). En la endocarditis protésica, en otras infecciones con abscesos viscerales o dispositivos artificiales y cuando la respuesta no es buena se aconseja asociar rifampicina (que no debe administrarse sola, por el elevado riesgo de desarrollo de resistencia a este antimicrobiano)^{1, 43}.

En los últimos años se han incorporado al arsenal terapéutico frente a infecciones por *S. aureus* nuevos fármacos, como linezolid, daptomicina y tigeciclina.

2. STAPHYLOCOCCUS AUREUS RESISTENTE A METICILINA (SARM)

2.1 IMPORTANCIA CLÍNICA Y EPIDEMIOLÓGICA

La importancia de este microorganismo desde un punto de vista epidemiológico y clínico es extraordinaria¹⁰⁴. Esta afirmación se basa en diversos datos:

- En los hospitales, SARM puede presentarse de forma epidémica y endémica, por lo que debe ser tenido en cuenta como uno de los agentes etiológicos principales de infecciones adquiridas por los pacientes (generalmente predispuestos y sometidos a procedimientos invasores) en los centros sanitarios¹⁰⁵.
- Se trata, con frecuencia, de un microorganismo multirresistente (al asociarse la resistencia a betalactámicos con la resistencia a otros antimicrobianos), lo que determina con frecuencia, el fracaso de tratamientos empíricos y dificulta el manejo de las infecciones que causa¹⁰⁶.
- Para su tratamiento se precisa, frecuentemente, el uso de los glicopéptidos. Esto supone un doble problema, ya que existen pruebas de que estos antimicrobianos son menos eficaces en el control de infecciones estafilocócicas graves, y además, su sobreutilización conlleva el riesgo de aparición de microorganismos resistentes a estos antibióticos (como por ejemplo, enterococos resistentes a glicopéptidos o, más recientemente, la aparición de casos de infección por *Staphylococcus aureus* con sensibilidad disminuida a glicopéptidos, considerados los antibióticos de reserva para las infecciones por

gram positivos)^{92-95,97,98}. La existencia de nuevas alternativas terapéuticas frente a SARM puede mitigar en parte este problema.

2.2 EPIDEMIOLOGÍA DEL SARM

SARM es un patógeno principalmente nosocomial, aunque en los últimos años el problema ha trascendido los límites de los hospitales. Así se han descrito epidemias afectando a residencias de ancianos y otros centros de larga estancia. Además, en los últimos años, se están describiendo cepas distintas de SARM de adquisición puramente comunitaria¹⁰⁷. Las cepas de SARM son introducidas dentro de una institución, en general, por un paciente infectado o colonizado, o por un sanitario colonizado.

La transferencia de un paciente a otro a través de las manos colonizadas del personal de salud o por el ambiente inanimado ha conducido a extensas epidemias tanto en los hospitales¹⁰⁸, como en los centros de pacientes crónicos¹⁰⁹. Los factores de riesgo de adquirir un SARM incluyen, además, la administración de múltiples antibióticos¹¹⁰. La colonización de las fosas nasales anteriores por un SARM implica un mayor riesgo de infección que el de la colonización por cepas sensibles¹¹¹. De esta manera los estudios epidemiológicos y las medidas de control son particularmente importantes en relación con SARM. Como hemos visto, SARM se comporta frecuentemente como un microorganismo epidémico en los hospitales. Esto parece especialmente cierto para algunas cepas específicas de SARM, las cuales tienen una mayor capacidad epidémica. Además, es bien conocido que las infecciones causadas por SARM no sustituyen a las causadas por SASM, sino que pueden añadirse a ellas, incrementando el número total de infecciones nosocomiales producidas por *S. aureus*¹¹².

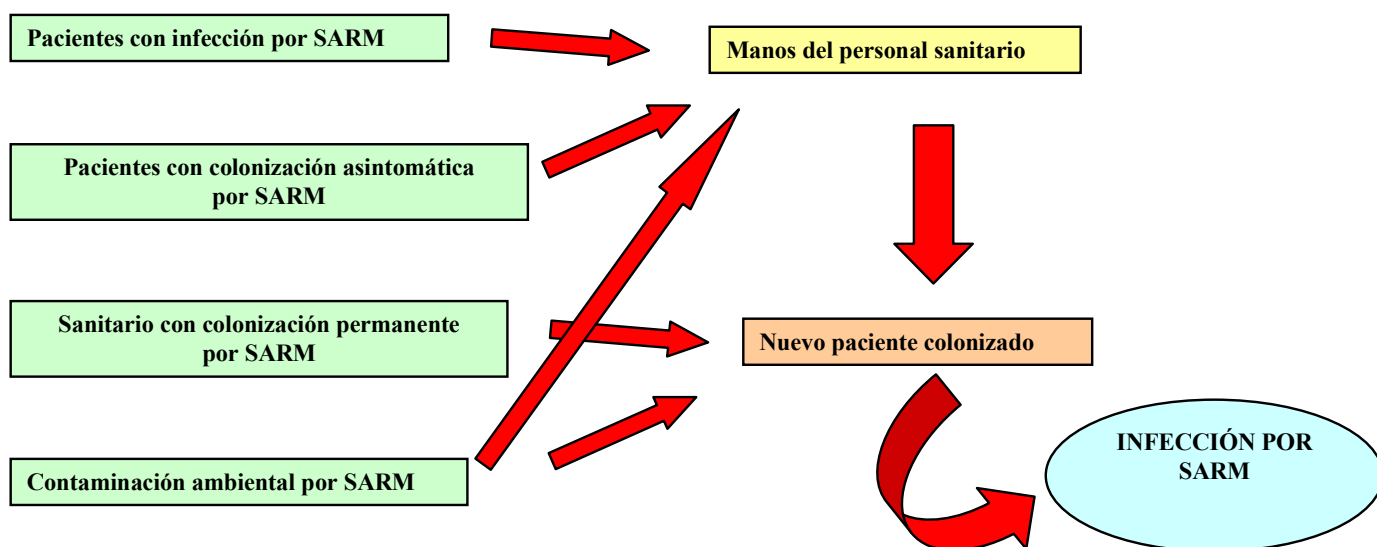
Para entender la epidemiología del SARM es necesario recordar que *S. aureus* es un colonizante habitual de un porcentaje importante de personas sanas. El lugar más habitual de colonización es la parte anterior de las fosas nasales, desde donde puede extenderse a la piel⁵.

2.2.1 RESERVORIOS

El principal reservorio de SARM lo constituyen los pacientes colonizados o infectados por el microorganismo¹¹³ (figura 1). La colonización de los pacientes por SARM puede ser muy prolongada⁸. Esto tiene como consecuencia la posibilidad de la diseminación del microorganismo desde los hospitales de agudos a centros de crónicos y geriátricos. El ingreso de pacientes desde estos centros y los reingresos de pacientes previamente colonizados, así como los procedentes de otros hospitales, tiene gran repercusión desde el punto de vista epidemiológico^{114, 115}. Por cada caso de infección por SARM detectado mediante muestras clínicas, seguramente existen otros dos pacientes que sólo están colonizados¹¹². Estos pacientes sólo son detectables a través de la realización de los llamados cultivos de criba o vigilancia, pero tienen gran importancia epidemiológica, ya que el microorganismo puede transmitirse a través de ellos a otros pacientes de manera inadvertida^{112,116}. Además de los pacientes, en los brotes epidémicos, puede ocurrir que algunos sanitarios que están en contacto con estos pacientes estén a su vez colonizados de forma permanente o intermitente, con lo que se convierten a su vez en reservorio y fuente del microorganismo. Este hecho, aunque frecuentemente pasado por alto, y que ha sido poco estudiado en el control de situaciones de endemia, podría ser relevante en el mantenimiento de la transmisión^{117,118}, en cuyo

caso, la detección de sanitarios colonizados y su descolonización podría jugar un papel importante en el control del SARM¹¹⁷⁻¹¹⁹.

Figura 1. Reservorios y transmisión de *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina



2.2.2 TRANSMISIÓN

La transmisión del microorganismo en los hospitales se produce principalmente desde un paciente a otro a través de las manos del personal sanitario (transmisión cruzada). Algunos pacientes colonizados pueden tener una trascendencia mayor como reservorios del microorganismo por ser potencialmente más transmisores del mismo. Esto ocurre, por ejemplo, con aquellos con colonización en el árbol respiratorio que requieren de terapia respiratoria o con aquellos con úlceras crónicas colonizadas^{120,121}.

INTRODUCCIÓN

Además, si un trabajador sanitario está colonizado de forma permanente por SARM, puede transmitir el microorganismo directamente. La importancia del personal sanitario colonizado como transmisor del SARM depende de varios factores, como el tipo de colonización (permanente, intermitente o transitoria) o la existencia de patología nasal (rinopatía crónica, rinitis alérgica, cuadro catarral)^{122, 123}.

2.2.3 IMPORTANCIA AMBIENTAL

SARM se ha aislado de múltiples objetos y superficies en las habitaciones de los pacientes colonizados, en los que puede persistir por períodos prolongados de tiempo¹²⁴. Existe, por tanto, la posibilidad de que el microorganismo se transmita desde estas superficies a otros pacientes que ingresen posteriormente en la misma habitación o a través de los objetos de uso común (como esfigomanómetros o estetoscopios)^{124,125}. Sin embargo, la importancia de la contaminación ambiental en la epidemiología del SAMR parece ser menor que la transmisión cruzada, aunque puede ser especialmente relevante en determinadas circunstancias (pacientes quemados o pacientes con colonización de heridas o úlceras)¹²⁶.

2.2.4 FACTORES DE RIESGO PARA LA INFECCIÓN/COLONIZACIÓN POR SARM

Los principales factores de riesgo para la adquisición nosocomial de *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina son la duración de la estancia hospitalaria, edad avanzada, enfermedades de base debilitantes (posiblemente como marcadores de mayor necesidad de manipulaciones por parte

del personal sanitario), estancia en unidades de cuidados intensivos, procedimientos invasivos, uso de antimicrobianos de amplio espectro (principalmente quinolonas) y la “presión de colonización”, que es el número de pacientes colonizados por el microorganismo en la misma unidad ^{114-116,127,128}.

2.2.5 EVOLUCIÓN HISTÓRICA.

Desde la aparición en los años 70 de los primeros brotes nosocomiales de SARM en Gran Bretaña y Estados Unidos, el fenómeno se ha extendido por los hospitales de todo el mundo, aunque con variaciones geográficas ¹²⁹. La frecuencia de infecciones nosocomiales por SARM en Europa se incrementó en la década de los 80, sobre todo en países como Francia, España y Grecia, pasando de menos del 1% de las infecciones por *S. aureus* en 1980 a un 30% en 1991 ¹³⁰. Estos brotes se caracterizaron por desarrollarse en hospitales de más de 500 camas, con alta complejidad asistencial, originados en un alto porcentaje de los casos en unidades de cuidados críticos. Sin embargo, en países como Holanda o Dinamarca la situación permanece bajo control, con una prevalencia inferior al 6% de las infecciones por *S. aureus* ¹³⁰. En Estados Unidos la situación tampoco parece controlada, de manera que las infecciones nosocomiales causadas por SARM superan en la actualidad el 40% del total de las infecciones nosocomiales causadas por *S. aureus* ^{131,132}. En un estudio reciente realizado en unidades de cuidados intensivos de hospitales americanos incluidos en el Sistema Nacional de Vigilancia de Infecciones Nosocomiales (NNIS, *National Nosocomial Infections Surveillance*), la proporción de SARM de los aislamientos de *S. aureus* se incrementó del 35,9% en 1992 al 64,4% en 2003 ¹³³. Otro dato epidemiológico significativo es que se observó un cambio en los patrones de resistencia, de manera

INTRODUCCIÓN

que entre las cepas de SARM aisladas se objetivó un descenso en la tasa de resistencia a varios antimicrobianos no betalactámicos en ese período de tiempo¹³³.

Si nos centramos en los datos de nuestro país, los primeros brotes se describieron a finales de los años setenta. Concretamente, el primer brote tuvo lugar en un Hospital de San Sebastián durante los años 1977 y 1979, y afectó sobre todo a la Unidad de Neonatología¹³⁴. Posteriormente tuvo lugar una onda epidémica en los años 1988-1989, que supuso un importante problema nosocomial en grandes hospitales de Madrid, Barcelona y Valencia. Estos brotes presentaban unas características comunes: ocurrieron en hospitales con más de 500 camas, afectaron a un número elevado de pacientes, la mayoría fueron originados en UCIs, estaban causados por un clon predominante, y su caso índice fue un paciente procedente de otro centro^{135, 136}. Más tarde, estos brotes se diseminaron a otras regiones de España.

Desde entonces, la tendencia ha sido igualmente ascendente. Con el fin de determinar la situación de resistencia antimicrobiana de *Staphylococcus* spp. en España y sus cambios a lo largo del tiempo, el Grupo Español para el Estudio de *Staphylococcus* ha realizado cinco estudios de prevalencia puntuales en un amplio grupo de hospitales, desde el año 1986 (con 68 instituciones participantes) a 2002 (143 instituciones participantes), recogiendo las cepas aisladas de *Staphylococcus* en un único día seleccionado por cada año. Durante este período de tiempo, se comprobó un incremento global en la resistencia a la mayoría de antimicrobianos tanto de *S. aureus* como de estafilococos coagulasa negativos. Concretamente, refiriéndonos a *S. aureus*, la resistencia a oxacilina pasó de un 1,5% en 1986 a un 17,9% en 1996 y a un 31,2% en 2002, siendo mayor en hospitales de Cataluña y

Madrid. Otros antimicrobianos que vieron incrementada su resistencia de manera significativa fueron la eritromicina (del 7% al 31,7%), gentamicina (del 5,2% al 16,9%) y ciprofloxacino (del 0,6% al 33,9%). Otra tendencia observada en los últimos años es el aislamiento de estos microorganismos en hospitales más pequeños (un 22% se encontraban en hospitales de menos de 500 camas) y fuera de las Unidades de Cuidados Intensivos (UCI) ^{135,137,138,139,140}.

Un estudio del año 2000, realizado en 31 hospitales españoles, y que incluía pacientes con bacteriemia por *S. aureus*, revela un porcentaje de resistencia a oxacilina del 28%¹⁴¹. Posteriormente, este estudio fue ampliado a 40 hospitales españoles participantes en el Grupo EARSS durante el período 2000-2002 y la tasa de resistencia a oxacilina fue del 24,5%¹⁴².

La tendencia ascendente de SARM en los hospitales españoles, queda igualmente reflejada en el Estudio de Prevalencia de las Infecciones Nosocomiales en España (EPINE). Entre los años 1990 y 1999 se apreció que la prevalencia de infecciones por SARM en los hospitales se había incrementado de manera continua, pasando del 4,7% en 1990 al 40% en 1999¹⁴³. En el último estudio publicado por el Grupo de Trabajo EPINE se analizaron los datos recogidos hasta el año 2003. Durante el periodo de tiempo de 1993 a 2003 se observaron un total de 8312 infecciones de *S. aureus* en pacientes procedentes de 296 hospitales de agudos distribuidos en 17 regiones. Globalmente, el 23,8% de estos microorganismos fueron resistentes a meticilina. La prevalencia de aislamientos por SARM alcanzó el 41% en 2003. En los últimos 3 años, se apreció una variación geográfica, mostrando un gradiente centrípeto, con la prevalencia más baja de SARM en el sur-oeste de España y la más alta en las regiones centrales del país¹⁴⁴.

El Grupo de Estudio Nacional de Vigilancia de Infección Nosocomial en UCI ha realizado un estudio prospectivo, observacional y multicéntrico en el que se incluye pacientes ingresados en las UCI de hospitales españoles durante 1 o 2 meses desde 1997 hasta 2003¹⁴⁵. *S. aureus* se encontró presente en el 19,8% de los pacientes con infecciones adquiridas en las UCI, principalmente en neumonías relacionadas con la ventilación mecánica. En el 30,5% de los pacientes con infecciones por *S. aureus* fueron infecciones por SARM. En cuanto a la evolución temporal de la tasa de pacientes con una o más infecciones por SARM, se observó un aumento significativo que llegó en el año 2003 a afectar al 37,4% del total de pacientes con infecciones por este patógeno, manteniéndose estable en los últimos años. Las variables que se asociaron de forma significativa con la aparición de infección por SARM fueron la edad y la enfermedad de base. Las infecciones por SARM predominaron en la neumonía asociada a ventilación mecánica y en las bacteriemias secundarias a infecciones respiratorias. La mortalidad de los pacientes con infecciones por *S. aureus* fue superior a la de los pacientes con infecciones por otros microorganismos y a la de pacientes sin infecciones. No se identificaron diferencias en la evolución de los pacientes con infecciones por *S. aureus* sensible o resistente a meticilina¹⁴⁵.

Entre 1989 y 1995, la mayoría de los brotes hospitalarios originados por SARM en nuestro país estaban producidos por el llamado clon ibérico, detectado por primera vez en el Hospital Universitario de Bellvitge en Barcelona¹⁴⁶. Un estudio reciente realizado en nuestro país, donde se analizaron, mediante técnicas moleculares 2.144 cepas de SARM aisladas en los estudios de prevalencia realizados en 110 hospitales entre 1996 y 2002, reveló la existencia de 17 patrones

predominantes; en este estudio se puso de manifiesto la sustitución del clon Ibérico E1 (ST247-SARM-I), clon multirresistente inicialmente predominante, por otros dos clones, E7 y E8, los cuales están estrechamente relacionados entre sí¹⁴⁷. El descenso de la prevalencia y casi desaparición de las cepas multirresistentes del clon ibérico junto a la sustitución de éste por otras cepas de SARM pertenecientes a otros clones sensibles a más antibióticos también ha sido puesta de manifiesto en el estudio realizado sobre 424 cepas de SARM aisladas en 64 hospitales españoles en un estudio de prevalencia realizado en junio de 2003¹⁴⁸.

2.3 SARM COMUNITARIO

Otro punto importante, que está suponiendo un cambio en la epidemiología actual de las infecciones por SARM es la existencia de casos de infección por este microorganismo en la comunidad. Inicialmente, los brotes por SARM se encontraban asociados a los hospitales, siendo considerado clásicamente un patógeno nosocomial. Sin embargo, los centros de enfermos crónicos, de cuidados paliativos e instituciones sociosanitarias están cobrando cada vez mayor relevancia como reservorio de SARM^{13, 149, 150}. En estos centros de larga estancia, el SARM no sólo se encuentra presente de forma endémica, sino que también es causante de brotes epidémicos. La prevalencia de SARM en centros de larga estancia oscila entre el 6-13%, elevándose al 23-34% si estos centros se encuentran adscritos a los hospitales¹⁵¹. En nuestro país, un estudio multicéntrico pone de manifiesto como la prevalencia del SARM adquirido en la comunidad pasa del 3,3% de los casos en 1991 al 11,7% en 1996¹⁵², si bien, no está claramente diferenciado el SARM puramente comunitario del SARM que ocurre en pacientes no hospitalizados pero con contacto reciente con la atención sanitaria.

INTRODUCCIÓN

En algunos países se ha asistido en los últimos años a un incremento de casos de SARM que han ocurrido sobre todo en niños sin factores de riesgo y en algunas comunidades autóctonas de Canadá, Estados Unidos y Australia^{153, 154}. Estas cepas presentan unas características genómicas y un patrón de resistencias distintas a las cepas clásicamente nosocomiales, con un espectro clínico diferente, por lo que no parece que el fenómeno se deba a la extensión a la comunidad del problema nosocomial, sino que se trata de un hecho novedoso y que ha hecho que estas cepas hayan sido denominadas como verdaderas “SARM adquiridas en la comunidad” (SARM-AC)^{155,156}. Es importante no confundir estas infecciones con las causadas por las cepas de SARM que, aunque aparentan tener un origen comunitario, en realidad ocurren en pacientes que han estado ingresados recientemente o que tienen algún tipo de contacto con la asistencia sanitaria donde probablemente adquirieron el microorganismo (SARM asociado a los cuidados sanitarios o SARM-CS)¹⁵⁷. El SARM-AC se diferencia del SARM-CS en varios aspectos. En estos se incluyen: la ausencia de los factores de riesgo clásicos para la adquisición de SARM; los pacientes con infecciones por SARM-AC son con frecuencia niños o jóvenes, y en cualquier caso, más jóvenes que aquellos con SARM-CS¹⁵⁵; las cepas de SARM-AC tienen un patrón de sensibilidad con resistencias a menos grupos antimicrobianos; la inclusión de factores de virulencia específicos: son típicamente portadoras de los genes para la producción de la leucocidina de Pantón-Valantine, la cual es una citotoxina que puede causar necrosis tisular y destrucción leucocitaria; suelen tener el *sccmec* tipo IV^{155,158}, causan principalmente infecciones comunitarias de la piel y partes blandas¹⁵⁹⁻¹⁶¹, que en ocasiones son graves, y (aunque más raramente) neumonías necrosantes¹⁶²⁻¹⁶⁴. Las cepas de SARM-AC pueden ser distinguidas por métodos de tipificación

molecular tales como ECP y *MLST*. Unos pocos clones de *S. aureus* son los responsables de la mayoría de las enfermedades causadas recientemente en Estados Unidos por SARM-AC¹⁶⁵.

Se han identificado brotes de SARM-AC así como casos de transmisión persistente en varios grupos poblacionales y situaciones específicas. Así, se han descrito brotes de SARM-AC en nativos de Alaska, causando infecciones de la piel, asociadas al uso previo de antibióticos¹⁶⁶. En una comunidad nativa americana, la proporción de aislamientos de SARM se incrementó sustancialmente de 1989 a 1997. Los factores que favorecieron estas infecciones en la población estudiada fueron un nivel socioeconómico bajo, condiciones de hacinamiento y un acceso limitado a la asistencia sanitaria¹⁶⁷. Entre Julio de 2001 y Junio de 2003, en un estudio realizado en cuatro centros de asistencia sanitaria en Hawai, el 51% de los pacientes infectados con SARM-AC eran habitantes de Islas del Pacífico (que suponen el 24% de la población del estado)¹⁶⁸. También se han descrito brotes de infección por SARM-AC entre deportistas. En estos brotes, tres factores pueden haber contribuido en la transmisión: laceraciones y heridas en la piel, el contacto físico y el compartir la equipación. En 2003 hubo un brote de abscesos por SARM entre los miembros de un equipo profesional de fútbol americano. Todas las infecciones se produjeron sobre zonas de heridas. La infección por SARM se asoció de manera significativa con la posición de juego del deportista y un índice de masa corporal >30. El uso de antibióticos entre los deportistas fue 10 veces mayor que entre las personas de la misma edad y sexo de la comunidad^{165, 169, 170, 171}. Entre personal militar hubo un brote de SARM-AC desde agosto a diciembre de 2002, con un incremento de la incidencia de 2 casos por cada 1000 reclutas a 4,9-11 casos por 1000 reclutas. La mayoría de los pacientes no tenían factores de riesgo establecidos

INTRODUCCIÓN

para infección por SARM. En un estudio prospectivo observacional sobre los soldados, la colonización por SARM se asoció de manera significativa con un mayor riesgo de infecciones de piel y partes blandas. Las cepas eran portadoras del gen de la leucocidina de Pantón-Valentine ^{172,173}. Durante 2003-2004 (en el periodo gripal), 17 pacientes con gripe sufrieron infecciones estafilocócicas graves, 15 de las cuales fueron debidas a SARM. Todos los SARM estudiados pertenecían a un linaje de SARM-AC¹⁷⁴. También han sido descritos brotes de SARM-AC entre reclusos¹⁷⁵, durante el postparto en mujeres ¹⁷⁶, niños (incluidos neonatos) ^{177, 178}, usuarios de drogas por vía parenteral y homosexuales¹⁶¹.

Aunque el origen de estas cepas de SARM-AC es oscuro, su aparición y proliferación son probablemente atribuibles a varios factores. El primer factor es el uso global de antimicrobianos, tanto apropiado como inapropiado, ya que es lo que conduce universalmente a la proliferación de resistencias. Además, estas cepas contienen habitualmente el *sccmec* tipo IV, que es más pequeño que el tradicionalmente encontrado en las cepas hospitalarias, el cual puede ser especialmente eficiente en transferir la resistencia entre diferentes bacterias. En tercer lugar, la presencia de factores de virulencia, que puede facilitar la producción de infecciones por estas cepas¹⁷⁹. La posibilidad de una mayor incidencia de infecciones por SARM no asociadas a la atención sanitaria tiene varias implicaciones para la salud pública, el diagnóstico y su tratamiento¹⁸⁰.

En España no disponemos de información precisa acerca de si los casos de infección por SARM en pacientes no ingresados son realmente comunitarios o están relacionados de alguna forma con la atención sanitaria. De manera reciente, en un estudio retrospectivo de todos los pacientes pediátricos atendidos en el Hospital 12

de Octubre de Madrid desde enero de 2002 a junio de 2005, se ha constatado, por primera vez en España, la presencia de cepas de un clon de *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina de origen comunitario, en una población pediátrica del sur de Madrid¹⁸¹. Son necesarios más estudios para conocer si el SARM comunitario es un fenómeno emergente en España.

2.4 CLÍNICA DE LAS INFECCIONES CAUSADAS POR *STAPHYLOCOCCUS AUREUS* RESISTENTE A METICILINA

En general, SARM puede causar las mismas infecciones que SAMS (ya descritas anteriormente), aunque habitualmente, en el ámbito hospitalario o relacionado y en pacientes con determinados factores de riesgo. Un porcentaje determinado de pacientes colonizados por SARM desarrollará una infección por este microorganismo, con frecuencia en relación con algún procedimiento invasivo o con factores de riesgo específicos^{50,182}. Así, diversos estudios han demostrado que la colonización previa es un factor de riesgo para el desarrollo de infección por SARM¹⁸³. Las localizaciones más frecuentes de colonización por SARM son la nariz, piel, faringe y tracto gastrointestinal. Sin embargo, dado que estas localizaciones no coinciden con las localizaciones de las infecciones más frecuentes, el lugar de la colonización no es un buen predictor de la localización de la infección. La colonización por SARM parece ser un mejor predictor de infección que la colonización por SARM^{128, 184, 185}. En un estudio, por ejemplo, el 20% de los portadores de SARM desarrollaron infección durante su ingreso, en comparación con menos del 5% de los portadores de SARM (tanto si estaban colonizados al ingreso o lo adquirieron posteriormente)¹⁸⁴. El riesgo de bacteriemia también parece ser mayor entre los portadores de SARM con respecto a los

portadores de SARM¹¹³. En los brotes nosocomiales desarrollan infecciones entre el 30% y el 70% de los casos en los que se aísla este microorganismo, dependiendo de las características de los pacientes y de la situación de endemia o epidemia del centro^{127, 186, 187}.

Las infecciones más frecuentes causadas por SARM son las infecciones de piel y tejidos blandos (úlceras de decúbito, celulitis), la bacteriemia primaria (habitualmente debida a la infección de un catéter vascular), la infección de localización quirúrgica y la neumonía (sobre todo en pacientes sometidos a ventilación mecánica)^{188,189}. Otras localizaciones serían las urinarias, intraabdominales (generalmente postquirúrgicas), endocarditis e infecciones osteoarticulares¹⁹⁰. A continuación se desarrollan aquellas más significativas.

2.4.1 INFECCIONES DE LA PIEL Y TEJIDOS BLANDOS

Las infecciones de la piel y tejidos blandos son las infecciones más frecuentes entre las producidas por SARM^{130,191,192}, de manera que en estudios de prevalencia suponen entre el 40 y el 50% de las mismas en hospitales españoles¹³⁹. Hasta hace pocos años, estas infecciones ocurrían de manera prácticamente exclusiva en relación con la atención sanitaria, pero, como hemos señalado, recientemente se están describiendo en pacientes sin relación con dicha atención en determinadas áreas del mundo, en las que supone un problema emergente^{165,166, 169-172}. A los factores de riesgo generales para infección por SARM, hay que añadir algunos específicos para las infecciones de piel y tejidos blandos, como lógicamente son las soluciones de continuidad en la barrera cutáneo-mucosa (heridas o traumatismos, distintas dermatosis)^{165,167,169-172}. SARM es un patógeno

muy importante en las unidades de quemados, representando en algunos estudios el 25% de todos los aislamientos en dichos servicios, siendo el segundo microorganismo en importancia tras *Pseudomonas aeruginosa*¹⁹³.

La infección puede estar limitada a las capas altas de la dermis o bien envolver a estructuras más profundas.

Infecciones superficiales

Al igual que para SARM, el espectro clínico incluye foliculitis, forúnculos, ántrax, eczema atópico, impétigo e hidrosadenitis supurativa. Desde el punto de vista clínico, las infecciones por SARM no difieren de las producidas por SARM.

Infecciones profundas; úlceras varicosas y por decúbito

Se incluyen entre las infecciones profundas: celulitis, linfangitis con linfadenitis, mastitis, fascitis necrosante y piomiositis. Aunque el espectro clínico es el mismo que para las infecciones por SARM, algunos autores encuentran una mayor tendencia a producir celulitis y abscesos en las cepas de SARM de adquisición comunitaria que en las nosocomiales, así como mayor frecuencia en los requerimientos de tratamiento quirúrgico¹⁹¹. Este hecho parece estar en relación con factores de virulencia individual de estas cepas, que podrían estar relacionadas con una mayor frecuencia de producción de infecciones de piel y tejidos blandos, al contrario que otras cepas con especial capacidad para producir cuadros sistémicos¹⁹¹.

Entre el 80 y el 100% de las úlceras varicosas crónicas están colonizadas por bacterias, siendo las más comunes *S. aureus* y *P. aeruginosa*¹⁹⁴. El principal factor de riesgo para el aislamiento de SARM en estas lesiones es la hospitalización previa¹⁹⁵.

Las úlceras por presión pueden ser uno de los principales reservorios de SARM en algunas plantas de hospitalización, presentando la infección por SARM grandes dificultades para su erradicación¹⁹⁶.

Infecciones con exantema cutáneo difuso y síndrome de la piel escaldada estafilocócica¹⁹⁷

Se han descrito casos del síndrome de piel escaldada estafilocócica causados por SARM tanto en adultos como en niños, en uno de ellos relacionado con endocarditis protésica previa por el mismo microorganismo

Infecciones de localización quirúrgica

Dado que *S. aureus* es uno de los principales microorganismos implicados en la infección quirúrgica, SARM es un patógeno muy importante en aquellos servicios quirúrgicos en los que existe transmisión de SARM. Diversos estudios identifican factores de riesgo específico: uso previo de antibióticos, especialmente cefalosporinas de 3ª generación; ingresos hospitalarios previos o institucionalización; múltiples intervenciones; presencia de dispositivos de drenaje; enfermedades malignas; complicaciones postoperatorias; ingreso en UCI; mayor tiempo de estancia preoperatorio; e infección/colonización por SARM en otra localización¹⁹⁸⁻²⁰⁰. Aunque la infección quirúrgica por SARM trae consigo una prolongación de la estancia hospitalaria, existe controversia sobre si causa mayor mortalidad²⁰⁰⁻²⁰⁴.

Especial relevancia, por su gravedad, tienen las infecciones mediastínicas tras cirugía cardíaca. En este tipo de infecciones, el aislamiento de SARM sí se ha asociado más claramente a una mayor mortalidad en relación con las infecciones causadas por otros microorganismos²⁰¹⁻²⁰⁴.

2.4.2 BACTERIEMIA Y ENDOCARDITIS

SARM es una etiología principal de bacteriemia y en menor medida de endocarditis. La distinción entre bacteriemia y endocarditis no es fácil en muchas ocasiones, pero es esencial para el manejo clínico. Ambas infecciones son predominantemente nosocomiales, ocasionan una elevada morbimortalidad y tienen escasas opciones terapéuticas.

Bacteriemia

En nuestro país, según datos del EARSS (European Antimicrobial Resistance Surveillance System), la proporción de bacteriemias por SARM respecto del total de las causadas por *S. aureus* durante los años 2000-2002 fue del 25%¹⁴². En Andalucía, según la misma fuente, la proporción de SARM fue del 20,4%²⁰⁵. En Estados Unidos, SARM supone el 29% de las bacteriemias por *S. aureus*²⁰⁶.

Las bacteriemias por SARM han ocurrido durante décadas casi exclusivamente en pacientes hospitalizados. En los últimos años, los casos adquiridos en la comunidad representan entre el 4% y el 26%^{207,208}. Muchos de estos pacientes han estado ingresados anteriormente en el hospital, proceden de centros sociosanitarios o son portadores de dispositivos intravasculares²⁰⁹. Para estos, se ha propuesto el concepto de bacteriemia asociada a la atención sanitaria en pacientes externos^{210, 211}.

Los siguientes factores son más frecuentes en los pacientes con bacteriemia por SARM que en los pacientes con bacteriemia por SASM: edad mayor de 70 años, adquisición nosocomial, estancia hospitalaria previa prolongada, estancia en UCI, enfermedad subyacente grave, cardiopatía congénita, valvulopatía previa, tratamiento antimicrobiano previo, origen de la bacteriemia en la herida quirúrgica,

INTRODUCCIÓN

tener canalizado un catéter intravascular y ser portador nasal de SARM^{113,188,212,213}. El estado de portador nasal de SARM en pacientes de UCI durante una situación de brote tiene un riesgo relativo de bacteriemia por SARM del 3,9%¹¹³.

Las manifestaciones clínicas son superponibles a las descritas para la bacteriemia por *S. aureus*. La mayoría de los pacientes tiene alguna enfermedad subyacente crónica (93%)²⁰⁷. El catéter intravascular, la neumonía y la infección del lecho quirúrgico representan más del 50% de los orígenes de la bacteriemia por SARM, y en el 39% de los casos es desconocido²¹⁴. Un tercio de los pacientes desarrollan complicaciones, las más comunes son la osteomielitis y la artritis (4-20%), el *shock* séptico (18%) y la endocarditis (1-20%)^{70, 207, 214, 215}. Los factores de riesgo para el desarrollo de complicaciones son la bacteriemia persistente (hemocultivo positivo a las 48-96 horas del inicial)⁶⁹, la presencia de valvulopatía, de dispositivos intravasculares permanentes, de prótesis osteoarticulares y la hemodiálisis²¹⁶. En general, el riesgo de endocarditis es menor ante una bacteriemia por SARM que por SASM (en un estudio se encontró un 20% frente a un 43% respectivamente)²¹⁵.

La morbilidad y el coste de la bacteriemia por SARM, evaluadas como el incremento de la estancia hospitalaria y el coste atribuible, es tres veces superior a la de la bacteriemia por SASM²¹⁷. La mortalidad de los pacientes con bacteriemia por SARM es elevada. En un metaanálisis de 31 estudios realizados entre el año 1980 y el 2000, se encontró una mortalidad del 34%, con un rango del 0% al 83%²¹⁸. La mortalidad depende del origen de la bacteriemia. Las bacteriemias por SARM que se originan en el catéter intravenoso, tracto génito-urinario, nasofaringe y aquellas relacionadas con manipulaciones diagnóstico-terapéuticas, tienen en general bajo

riesgo de mortalidad (<10%). Las de origen endovascular, pulmonar, abdominal y sistema nervioso central tienen una alta mortalidad (>20%)²⁰⁷.

Endocarditis

Dado que la mayoría de las endocarditis por *S. aureus* son causadas por SASM, el conocimiento de las endocarditis por SARM es más limitado. La incidencia de endocarditis por SARM no es bien conocida. No es correcto estimar la frecuencia de endocarditis por SARM a partir de que el 25% de las bacteriemias por *S. aureus* son SARM, porque la bacteriemia por SARM se asocia a endocarditis con menor frecuencia²¹⁵. SARM causa principalmente endocarditis protésicas y nosocomiales, aunque se ha descrito también como causa de endocarditis sobre válvula nativa y adquisición comunitaria en usuarios de drogas por vía parenteral. La mortalidad de los pacientes con endocarditis por SARM varía entre el 10% de la endocarditis derecha y el 40% de la endocarditis protésica, con una tendencia hacia una mayor mortalidad comparada con la endocarditis por SASM²¹⁷.

2.4.3 NEUMONÍA

La neumonía por SARM es habitualmente de adquisición nosocomial, aunque en los últimos años se han descrito en algunos países casos de neumonía comunitaria necrosante por SARM en niños, causada por cepas productoras de la leucocidina de Panton-Valentine¹⁶³. En Estados Unidos, *S. aureus* fue agente causal en 19% de episodios de neumonía nosocomial entre 1990 y 1996²²⁰, siendo a finales de este período más del 40% de los aislamientos meticilín-resistentes¹³¹. En España, SARM es la causa de alrededor del 6% de las neumonías asociadas a ventilación mecánica, siendo la segunda o tercera causa de las

neumonías tardías²²⁰. Por otra parte, SARM es el segundo agente etiológico más relevante en la mortalidad por neumonía nosocomial, siendo su mortalidad superior a la de neumonía nosocomial por SASM¹⁰³.

En cuanto a los factores de riesgo, algunos estudios han demostrado que los pacientes neuroquirúrgicos y los pacientes con traumatismo craneoencefálico en coma tienen un riesgo más elevado de sufrir neumonía por *S. aureus*, aunque no se conoce si son factores de riesgo para neumonía por SARM^{221, 222}. Un estudio identificó además como factores de riesgo el uso de esteroides y la enfermedad pulmonar crónica. Por otra parte, los datos de varios estudios indican que la neumonía por SARM es habitualmente tardía^{103, 188, 220, 223}, y ocurre sobre todo en pacientes que han recibido antibióticos^{103, 188, 224}. La colonización previa por SARM es otro factor de riesgo²²⁵. También debe tenerse en cuenta que la incidencia de neumonía por microorganismos multirresistentes (incluyendo SARM) es muy elevada en pacientes con síndrome de distrés respiratorio²²⁶. La epidemiología local es también un factor importante a considerar²²⁷.

2.4.4 INFECCIONES OSTEOARTICULARES

Artritis séptica

La artritis séptica por SARM se asocia sobre todo con procedimientos quirúrgicos, aunque también puede ser de origen hematógeno. Desde el punto de vista clínico, las artritis sépticas hematógenas tienen un curso agudo, con fiebre, dolor y signos inflamatorios locales, y limitación a la movilidad articular. Las relacionadas con un procedimiento quirúrgico pueden tener un curso subagudo^{228,}

²²⁹.

Osteomielitis

S. aureus es el microorganismo causal más frecuente en cualquier tipo de osteomielitis²³⁰. La frecuencia con que SARM es causa de estas infecciones está en relación directa con la adquisición nosocomial, la cirugía previa y la epidemiología del centro en cuestión. En ocasiones, las osteomielitis pueden ser polimicrobianas, sobre todo cuando se asocian a úlceras crónicas²³¹.

Desde el punto de vista del manejo clínico, las osteomielitis crónicas son el grupo que presentan mayores dificultades. Se definen por la persistencia de la infección durante más de 10 días y por la presencia de pus, sequestró osos, afectación de los tejidos blandos circundantes y, en ocasiones, la aparición de fístulas²³⁰. La infección puede tener su origen en una diseminación hematogena desde un foco a distancia, por contigüidad o por inoculación directa tras traumatismo o herida quirúrgica. En los adultos, la vía hematogena suele ser el origen de las infecciones vertebrales (espondilitis o espondilodiscitis), de la articulación esternoclavicular, sacroilíacas y sínfisis del pubis. En algunos centros, las infecciones por SARM suponen más del 45% de todas las osteomielitis vertebrales por *S. aureus*. La mayoría de las ocasiones tienen su origen en infecciones de catéteres vasculares, tracto urinario o herida quirúrgica tras cirugía cardíaca^{232, 233}.

Infecciones de prótesis articulares

Las infecciones de prótesis causadas por SARM se presentan en general bien como una infección temprana (primer mes tras la intervención o tipo 1), que suelen presentar signos de infección de la herida y fiebre, o bien, de manera tardía (entre el primer mes y el año o tipo 2), en la que el síntoma principal es el dolor y con frecuencia desarrollan fístula. Más raramente se produce de manera tardía, en

relación con una infección bacteriémica a distancia (tipo 3). Para el diagnóstico microbiológico, la aplicación de técnicas de detección rápida del gen *mecA* en muestras de tejido óseo periprotésico y aspirado articular, ha mostrado resultados positivos en un modelo experimental²³⁴, pero se necesitan estudios clínicos que evalúen su relevancia en clínica.

2.4.5 MENINGITIS Y VENTRICULITIS

Meningitis postquirúrgica

La meningitis postquirúrgica se produce con frecuencia tras traumatismo craneoencefálico abierto o tras procedimientos neuroquirúrgicos. *S. aureus* es responsable de hasta un 50% de los casos⁶⁵. SARM es causa, hasta el momento, de meningitis nosocomial exclusivamente, siendo la mortalidad asociada a meningitis postquirúrgica por SARM superior a la de SASM^{66, 235}.

En los últimos años se está produciendo un incremento en la frecuencia de aislamientos de SARM procedentes de muestras de líquido cefalorraquídeo. En un estudio sobre 6029 aislamientos microbiológicos de diferentes procesos infecciosos del sistema nervioso central procedentes de más de 300 hospitales de Estados Unidos entre los años 2000-2002, *S. aureus* supuso el 23,7% de los casos, y el 30% de las cepas aisladas de líquido cefalorraquídeo fueron resistentes a meticilina. En dicho estudio, la frecuencia de cepas resistentes a rifampicina fue del 5% y no se encontró ningún caso resistente a vancomicina²³⁶.

Ventriculitis asociadas a sistemas de derivación de líquido cefalorraquídeo

La mayoría de estas infecciones son producidas por *Staphylococcus*, principalmente coagulasa-negativos (40-45%) seguidos por orden de frecuencia por *S. aureus* (25%). En el estudio antes comentado, el porcentaje de resistencia a meticilina en *S. aureus* aislados de sistemas de derivación de líquido cefalorraquídeo fue del 5%²³⁶. Habitualmente la edad de los pacientes en los que se presentan estas infecciones es inferior a las relacionadas con otros procedimientos. Su frecuencia es superior en la población pediátrica (9,3%) que en los adultos (1,7%), y cuanto más reciente es la inserción del sistema de derivación²³⁷.

2.4.6 PERITONITIS ASOCIADA A LA DIÁLISIS PERITONEAL CRÓNICA

La peritonitis sigue siendo la principal complicación de este tipo de diálisis, y una de las causas que con mayor frecuencia causan su suspensión. El origen más habitual de esta infección es la contaminación del catéter por microorganismos de la piel; no es sorprendente que los portadores nasales de *S. aureus* tengan mayor frecuencia de infección. Así mismo, se ha descrito que los portadores de SARM tienen mayor frecuencia de peritonitis, infecciones del punto de salida del catéter, suspensión de la diálisis peritoneal y pérdida de catéteres^{25, 238, 239}. Otras vías de la infección son la infección del orificio de salida y el túnel subcutáneo del catéter, la vía hematogena, la contaminación del sistema, la vía transmural y la perforación intestinal.

En la etiología, los microorganismos grampositivos son los más frecuentes, causando entre el 60 y el 80% de los episodios. El agente etiológico más frecuente es *S. epidermidis* seguido por *S. aureus*. La frecuencia de peritonitis causadas por SARM es creciente en muchos centros^{240, 241}. La peritonitis debida a *S. aureus* se presenta con más frecuencia que el resto de agentes etiológicos, como una situación

de sepsis, con mayor tasa de recurrencia, de formación de absceso intraabdominal y mayor mortalidad²⁴².

2.5 PRONÓSTICO DE LAS INFECCIONES CAUSADAS POR *STAPHYLOCOCCUS AUREUS* RESISTENTE A METICILINA

Determinadas condiciones médicas y comorbilidades pueden predisponer a los pacientes a sufrir infecciones por cepas resistentes²¹⁸. Estos factores pueden influir de manera independiente sobre el pronóstico adverso e impedir el conocimiento del verdadero impacto de la resistencia sobre los pacientes.

Existen múltiples estudios que han analizado si la mortalidad asociada a la bacteriemia por SARM es mayor que la asociada a la bacteriemia por SASM, habiéndose encontrado resultados a veces contradictorios^{145, 243-247}. Dada la controversia sobre esta cuestión, se han realizado dos meta-análisis, los cuales han mostrado relación entre bacteriemia por SARM y mortalidad con respecto a las bacteriemias por SASM, incluso tras realizar los ajustes por gravedad de enfermedad basal^{218, 248}. La bacteriemia por SARM tiene dos veces más mortalidad atribuible, aunque la mortalidad absoluta o cruda puede variar enormemente del 10% al 50%. Una cifra promedio para la mortalidad atribuible en pacientes con bacteriemia por SARM sería el 20% y para la mortalidad cruda, el 35%. En el meta-análisis más reciente, en el que se evalúan 31 estudios realizados entre 1980 y 2000, la mortalidad asociada a la bacteriemia por SARM fue el doble que la de SASM (OR = 1,93; IC 95%: 1,5-2,4). En este meta-análisis se realizan múltiples subanálisis de estudios, cuyos resultados son similares, incluyendo los estudios que

ajustan la mortalidad por la gravedad basal de los pacientes. El 22% de los estudios demuestran peor pronóstico de la bacteriemia por SARM, el 77% no encuentran diferencias, y en ningún estudio se encuentra mejor pronóstico de la bacteriemia por SARM²¹⁸.

Blot y cols. utilizaron otro diseño para evaluar la mortalidad asociada a bacteriemia por SARM. Estos autores encontraron que la mortalidad de la cohorte de pacientes con bacteriemia por SARM ingresados en UCI fue significativamente mayor que la de una cohorte de pacientes ingresados en dicha UCI apareados por el índice APACHE II, entre otras variables²⁴⁹.

Se ha discutido mucho acerca de si la virulencia de las cepas resistentes a meticilina es distinta de la de las cepas sensibles. Numerosos estudios han demostrado que la virulencia de SARM (si excluimos a las cepas comunitarias emergentes, productoras de la leucocidina de Pantón-Valantine) y SASM es similar^{212, 250, 251}.

Por lo tanto, es importante reseñar que las diferencias observadas en la morbilidad entre SARM y SASM no parecen ser secundarias a una mayor virulencia en las cepas resistentes. Existen varias razones para explicar la mayor morbilidad de SARM, las cuales se detallan a continuación.

Los factores relacionados con el tratamiento pueden contribuir en dichas diferencias de morbilidad. Estudios in vitro demuestran una menor actividad bactericida de la vancomicina respecto a los betalactámicos frente a *S. aureus*⁹⁹. Existen evidencias clínicas que sugieren que los glicopéptidos son inferiores respecto a los betalactámicos para el tratamiento de infecciones estafilocócicas graves¹⁰⁰⁻¹⁰³. Sin embargo no existen estudios concluyentes que demuestren que la

INTRODUCCIÓN

menor actividad de la vancomicina explique la disparidad del pronóstico que se observa entre las infecciones por SARM y SASM. Sí existe, sin embargo, una cada vez mayor evidencia indicativa de que las cepas con algún determinado tipo de polimorfismo en el gen accesorio regulador (*agr*) pueden tener una ventaja de supervivencia intrínseca frente a la vancomicina y quizás explique la mayor frecuencia de fracasos con este glicopéptido en algunos casos²⁵²; así mismo, existen datos que sugieren que la probabilidad de fracaso terapéutico es mayor cuando la CMI de vancomicina es $> 1 \text{ mg/l}$ ²⁵³. Este gen no parece proporcionar una ventaja de supervivencia frente a otros antibióticos con actividad contra el SARM.

Otra razón para explicar la mayor morbilidad de SARM sería el retraso en el inicio de una terapia efectiva y adecuada. En un estudio reciente, el 90,2% de los pacientes con bacteriemia por SASM recibieron tratamiento adecuado dentro de las primeras 48 horas, frente al 58,2% de pacientes con bacteriemia por SARM²⁵⁴. Este hecho ha sido constatado por otros investigadores²⁵⁵. A pesar de las altas tasas de tratamiento inadecuado asociado con la bacteriemia por *S. aureus*, las evidencias disponibles sobre las implicaciones clínicas del retraso en la terapia son a veces inconsistentes. Algunos autores han demostrado un incremento del riesgo de mortalidad en los pacientes que reciben un tratamiento adecuado tardío^{207, 244, 245, 254, 256}, mientras que otros no logran demostrarlo^{212,243}. Esta disparidad entre los estudios se debe probablemente a diferencias metodológicas para controlar las variables confusoras, la definición de terapia inadecuada así como la población estudiada²⁵⁷.

Otros aspectos a considerar dentro de la morbilidad de SARM son la estancia hospitalaria y el coste. Los pacientes con infección por SARM tienen una estancia

mayor (entre 1,4 y 1,5 veces según los estudios) que los pacientes que sufren una infección por SARM^{254,258}. Igualmente, existe un incremento del coste de una infección por SARM en comparación con una infección por SARM. En un estudio reciente, se cuantifica el incremento del coste de la infección por SARM, tras ajustar las variables confusoras, en 1,8 veces más que las infecciones por SARM²⁵⁴. Otros estudios estiman el incremento del coste directo de las bacteriemias por SARM respecto a las bacteriemias por SARM en aproximadamente 3 veces²¹⁷. Al examinar el impacto económico de *S. aureus* en los hospitales de la ciudad de Nueva York, el tratamiento de una infección por SARM supuso un aumento aproximado en el coste del 10% con respecto a SARM²⁵⁹. En pacientes con infección quirúrgica por *S. aureus*, la resistencia a meticilina se asoció con un aumento del coste de 1,9 veces²⁶⁰. En definitiva, aunque la magnitud del incremento del coste económico así como de la estancia hospitalaria asociado a las infecciones por SARM sea variable según los estudios, estas son mayores respecto a las infecciones por SARM, por lo que se justifica la dedicación de recursos para el control del SARM. Uno de los factores que puede influir en esta diferencia de estancia y coste es la escasez de alternativas para el tratamiento oral. En pacientes con infección conocida o sospechada por SARM tratados con linezolid o vancomicina, se ha demostrado un descenso en la estancia hospitalaria y menor duración del tratamiento intravenoso utilizando linezolid oral^{261, 262}. Existe poca experiencia publicada con cotrimoxazol, un antimicrobiano, habitualmente activo *in vitro*.

2.6 TRATAMIENTO DE LAS INFECCIONES CAUSADAS POR *STAPHYLOCOCCUS AUREUS* RESISTENTE A METICILINA

Con frecuencia, SARM es resistente no sólo a los betalactámicos, sino también a otros antimicrobianos. Así, más del 90% de las cepas son resistentes a quinolonas, más del 70% lo son a gentamicina (aunque recientemente parece que en algunos centros se está apreciando un mayor porcentaje de cepas sensibles a este antimicrobiano), eritromicina o clindamicina, y alrededor del 35% son resistentes a rifampicina⁴³. Los glicopéptidos (vancomicina y teicoplanina) se habían mostrado uniformemente activos in vitro frente a SARM, pero en los últimos años se han descrito algunas cepas con sensibilidad disminuida a estos antimicrobianos. La importancia epidemiológica y clínica de este hecho es aún controvertida, pero supone un motivo adicional para el control de este microorganismo. Entre los antimicrobianos que conservan actividad frente a un alto porcentaje de cepas de SARM están cotrimoxazol, ácido fusídico, fosfomicina y cloranfenicol⁴³. Además, linezolid, daptomicina, tigeciclina y quinupristina/dalfopristina son nuevos antimicrobianos que presentan actividad in vitro frente a SARM.

La Sociedad Andaluza de Enfermedades Infecciosas ha elaborado recientemente un documento de consenso sobre el manejo clínico de las infecciones causadas por *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina en adultos²⁶³.

2.6.1 GLICOPÉPTIDOS

La vancomicina se considera el antibiótico de elección para el tratamiento de la mayoría de las infecciones serias por SARM. Este antimicrobiano

se administra por vía intravenosa. Sus efectos secundarios más notables son el llamado “síndrome del hombre rojo” (aparición de prurito y eritema en el dorso, a veces con hipotensión), debido a la liberación de histamina inducida por la infusión rápida del antibiótico, la nefrotoxicidad, muy poco frecuente en pacientes que reciben vancomicina sola, y la ototoxicidad, muy rara si se utilizan las dosis recomendadas²⁶⁴.

Como alternativa se puede utilizar la teicoplanina. Se trata de otro glicopéptido que puede emplearse por vía intravenosa e intramuscular, y que posee una vida media lo suficientemente larga como para permitir su administración una vez al día. Su penetración en líquido cefalorraquídeo es muy baja, por lo que no debe utilizarse para infecciones del sistema nervioso central. En algunos estudios se ha mostrado menos eficaz que vancomicina en endocarditis²⁶⁵.

2.6.2 OTROS ANTIMICROBIANOS

En cuanto al uso de otros antibióticos, la experiencia existente es menor. El cotrimoxazol se ha utilizado con éxito, y a dosis elevadas puede ser una alternativa para determinadas infecciones^{101, 266}.

La experiencia con ácido fusídico y con fosfomicina se limita a casos anecdóticos o series cortas, y en ambos casos se han descrito desarrollo de resistencia en el curso del tratamiento en monoterapia²⁶⁷. Las tetraciclinas (doxiciclina y minociclina) pueden ser un tratamiento alternativo razonable para algunos tipos de infecciones (fundamentalmente infecciones de piel y partes blandas)²⁶⁸. La combinación de cotrimoxazol y rifampicina se menciona con frecuencia como tratamiento para infecciones leves-moderadas de la comunidad,

pero existe escasa información publicada sobre su eficacia²⁶⁹. Igualmente, rifampicina se añade a algunos regímenes terapéuticos, sin que, en muchas ocasiones, tengamos evidencias clínicas sobre las ventajas de su uso. En un estudio reciente, se examina la actividad in vitro de rifampicina y otros antimicrobianos para inhibir a *S. aureus* en células no fagocíticas²⁷⁰. Otro estudio, basado en consideraciones farmacodinámicas, propone que las nuevas quinolonas, como moxifloxacino, pueden ser útiles en el tratamiento de las infecciones por SARM, debido a que, al contrario que las otras quinolonas, mantienen concentraciones séricas muy por encima de las concentraciones necesarias para bloquear el crecimiento del mutante menos sensible²⁷¹. Igualmente esta hipótesis precisa ser comprobada clínicamente.

Cloranfenicol, debido a su potencial toxicidad medular, es raramente utilizado.

2.6.3 NUEVOS ANTIMICROBIANOS

Recientemente se han comercializado nuevos antimicrobianos que muestran actividad in vitro frente a SARM (linezolid, quinupristina/dalfopristin, daptomicina, y tigeciclina) mientras que otros se encuentran aún en desarrollo (oritavancina, dalbavancina, etc)²⁶⁹.

Linezolid es una oxazolidiona que puede administrarse por vía intravenosa u oral a igualdad de dosis, puesto que presenta una biodisponibilidad muy elevada. Su CIM₉₀ frente a *S. aureus* está entre 1 y 4 mg/L, y no se afecta por la resistencia a la meticilina²⁷². Las indicaciones aprobadas en la actualidad son el tratamiento de neumonías e infecciones complicadas de partes blandas causadas por microorganismos gram-positivos sensibles²⁷³⁻²⁷⁵.

Quinupristina/dalfopristina, una estreptogramina que presenta una CIM₉₀ de 0,5 a 1 mg/L frente a *S. aureus* (independientemente de que sea sensible o resistente a meticilina). Se administra por vía intravenosa (requiere un catéter venoso central para evitar su flebotoxicidad) y sus indicaciones aprobadas son similares a las del linezolid. Sin embargo, a pesar de la buena actividad in vitro frente a SARM, no ha mostrado superioridad frente a vancomicina o betalactámicos en ningún ensayo clínico, por lo que ha sido relegado a un segundo término²⁷⁶.

La daptomicina es un lipopéptido que promueve el paso de potasio al exterior de la pared bacteriana, con la consiguiente muerte celular. Ha sido aprobada en las infecciones complicadas de piel y partes blandas, aunque debe reservarse en aquellos pacientes con infecciones por microorganismos gram positivos resistentes que no toleren la vancomicina. No es útil para el tratamiento de neumonías por presentar interacción con el surfactante pulmonar²⁷⁷. Recientemente ha mostrado no inferioridad frente a la terapia estándar en la bacteriemia y endocarditis derecha por *S. aureus*²⁷⁸.

La tigeciclina es el primer antibiótico disponible del grupo de las glicilciclinas, fármacos derivados de la tetraciclina. La tigeciclina inhibe la biosíntesis proteica de las bacterias por depósito en la subunidad 30S de los ribosomas. Las glicilciclinas se unen con una afinidad cinco veces superior a la de las tetraciclinas, por lo que también pueden actuar contra bacterias resistentes a las tetraciclinas. Tigeciclina es eficaz frente a un amplio espectro de gérmenes gram positivos (incluido SARM) y gram negativos. Su administración es parenteral. Existen estudios donde la tigeciclina ha demostrado ser no inferior, en infecciones complicadas de piel y tejidos

INTRODUCCIÓN

blandos y en infecciones intraabdominales, que los comparados, indicaciones para las que ha sido aprobada²⁷⁹.

Finalmente, en la tabla 1 se recogen los antimicrobianos de uso sistémico que pueden emplearse actualmente para el tratamiento de las infecciones por SARM, sus dosis habituales, efectos adversos e interacciones así como algunas consideraciones generales²⁶³.

Tabla 1. Antimicrobianos sistémicos en infecciones por SARM

ANTIMICROBIANO	DOSIS HABITUAL EN ADULTOS	DOSIS EN SITUACIONES ESPECIALES	EFFECTOS ADVERSOS/ INTERACCIONES	CONSIDERACIONES
Vancomicina	1 gr iv en 2-3 horas/12 h (en infecciones del SNC, 500 mg/6h a 1 gr/8h)	Ajuste en insuficiencia renal (se aconseja medir niveles plasmáticos)	-Síndrome del hombre rojo (se evita con la administración lenta) -Nefrotoxicidad (es muy rara salvo si se coadministra con otras drogas nefrotóxicas) -Ototoxicidad (rara, se correlaciona con niveles muy elevados)	Fármaco de elección para la mayoría de infecciones moderadas/graves por SARM
Teicoplanina	3-12 mg/Kg/día iv (primeras 3 dosis/12 h)	En caso de insuficiencia renal se aconseja vancomicina	Similares a vancomicina. El Síndrome del hombre rojo es muy raro	Puede administrarse por vía intramuscular
Clindamicina	300-350 mg/8h vo 600 mg/8h iv	Ajuste de dosis en Insuficiencia hepática	-Diarrea (hasta el 20%) -Diarrea por C. difficile. -Nauseas, vómitos, distensión abdominal, sabor metálico. -Eosinofilia, exantema.	Buena penetración ósea. Escasa experiencia, pero a considerar su uso. Vigilar diarrea.
Cotrimoxazol	Infecciones leves:160/800 cada 12 h vo Moderadas/graves y óseas: 10-20 mg de TMP/Kg, en 3-4 dosis vo o iv	Para Acr 15-30 ml/min, 50% de la dosis. Se elimina por hemodiálisis	-Interacción con warfarina y algunos antidiabéticos orales -Exantema -Citopenias	Vigilar hemograma con dosis altas o pacientes de riesgo
Minociclina	200 mg (1ª dosis) seguido de 100 mg/12h vo	Requiere ajuste en insuficiencia renal (se prefiere doxiciclina)	-Fotosensibilidad -Puede agravar una insuficiencia renal prerrenal -Vértigos	Escasa experiencia
Fosfomicina	100-300 mg/día en 3-4 dosis iv 0,5-1 g/6h vo	Precisa ajuste de dosis con insuficiencia renal	-Nauseas, diarrea -Eosinofilia -Flebitis (por vía iv)	Podría ser útil en infección urinaria. Escasa experiencia en otros cuadros. Desarrollo de resistencias
Ácido fusídico	0,5-1 g/8h vo ó iv	Precisa ajuste de dosis con insuficiencia hepática	-Diarrea (disminuye con comidas) -Colestasis reversible	Escasa experiencia. Se aconseja asociar para evitar resistencias

Tabla 2. Antimicrobianos sistémicos en infecciones por SARM (continuación)

ANTIMICROBIANO	DOSIS HABITUAL EN ADULTOS	DOSIS EN SITUACIONES ESPECIALES	EFFECTOS ADVERSOS/ INTERACCIONES	CONSIDERACIONES
Rifampicina	300 mg/8h ó 450 mg/12h vo (iv solo si necesario)	Acr 10-50 ml/min:50-100% de la dosis ; Acr <10 ml/min>: 50% de la dosis	-Inductor del citocromo P450; múltiples interacciones -Coloración de orina y secreciones -Hepatotoxicidad -Nauseas -Hipersensibilidad	No debe usarse en monoterapia por desarrollo rápido de resistencia. Se absorbe mejor en ayunas
Ciprofloxacino Levofloxacino Moxifloxacino	500-750 mg/12h vo 200-400 mg/12h iv 500mg/24h vo ó iv 400 mg/24h vo ó iv		-Nauseas, vómitos poco frecuentes -Cefalea, nerviosismo, mareo, agitación -Rotura de tendones -Alargamiento del QT raro	Habitualmente SARM es resistente. Ciprofloxacino puede administrarse por vía intramuscular. Levofloxacino y moxifloxacino deben usarse vía oral siempre que sea posible. Actividad in vitro de levo y moxi>cipro. No usar en monoterapia
Gentamicina Tobramicina	Dosis para sinergia: 3 mg/Kg/día	Requiere ajuste en Insuficiencia renal	-Nefrotoxicidad -Ototoxicidad	Habitualmente usados para sinergia con glicopéptidos (vigilar función renal)
Quinupristina/ Dalfopristina	7,5 mg/Kg/8h en 1 hora	No requiere ajuste de dosis en insuficiencia renal; escasos datos en insuficiencia hepática	-Inhibidor del citocromo P450; múltiples interacciones -Artralgias,mialgias, hiperbilirrubinemia (frecuentes pero no suelen precisar la suspensión) -Flebitis (se debe administrar por vía central)	Con frecuencia activo <i>in vitro</i> frente a cepas con sensibilidad disminuida a vancomicina. Precio elevado
Linezolid	600 mg/12h vo ó iv (oral siempre que sea posible)	No requiere ajuste de dosis en insuficiencia renal o hepática	-Nauseas, vómitos, diarrea -Trombopenia y anemia en tratamientos prolongados (reversibles)	Con frecuencia activo <i>in vitro</i> frente a cepas con sensibilidad disminuida a vancomicina. Biodisponibilidad oral muy elevada. Precio elevado
Tigeciclina	100 mg (dosis de carga) seguido de 50 mg/12h iv	Ajuste de dosis necesaria en alteraciones hepáticas graves	-Nauseas, vómitos	Escasa experiencia clínica
Daptomicina	4-6mg/Kg/día iv	Ajuste de dosis en insuficiencia renal	Miopatía	Escasa experiencia clínica

2.7 PREVENCIÓN DE LAS INFECCIONES POR SARM

La prevención de las infecciones por SARM pasa en primer lugar por evitar la transmisión del microorganismo, y en segundo lugar, por evitar la infección en pacientes colonizados.

2.7.1 MEDIDAS DE CONTROL DE LA INFECCIÓN/COLONIZACIÓN POR SARM

Las medidas de control del SARM se basan en la epidemiología de este microorganismo y tienen por objeto limitar su diseminación²⁸⁰. La aplicación de dichas medidas se ha demostrado coste-efectiva para limitar la transmisión nosocomial del SARM²⁸¹. El control de los brotes epidémicos por SARM es complejo, y debe abordarse desde una perspectiva global y multidisciplinaria. Existen guías con recomendaciones al respecto^{112, 114, 115, 282, 283}, que deben ser adaptadas a las circunstancias de cada centro, incluyendo grado de riesgo de las unidades, características de los pacientes, situación de endemia o epidemia y recursos disponibles²⁸⁴. En general, deben establecerse las medidas generales para el control de microorganismos multirresistentes y además, otras adicionales para el control de SARM (tabla 3 y tabla 4)²⁶³.

INTRODUCCIÓN

Tabla 3. Medidas de aplicación general para el control de los microorganismos multirresistentes (tomado de referencia 263)

Hecho epidemiológico	Medida
Transmisión cruzada	-Higiene de manos -Aislamiento de contacto de pacientes colonizados
Colonización asintomática de pacientes	Búsqueda activa de pacientes colonizados en determinadas circunstancias (brote epidémico, hiperendemia, pacientes de riesgo)
Factores de riesgo	Identificación de áreas/pacientes de mayor riesgo (prioritarias)
Uso de antimicrobianos de amplio espectro	Racionalización de uso, política antibiótica
Contaminación ambiental	-Limpieza de superficies y ropa de cama -Dedicación de equipos no críticos a cada paciente (o desinfección de los mismos tras su uso)

Tabla 4. Resumen de recomendaciones adicionales para el control de *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (Tomado de referencia 263).

Recomendación	
Realización de cultivos de vigilancia a	<ul style="list-style-type: none">-Pacientes procedentes de áreas de riesgo, otros hospitales, centros de crónicos y geriátricos, y pacientes previamente colonizados que reingresan.-Periódicamente a todos los pacientes ingresados en la unidad en el contexto de un brote epidémico, o en el contexto de endemia en áreas de riesgo alto o medio.-Sanitarios, en el caso de que la transmisión no se controle con las medidas iniciales.
Muestras a realizar	<ul style="list-style-type: none">-Para el estudio de colonización, siempre se realizará frotis nasal.-En los pacientes, además, se realizará frotis perineal y de heridas o úlceras; en determinados casos, pueden realizarse además muestras respiratorias, urinaria y otras.
Tratamiento de descolonización	<ul style="list-style-type: none">-Los pacientes y sanitarios colonizados deben recibir tratamiento de descolonización con mupirocina nasal e higiene corporal con un antiséptico eficaz, siempre que no tengan criterios favorecedores de fracaso y desarrollo de resistencia.-En caso de resistencia a mupirocina, se utilizará un tratamiento tópico o sistémico alternativo.

INTRODUCCIÓN

En los hospitales con tasas mantenidas de casos de SARM a pesar de haberse puesto en marcha las medidas de control (endemia), el abordaje de la situación es aún más complejo. En estas situaciones, el estudio detallado de la situación epidemiológica es muy importante. Debe reflexionarse sobre el cumplimiento de las medidas, sobre la forma de llevarlas a cabo y sobre hipótesis no consideradas previamente.

Muchas investigaciones de brotes y estudios epidemiológicos proporcionan evidencia de que las medidas de control pueden reducir el desarrollo del SARM asociado a la atención sanitaria. Por ejemplo, en Dinamarca, SARM se encontraba presente en más del 30% de las bacteriemias por *S. aureus* a finales de los años 60²⁸⁵. Tras la generalización del uso de las precauciones de contacto, la prevalencia de las bacteriemias por SARM descendió a menos del 5% y permanece en estos niveles durante 20 años. En Holanda, se desarrolló una guía nacional por el Grupo de Trabajo sobre Control de Infecciones y fue adoptada por todo el país en 1988. La guía recomendaba una estrategia agresiva denominada “*search and destroy*” (“busca y destruye”), la cual incluía el aislamiento de los pacientes en habitaciones individuales, uso de mascarillas, guantes y batas para entrar en la habitación, así como el uso de cultivos de vigilancia y aislamiento preventivo de pacientes procedentes de otros países con endemia por SARM^{286, 287}. Si se encuentra un caso de SARM, se realizan cultivos de vigilancia a los pacientes y a los sanitarios expuestos, y aquellos que se encuentran colonizados, son tratados con aplicaciones intranasales de mupirocina.

Cuando el SARM se encuentra en una situación de endemia en una región o municipio, la reducción de la transmisión dentro de los centros sanitarios es más

difícil, aunque posible. Por ejemplo, se ha documentado el impacto de la implementación de un programa de control en un hospital universitario en Génova (Suiza), donde SARM se encontraba en una situación de endemia. Las medidas de control incluyeron un sistema automatizado de alerta para identificar pacientes reingresados con SARM, cultivos de vigilancia en pacientes con alto riesgo, una campaña de promoción de la higiene de manos, y el uso de precauciones de contacto en pacientes colonizados/infectados. Tras la implementación del programa de control, el número de casos de SARM descendió significativamente de un 0,6 en 1994 a un 0,24 por 100 ingresos en 1997²⁸⁸.

En Estados Unidos, SARM se ha convertido en un microorganismo endémico en muchas instituciones sanitarias. En el Hospital Universitario de Virginia, SARM era el responsable de más del 40% de las bacteriemias asociadas a la atención sanitaria y casi del 50% de las infecciones de localización quirúrgica²⁸⁹ en los años 80. El aislamiento de los pacientes colonizados o infectados identificados exclusivamente por muestras clínicas no fue efectivo para el control de la endemia. Cuando se inició la realización de cultivos de vigilancia a pacientes de alto riesgo y a realizar aislamiento de éstos, la incidencia y prevalencia de las infecciones por SARM descendió significativamente, permaneciendo en unos niveles bajos hasta los años 90²⁹⁰. Una mayor afluencia de pacientes con SARM procedentes de instituciones sanitarias u otros hospitales llevó a un incremento de la incidencia de infecciones por SARM en los inicios de los años 90. Una nueva política de detección de pacientes de alto riesgo al ingreso en el hospital ha prevenido mayores incrementos de la incidencia de infecciones por SARM²⁹⁰.

INTRODUCCIÓN

Más recientemente, el inicio de un programa de control en otro hospital universitario puso de manifiesto como la toma de precauciones de aislamiento a pacientes identificados mediante cultivos clínicos, como única medida aislada, no fue efectivo para el control de la transmisión de patógenos multirresistentes. Los investigadores intensificaron las medidas de control, que incluían cultivos de vigilancia activa semanales a pacientes de alto riesgo en UCI así como precauciones de contacto. Durante los siguientes 8 meses la incidencia de SARM descendió significativamente del 5,1% al 2,7%²⁹¹.

A pesar de estos datos, muchos expertos consideran que algunas de las medidas recomendadas, como la realización de cultivos de vigilancia, no son útiles en situaciones de endemia^{104,292}. Las razones más comúnmente citadas para no llevar a cabo cultivos de vigilancia incluyen el gasto adicional, el incremento en el uso de recursos de laboratorio y la frecuente necesidad de movilizar a pacientes a habitaciones diferentes cuando se detecta la colonización por SARM. Otros argumentan que la implantación de programas de control es sólo posible en centros con grandes programas de control de infección nosocomial liderados por individuos con gran experiencia en epidemiología.

El impacto que el SARM de adquisición comunitaria tendrá en la incidencia de infecciones entre los pacientes hospitalizados es desconocido. Hasta la fecha, sólo se ha detectado la transmisión de algunas cepas de SARM comunitario en hospitales de Estados Unidos²⁹³. Sin embargo, si el SARM comunitario se hace más resistente a antimicrobianos frecuentemente usados en hospitales, tales como las fluorquinolonas, la diseminación de esas cepas en los centros de cuidados sanitarios puede verse facilitada. Debido a que los pacientes con SARM comunitario presentan

con frecuencia lesiones en la piel que contienen el microorganismo, la detección temprana de tales casos y la adherencia a las precauciones de contacto y políticas de higiene de manos continúa siendo importante para minimizar el desarrollo de tales cepas en los centros de cuidados sanitarios.

Las medidas de control de infección por SARM han fallado para controlar el desarrollo del SARM en algunos centros sanitarios. Esto puede deberse a múltiples factores que incluirían: A) la no realización de cultivos de vigilancia activa para detectar pacientes colonizados; B) el hecho de que las políticas de precauciones de barrera adoptadas en los años 80 no tuvieron en cuenta los múltiples reservorios posibles y los modelos de transmisión del SARM; C) la baja adherencia de los trabajadores sanitarios a las precauciones de contacto y a las políticas de higiene de manos; D) el incremento de la importación de SARM de pacientes precedentes de otros centros de cuidados sanitarios²⁹⁴.

2.7.2 PREVENCIÓN DE LA INFECCIÓN EN PACIENTES COLONIZADOS

Para evitar la infección en pacientes colonizados, existen dos tipos de medidas a considerar:

- Tratamiento de descolonización de aquellos pacientes colonizados por SARM que vayan a ser sometidos a procedimientos de riesgo. Aunque existe controversia sobre la utilidad de la descolonización²⁹⁵, algunos estudios han mostrado que el tratamiento tópico con mupirocina nasal es eficaz en prevenir distintos tipos de infecciones causadas por *S. aureus* en algunos tipos de pacientes, como pacientes en hemodiálisis o pacientes que van a ser sometidos a determinadas intervenciones quirúrgicas^{295, 296}. El problema es que

la erradicación de la colonización por SARM con mupirocina nasal en algunos grupos de pacientes específicos no es posible, bien por presentar colonización persistente en otras localizaciones (úlceras, vías respiratorias) que hace fracasar dicho tratamiento, o por la presencia de dispositivos que, como la sonda nasogástrica, la hacen inviable, provocando con su uso la aparición de resistencias²⁹⁷.

Esto ocurre, por ejemplo, con los pacientes en ventilación mecánica, en los que se sabe que la colonización por SARM es un factor de riesgo para el desarrollo de neumonía por este microorganismo. Aunque existen otras opciones, además de la mupirocina, para el tratamiento de descolonización (como cotrimoxazol oral más ácido fusídico tópico), su eficacia y seguridad para prevenir infecciones no ha sido investigada suficientemente²⁹⁸. En la tabla 5 se muestran las recomendaciones para evitar la aparición de resistencias a mupirocina²⁶³.

- Los procedimientos de riesgo (como por ejemplo la canalización y manipulaciones de catéteres vasculares y sus conexiones) deben realizarse siguiendo de manera estricta las medidas de prevención de infecciones.

Tabla 5. Recomendaciones para evitar la aparición de resistencia a mupirocina en *Staphylococcus aureus* (Tomado de referencia 263)

Evitar el uso indiscriminado de mupirocina
Evitar el uso repetido de mupirocina en el mismo paciente
Evitar el uso de mupirocina en pacientes con alta probabilidad de fracaso de descolonización (ventilación mecánica, sonda nasogástrica, heridas o úlceras colonizadas)
Establecer indicaciones y medidas de control para el uso de mupirocina
Establecer un sistema de vigilancia de la resistencia a mupirocina mediante la realización de estudios de sensibilidad en determinadas cepas de <i>S. aureus</i> resistentes a meticilina

JUSTIFICACIÓN DE LA TESIS

1. SITUACIÓN CLÍNICA Y EPIDEMIOLÓGICA DEL SARM EN ESPAÑA, Y MEDIDAS DE CONTROL

La trascendencia clínica y epidemiológica de SARM hace necesario conocer en profundidad su situación epidemiológica en España, así como las medidas de control que se llevan a cabo en los diferentes hospitales, y de esta manera, identificar áreas de posible intervención.

Asimismo, no existen datos referentes a la epidemiología, clínica y prevalencia de un fenómeno potencialmente emergente, como son las cepas de SARM comunitario.

2. ESTUDIO DE LA EPIDEMIOLOGÍA Y CLÍNICA DE LAS INFECCIONES POR SARM EN UN HOSPITAL GENERAL, Y CONTROL DE LA INFECCIÓN/COLONIZACIÓN POR SARM.

Existen pocos estudios que hayan estudiado la epidemiología y relevancia clínica de SARM con una visión global en un hospital general, integrando información clínica, epidemiológica y microbiológica hasta el nivel molecular.

Aunque existen guías con recomendaciones para el control de SARM, la eficacia de muchas de las medidas recomendadas es controvertida. El estudio de los resultados de un programa de control completo, en el contexto de una situación epidemiológica bien caracterizada, puede aportar evidencias que ayuden a identificar medidas de control verdaderamente eficaces en el control de este problema.

OBJETIVOS DE LA TESIS

1. Conocer las medidas de control de las infecciones/colonizaciones por SARM que se llevan a cabo en distintos hospitales españoles.
2. Investigar las características epidemiológicas, clínicas y pronósticas de los pacientes con infección/colonización por SARM en los hospitales españoles.
 - Estudio de la incidencia de casos globales, por hospitales y por servicios.
 - Conocer la distribución de casos de SARM de adquisición nosocomial, relacionados con los cuidados sanitarios y comunitarios.
 - Conocer los tipos de infección y su gravedad.
 - Estudiar el tratamiento antimicrobiano que se realiza para las infecciones por SARM y su impacto en el pronóstico.
3. Caracterizar la epidemiología clínica y molecular, así como las características clínicas y el pronóstico de la infección/colonización por SARM en un hospital terciario.
 - Análisis de la presentación clínica, origen y pronóstico de todas las infecciones por SARM, y específicamente, de los pacientes con bacteriemias.
 - Estudio de los patrones de sensibilidad a antimicrobianos y la relación clonal de las cepas aisladas de hemocultivos.
4. Evaluar los resultados de un programa de control de infecciones/colonizaciones por SARM en un hospital terciario.
 - Evaluación del impacto del programa de control en la incidencia de infección/colonización por SARM

OBJETIVOS DE LA TESIS

- Evaluación de la importancia de la vigilancia activa de pacientes y sanitarios en el control de SARM
- Estudio de la relación clonal de las cepas aisladas de sanitarios y pacientes en el contexto del programa de control.

MATERIAL Y MÉTODOS

1. ESTUDIOS CLÍNICO EPIDEMIOLÓGICOS

El proyecto incluye 4 estudios independientes:

- A. Encuesta multicéntrica nacional, para investigar la incidencia y medidas de control de SARM en los hospitales españoles (objetivo 1).
- B. Estudio multicéntrico nacional de una cohorte de casos de infección/colonización por SARM, para investigar las características epidemiológicas, clínicas y pronósticas de la infección/colonización por SARM en los hospitales españoles (objetivo 2).
- C. Estudio de la cohorte de pacientes con colonización/infección por SARM en el Hospital Universitario Virgen Macarena de Sevilla (objetivo 3).
- D. Estudio cuasiexperimental del impacto de un programa de control de SARM en el Hospital Universitario Virgen Macarena de Sevilla (objetivo 4).

A. ENCUESTA SOBRE INCIDENCIA Y MEDIDAS DE CONTROL DE STAPHYLOCOCCUS AUREUS RESISTENTE A METICILINA EN HOSPITALES ESPAÑOLES.

A través de los miembros de los Grupos de Estudio de Infección Hospitalaria (GEIH) y de Mecanismos de Acción y Resistencia a los Antimicrobianos (GEMARA) de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC) y de la Red Española de Investigación en Patología Infecciosa (REIPI; Instituto de Salud Carlos III), se invitó a los hospitales representados en estos grupos a participar en un estudio multicéntrico, que formaba parte del proyecto SARM 2003 GEIH/GEMARA/REIPI. El proyecto tenía como objetivos la investigación sobre aspectos epidemiológicos, microbiológicos, clínicos y terapéuticos de las infecciones por SARM en hospitales españoles así como conocer las medidas de control que se realizan en los distintos centros; no se pretendía disponer de una muestra representativa de los hospitales españoles, sino de reunir un amplio número de centros interesados en el problema.

Se requirió la formación en cada centro de un equipo investigador integrado por un médico de Enfermedades Infecciosas o de otra especialidad clínica con experiencia en enfermedades infecciosas, un microbiólogo, un especialista en Medicina Preventiva o epidemiólogo, y personal de enfermería encargado del control de infecciones, salvo en aquellos centros donde no se contara con alguna de estas figuras.

Se diseñó un cuestionario basado en las medidas de control recomendadas en las distintas guías publicadas hasta ese momento^{112, 114, 283}, adaptando, modificando y ampliando las realizadas en estudios previos de otros países²⁹⁹⁻³⁰⁴ (Anexo 1). El cuestionario se ensayó inicialmente en cuatro centros. Los aspectos abordados en el cuestionario se referían a características del centro, métodos microbiológicos, datos de incidencia de SARM en el año 2002 y aspectos generales y específicos de las medidas de control de SARM.

Así mismo, se pidió a los participantes que definieran la situación de SARM en su centro en el año 2002 como una de las siguientes: (a) endémica o brotes epidémicos frecuentes; (b) brotes epidémicos poco frecuentes o esporádicos; o (c) casos aislados o esporádicos. De manera intencionada, se evitó ofrecer una definición de estas situaciones para evaluar si la percepción de la situación de SARM en los distintos centros se correspondía con determinados valores de incidencia. Los datos de incidencias se calcularon a partir de numeradores y denominadores facilitados por los centros participantes referidos al año 2002 (numeradores: casos nuevos de colonización/infección por *S. aureus*; denominadores: ingresos, estancias y total de pacientes con infección/colonización por *S. aureus*; se excluyeron los pacientes colonizados por SARM detectados exclusivamente mediante muestras de vigilancia epidemiológica).

El cuestionario fue remitido por correo electrónico y contestado entre junio y noviembre del año 2003 por los miembros del equipo investigador de cada centro. Durante ese tiempo se contactó en diferentes ocasiones por correo

electrónico con los centros participantes para intentar completar los cuestionarios con respuestas no contestadas.

Se consideró tasa elevada de transmisión de SARM si concurría cualquiera de las siguientes circunstancias (puntos de corte publicados por Wenzel RP et al)¹¹².

- * Incremento de un 25% sobre la tasa basal.
- * Tasas superiores a:
 - o 0,25 casos/100 estancias en hospitales de menos de 100 camas.
 - o 0,3 casos/100 estancias en hospitales de entre 200 y 500 camas.
 - o 0,6 casos/100 estancias en hospitales de más de 500 camas.
 - o Un solo caso nuevo por mes en una UCI.
 - o Tres ó más casos nuevos por mes en una unidad de hospitalización convencional.

B. ESTUDIO MULTICÉNTRICO DE COHORTES PARA ESTUDIO DE LAS CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y EPIDEMIOLOGICAS DE LA INFECCIÓN/COLONIZACIÓN POR *STAPHYLOCOCCUS AUREUS* RESISTENTE A METICILINA EN HOSPITALES ESPAÑOLES.

Este estudio forma parte del proyecto GEIH/GEMARA/REIPI 2003 (ya desarrollado en el apartado anterior). Se realizó un estudio de cohorte donde se recogieron todos los casos en los que se aisló en una muestra clínica SARM entre el 1 y el 30 de Junio de 2003 en los hospitales participantes del proyecto. Dado que las políticas de vigilancia activa podían ser diferentes en los distintos hospitales, no se incluyeron aquellos pacientes detectados solamente a partir de cultivos de vigilancia, ni a los pacientes que al inicio del mes ya estaban colonizados o infectados por SARM.

Todos los aislamientos, presumiblemente identificados como SARM en cada uno de los hospitales, fueron enviados a un laboratorio de referencia (Servicio de Microbiología, Hospital de Bellvitge, Barcelona), donde se comprobó la identificación mediante métodos fenotípicos y genotípicos. Sólo aquellos casos en los cuales el microorganismo era identificado como SARM fueron finalmente incluidos. De cada caso, sólo un aislamiento (el primero) fue incluido. El estudio microbiológico de estas cepas ha sido motivo de otro trabajo¹⁴⁸.

De cada uno de los pacientes se recogieron prospectivamente datos demográficos, epidemiológicos, factores predisponentes intrínsecos y extrínsecos, clínicos y pronósticos. Las variables recogidas fueron: edad, sexo, si se encontraba ingresado o no, servicio al que pertenecía, estancia previa a la toma

del cultivo, tipo de muestra donde se aisló el SARM, relación previa con la atención sanitaria, enfermedades de base, procedimientos invasores, tratamiento antimicrobiano recibido en los 2 meses previos, infección/colonización, tipo de infección y severidad, tratamiento empírico y dirigido recibidos, descolonización, recidiva y mortalidad (Anexo 2). Los pacientes fueron seguidos hasta 30 días después del día en que se tomó el cultivo, o bien, hasta su fallecimiento o alta. Los pacientes no ingresados también fueron incluidos, siendo recogidos los datos mediante la historia clínica, entrevista con el médico responsable o con el paciente.

Definiciones

Dado que la colonización por SARM puede ser muy duradera, no es posible definir con precisión si la adquisición del SARM es nosocomial o comunitaria en pacientes que hayan tenido contacto previo con el sistema sanitario. Por tanto, clasificamos la adquisición en 3 grupos:

- Nosocomial: cuando la muestra se obtenía en un paciente ingresado durante más de 48 horas. Los pacientes colonizados o infectados durante las primeras 48 horas de ingreso que habían sido trasladados desde otros centros se consideraron casos nosocomiales importados.
- Relacionada con los cuidados sanitarios: entre los pacientes cuya adquisición no fue considerada nosocomial, se incluyeron en este grupo si tenían alguno de los criterios siguientes: ingreso de al menos 48 horas durante el año previo, procedentes de centros sociosanitarios, hemodiálisis ó seguimiento en consultas externas especializadas.

- Comunitaria: cuando se aisló SARM en pacientes no ingresados ó durante las primeras 48 horas de ingreso del paciente, siempre que no se diera alguna de las circunstancias referidas en la definición de casos relacionados con los cuidados sanitarios.
- La gravedad de la enfermedad de base se midió en función de la clasificación de McCabe³⁰⁵ y el índice de Charlson³⁰⁶. La gravedad de la situación clínica al ingreso se valoró en función del índice APACHE II³⁰⁷ en los pacientes ingresados en UCI.

La significación clínica (colonización o infección) del aislamiento de SARM y tipo de infección en cada caso fue establecido de acuerdo con los criterios de los Centers for Disease Control and Prevention (CDC)³⁰⁸. Se definieron sepsis, sepsis grave y shock séptico siguiendo los criterios de la American Collage of Chest Physicians y la Society of Critical Care Medicine³⁰⁹.

Se consideró tratamiento empírico al indicado antes de conocer la etiología y sensibilidad del microorganismo causante de la infección, y tratamiento dirigido al indicado tras conocerlas. El tratamiento antimicrobiano se consideró como apropiado cuando incluyó al menos 24 horas de tratamiento de un antimicrobiano con actividad in vitro frente al microorganismo en cuestión, a las dosis habituales.

En cuanto al pronóstico, se definió recidiva como la reaparición de la clínica de infección, con aislamiento del mismo microorganismo, tras haber completado el tratamiento. Se definió la mortalidad cruda como el porcentaje de pacientes que fallecieron durante el ingreso hospitalario, y mortalidad atribuible como aquella ocasionada en relación directa con la infección a juicio del investigador y sin evidencia de otra causa plausible.

MATERIAL Y MÉTODOS

De cada centro participante se recogieron datos referentes a las características de cada hospital (tipo de hospital, población atendida, número de camas) así como a las estancias e ingresos globales y por servicios en el mes de estudio y población atendida (Anexo 3).

**C. ESTUDIO DE LAS CARACTERÍSTICAS
MICROBIOLÓGICAS Y CLÍNICO-EPIDEMIOLÓGICAS DE
LAS INFECCIONES/COLONIZACIONES POR SARM EN EL
HOSPITAL UNIVERSITARIO VIRGEN MACARENA**

Contexto

El Hospital Virgen Macarena es un hospital regional y universitario de 950 camas que atiende a una población de 550.000 habitantes. Es un hospital de referencia para cirugía torácica y cardiovascular y tiene 50 camas de cuidados intensivos de adultos (30 en una UCI médico quirúrgica, 14 en una Unidad Coronaria, y 6 en una unidad exclusivamente quirúrgica). También consta de una Unidad Neonatal y una UCI pediátrica.

Diseño

Para el estudio de las características epidemiológicas y clínicas de la infección/colonización por SARM se realizó el estudio de la cohorte de todos los pacientes en los que se aisló SARM entre septiembre de 1997 y diciembre de 2004.

Desde septiembre de 1997 se han incluido todos los pacientes en los que se aisló SARM. De todos ellos se han recogido una serie de datos clínicos y epidemiológicos, que incluían datos demográficos, enfermedades de base, estancia en el hospital, procedimientos invasores a los que eran sometidos, uso previo de antimicrobianos, tipo de infección, pronóstico, contacto previo con la atención sanitaria, servicio que había atendido al paciente, habitación donde

había permanecido durante el ingreso, y en caso de pacientes quirúrgicos, los equipos quirúrgicos que lo habían intervenido y lugar de la intervención. A efectos epidemiológicos, se consideraba que el paciente había adquirido el SARM en el servicio o ala donde se encontraba ingresado en el momento de la toma de la muestra, pero además se tenían en cuenta como potenciales orígenes del SARM otros servicios u otras alas que habían tenido un contacto significativo con el paciente.

Se utilizaron las mismas definiciones que en el apartado B.

Además del análisis de la cohorte completa, se realizó un análisis específico y más detallado de los pacientes con bacteriemia por SARM. A las variables antes reseñadas, se añadió el origen de la bacteriemia, que se definió siguiendo los criterios de tipos de infección del CDC ³⁰⁸.

D. ESTUDIO DEL IMPACTO DE UN PROGRAMA DE CONTROL EN LA INCIDENCIA DE SARM EN UN HOSPITAL DE TERCER NIVEL.

Localización

Este estudio también se llevó a cabo en el Hospital Universitario Virgen Macarena de Sevilla.

Diseño

Para investigar el impacto del programa de control de SARM se ha realizado un estudio cuasiexperimental de series interrumpidas (antes y después de la intervención). Como variable resultado se midió la variación en las densidades de incidencia de colonización o infección y bacteriemia por SARM (definidas como casos nuevos por 1000 pacientes-día) entre enero de 1997 y diciembre de 2003, antes y después de la implantación de la intervención (programa de control). Como la vigilancia activa de pacientes colonizados no se llevó a cabo de forma homogénea durante todo el período de estudio, los pacientes colonizados detectados exclusivamente por cultivos de vigilancia no se incluyeron en los numeradores. El consumo de antimicrobianos en el hospital durante el período de estudio se obtuvo de la base de datos de Farmacia y se expresó como dosis diaria definida (DDD) por 1000 pacientes-día, utilizando los criterios de la Organización Mundial de la Salud.

Situación pre-intervención

La situación de SARM en el hospital ha sido endémica desde principios de los años 90.

Actividades de control de infección nosocomial en el hospital: en el año 1995 se instauró un programa de vigilancia y control de la infección nosocomial, formándose un equipo de control multidisciplinario. Desde ese año se instituyó un programa de formación continua en infecciones nosocomiales para el personal sanitario. Ese mismo año, se implementó un exitoso programa de control para *Acinetobacter baumannii*³¹⁰. En el año 2000, en todas las habitaciones de los pacientes y en los controles de enfermería se instalaron dispensadores de solución alcohólica para la higiene de manos. La política del uso racional de antimicrobianos se basa en un programa educacional, en la utilización de formularios de petición específicos para el uso de determinados antimicrobianos, y en la supervisión de las prescripciones de determinados antimicrobianos por un facultativo de Enfermedades Infecciosas en caso de considerarse necesario. En 1997 se inició una investigación sobre la situación epidemiológica de SARM en el hospital. Desde 1997 a diciembre de 1998, se implementaron las precauciones de contacto con todos los pacientes con SARM, que previamente no se llevaban a cabo. Los pacientes eran trasladados a habitaciones individuales (en el caso en que esto no fuera posible, se trasladaba a una habitación compartida exclusivamente con otro paciente colonizado por SARM). Dadas las características arquitectónicas de la UCI general (abierta) que impedían el aislamiento de los pacientes, éstos eran ubicados en cohortes siempre que era posible. La adherencia a las precauciones de contacto era supervisada y

reforzada diariamente por un sanitario dedicado al control de infección nosocomial. Las precauciones de contacto también se llevaban a cabo durante todos los procedimientos diagnósticos o terapéuticos. Igualmente, la higiene de manos fue reforzada entre el personal sanitario. Además, se implementó una estricta política de limpieza y desinfección de las habitaciones de los pacientes con SARM. Estas medidas se mantuvieron durante los períodos de intervención.

Intervención

En Enero de 1999, como las tasas de SARM no se modificaron con las medidas tomadas inicialmente, se inició la aplicación de un programa de control específico, con medidas añadidas a las previas. En primer lugar, se identificaron, mediante datos epidemiológicos, los servicios o alas de hospitalización con más de un caso atribuibles de adquisición de SARM durante el período previo. En estos servicios ó alas se instauró la detección de pacientes colonizados mediante la vigilancia activa de todos los pacientes ingresados en las mismas, iniciándose en aquellos con tasas más elevadas de colonización/infección por SARM. Las muestras de vigilancia incluyeron: frotis nasal y perineal, frotis de heridas superficiales, esputo en pacientes con patología respiratoria crónica o aspirado traqueal si se encontraban en ventilación mecánica ó con traqueostomía, y de orina en pacientes sondados. Las muestras se realizaban al ingreso y semanalmente en los pacientes no colonizados, hasta que no aparecían casos en un período de dos semanas. En las alas donde no se realizaba vigilancia activa, también se realizaron cultivos de vigilancia a los compañeros de habitación de los pacientes colonizados/infectados en una sola ocasión. Las precauciones de

MATERIAL Y MÉTODOS

contacto se implementaron en todos los pacientes colonizados tal y como se han descrito anteriormente.

Los pacientes colonizados fueron evaluados para la realización de un tratamiento de descolonización. El protocolo de descolonización consistía en aplicación de pomada de mupirocina nasal en ambos vestíbulos nasales cada 8 horas más higiene diaria con clorhexidina durante 5 días. Se consideró que los pacientes no eran candidatos a descolonización tópica si presentaba algunas de las siguientes condiciones: herida abierta, colonización respiratoria, ventilación mecánica, traqueostomía, sonda nasogástrica, colonización urinaria en presencia de sonda uretral, infección grave por SARM o resistencia a mupirocina.

Además, se tomaron muestras de vigilancia (frotis nasal exclusivamente) a los sanitarios de estas unidades en una ocasión, al inicio de la jornada laboral. Los sanitarios colonizados por SARM fueron valorados para realizar el protocolo de descolonización con mupirocina nasal. Tras el tratamiento de descolonización, se realizaba un frotis nasal de control (tras una o dos semanas) para comprobar su eficacia.

En enero de 2000, se comenzó a tomar muestras de vigilancia a todos los pacientes procedentes de otros hospitales en las primeras 24 horas desde el ingreso, y a los pacientes que reingresaban y que habían sido identificados previamente como portadores de SARM. Los pacientes que no habían sido candidatos a la descolonización durante el ingreso, eran seguidos tras el alta hospitalaria, reevaluados y tratados con mupirocina cuando era posible. Además se contactaba con los médicos y enfermeras de atención ambulatoria para que tomaran precauciones de contacto al atender a estos pacientes.

2. ESTUDIOS MICROBIOLÓGICOS

Los estudios microbiológicos de la cohorte multicéntrica se realizaron en el Hospital de Bellvitge (Barcelona) y no forman parte de este trabajo.

En cuanto a las cepas aisladas en nuestro centro, la identificación de SARM a partir de muestras clínicas se llevó a cabo siguiendo técnicas microbiológicas estandarizadas. La identificación preliminar de los aislamientos de *S. aureus* se realizó mediante tinción de Gram, morfología de las colonias, catalasa, coagulasa y Vitek 2 (Card AST-P523; bioMérieux, Lyon, France). Todos los SARM fueron confirmados por API Staph (bioMérieux). Las pruebas de sensibilidad a antimicrobianos se realizaron tanto por el sistema Vitek 2 como por el método de microdilución, siguiendo las recomendaciones del CLSI (Centre Laboratory Standard Institute). Los puntos de corte se establecieron de acuerdo con las guías CLSI del año correspondiente. Las muestras de vigilancia eran transportadas a temperatura ambiente y procesadas dentro de las primeras 13 horas tras su recogida. Los escobillones eran introducidos en tubos que contenían 1 ml de caldo nutritivo con cloruro sódico al 6,5% durante 24 horas y eran subcultivadas en placas de agar sangre. La identificación de *S. aureus* se llevó a cabo como se describió anteriormente. La resistencia a meticilina fue determinada por el método de cribado de Mueller-Hinton-Oxacilina, siguiendo las recomendaciones del Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) ⁸⁴.

Para los estudios microbiológicos moleculares se seleccionaron en el laboratorio 149 cepas: las 19 cepas disponibles obtenidas de los 22 sanitarios detectados como colonizados, las 96 cepas disponibles de los 115 episodios de

bacteriemia y 34 cepas disponibles aisladas de muestras de vigilancia activa. Se asignaron perfiles de resistencia antibiótica (PR) en función de la sensibilidad antibiótica a eritromicina, clindamicina, gentamicina, ciprofloxacino, rifampicina, tetraciclina.

Análisis del ADN cromosómico mediante macrorrestricción: tipificación molecular de microorganismos mediante electroforesis en campo pulsante (ECP)³¹¹⁻³¹³

Tiene como objeto reconocer la relación epidemiológica entre aislados y, por tanto, derivados recientes de un microorganismo ancestral común, y a la vez, debe diferenciar aislados no relacionados. Mediante esta técnica separamos fragmentos de ADN cromosómicos de elevado tamaño mediante una técnica especial de electroforesis, en la que se aplican campos eléctricos de incidencia pulsante. Este procedimiento consta de varias fases:

1. Extracción del ADN cromosómico bacteriano.
2. Restricción del ADN, utilizando enzimas de restricción de baja frecuencia de corte.
3. Separación de los fragmentos obtenidos mediante ECP.

De esta manera se consigue dividir el cromosoma bacteriano en patrones sencillos (de 10-20 bandas), lo cual facilita la comparación de unos aislados con otros, permitiendo establecer grados de similitud genética entre las bacterias estudiadas.

– Muestras:

Cultivos bacterianos puros de SARM en placas de agar sangre

- Medios de cultivo, reactivos y productos:

Se utilizaron placas de Mueller- Hinton, agarosa para geles y agarosa de bajo punto de fusión, EDTA, ácido bórico, cloruro sódico, sarcosyl, Tris, lisozima, lisoestafina, proteinasa-K, enzimas de restricción Smal, bromuro de etidio, control de peso molecular *Staphylococcus aureus* NCTC 8325 digerido con Smal.

- Equipamiento y materiales utilizados:

Se utilizó un equipo CHEF-DRII compuesto de: controlador de pulsos, cubeta de electroforesis, sistema de refrigeración y bomba de recirculación de tampón.

- Disoluciones: Ver anexo 4

- Procedimientos

Determinación del inóculo del microorganismo

Se hizo una lista de trabajo asignando números correlativos a cada una de las cepas a estudiar. Se procedió a resuspender biomasa bacteriana en buffer SE ajustando la densidad óptica entre 0.9-1 a 620nm. Seguidamente se mezcló V/V (volumen a volumen) la suspensión bacteriana con agarosa de bajo punto de fusión al 2% en buffer ET y la mezcla obtenida se dispensó en moldes para la solidificación. Se conservó 10 minutos a temperatura ambiente.

Lisis celular

Los bloques conseguidos se introdujeron en tampón ET que contenía 1mg/ml de lysostaphin y 1mg/ml de lysozima y se incubaron a 30°C durante 24 h. Posteriormente fueron transferidos a tampón ET + 1% de sodium dodecyl sulfate

MATERIAL Y MÉTODOS

y proteinasa K (1mg/ml) de dejando actuar a 50°C durante 18-24 h. Finalizada la lisis se realizaron seis lavados con tampón TE a 4°C en intervalos de media hora.

Disgestión del ADN

Cada bloque fue dividido en porciones de tamaño similar y fueron depositados en tubos eppendorf que contenían el tampón de restricción específico de la enzima en el que previamente hemos añadido 20U de Sma I. Se incubó a 30°C 18-24 h

Electroforesis en campo pulsante

Se preparó un gel de agarosa al 1% en 0,5xTBE. Se seleccionó el peine adecuado y se colocaron consecutivamente en cada uno de los dientes los bloques correspondientes, siguiendo el orden establecido al inicio del proceso de restricción. En los extremos se depositaron sendos controles de peso molecular. Se colocó el peine ya cargado con los discos en las ranuras del molde de ECP. Se vertió cuidadosamente la agarosa, evitando que ésta arrastrara alguno de los bloques, y se esperaron 30 minutos hasta que la agarosa solidificara.

Colocación en el sistema CHEF-DRII

Se prepararon 2 L de tampón de electroforesis 0,5xTBE y se vertieron en la cubeta de electroforesis. Se puso en marcha el sistema de acuerdo a los siguientes parámetros: 6V/cm, 14°C, pulsos de 2"-8" durante 12h y 10"-15" por otras 12h.

Finalizada la electroforesis el gel se sumergió en una solución de bromuro de etidio 1µg/ml durante 30 minutos, a temperatura ambiente. Se visualizó el gel en el transiluminador de luz ultravioleta y se fotografió.

Obtención y expresión de los resultados

La lectura e interpretación de los resultados se hicieron sobre la foto tomada del gel. Esta técnica se aplicó para comparar la similitud genética de una serie de aislados y por tanto, para interpretar los patrones de bandas obtenidos, se comparó cada aislado con todos los demás de la serie.

Se contabilizó el número de fragmentos distintos de cada cepa con todas las demás, fragmento a fragmento siguiendo los criterios de Tenover y cols³¹². En función del número de diferencias entre dos patrones clasificamos a los aislamientos en:

- Idénticos. Cuando los dos aislamientos presentaron el mismo número de bandas y éstas tenían aparentemente el mismo tamaño. En este caso ambos aislamientos representan la misma cepa.
- Genéticamente relacionados. Cuando el número de diferencias entre los dos aislamientos era inferior o igual a 3. En este caso, las dos cepas pueden considerarse genéticamente relacionadas (una subtipo de la otra o ambas derivadas de un ancestro común) y sus diferencias pueden ser la consecuencia de los cambios genéticos que se acumulan en las sucesivas generaciones bacterianas.
- Posiblemente relacionados. Cuando los cambios entre los dos patrones pueden ser atribuidos a dos hechos genéticos independientes, el número de cambios puede llegar a ser hasta de 6 (inserciones o deleciones de ADN; o ganancia o pérdida de lugares de restricción).

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

3. ANÁLISIS ESTADÍSTICOS

Estudio A). Las variables cualitativas para datos no apareados se compararon mediante la prueba de la χ^2 o el test de Fisher, si fue necesario, y las variables cuantitativas, mediante la prueba de la T de Student o de la U de Mann-Whitney cuando la distribución de las variables no era normal.

Estudio B). En los estudios de cohortes, se calcularon los riesgos relativos para los eventos estudiados con intervalos de confianza del 95%. Se realizaron análisis multivariantes mediante regresión logística binomial para identificar las variables con asociación independiente con el evento estudiado, y se facilitan los datos como odds ratio e intervalos de confianza al 95%.

Estudio C). Se realizaron análisis estadísticos descriptivos.

Estudio D). Se realizaron dos tipos de análisis. En el primero, los datos del período pre-intervención se compararon con los del período post-intervención, el cual fue dividido en el periodo A post-intervención (que incluye el año 1999) y el período B post-intervención (del año 2000 al 2003). Los datos se expresan como tasas de incidencia y riesgos relativos (RR) con un 95% de intervalo de confianza. El segundo tipo de análisis, utilizó el análisis de regresión segmentada para investigar el efecto de la intervención en la evolución de las tasas mensuales³¹⁴.

4. ANEXOS

Anexo 1. ESTUDIO GEIH-GEMARA-REIPI-SARM 2003. ENCUESTA SOBRE MEDIDA DE CONTROL DE S. AUREUS RESISTENTE A METICILINA.

Hospital: Código:.....

1. ¿Existe en su centro un programa específico de control de infecciones por SARM?

- a. Existe un programa específico
- b. Existe un programa genérico de control de microorganismos multirresistentes
- c. No
- d. Dato desconocido

2. Las precauciones/aislamiento de contacto en su hospital (señalar solo una):

- a. Se toman siempre (o prácticamente) con todos los pacientes de los que se aísla un SARM en cualquier muestra
- b. Se toman a veces, dependiendo de la unidad y/o de la muestra en que se haya aislado el SARM, o de que exista un brote epidémico
- c. Se toman excepcionalmente con pacientes con SARM
- d. No se toman nunca con pacientes con SARM
- e. Dato desconocido

- 3. (Contestar sólo si en la pregunta anterior se contestó a, b ó c). Las precauciones de contacto para pacientes con SARM en su centro incluyen (puede señalar más de una):**
- a. Uso de bata
 - b. Uso de guantes
 - c. Uso de mascarilla (al menos en determinadas circunstancias)
 - d. Cartel en la puerta
 - e. Dato desconocido
- 4. En su centro ¿existe personal de enfermería con dedicación parcial o completa con el cometido de que las medidas de aislamiento de contacto se lleven a cabo correctamente?**
- a. Si
 - b. No
 - c. Solo en determinadas circunstancias
 - d. Dato desconocido
- 5. En las habitaciones/boxes donde ha estado ingresado un paciente con SARM, ¿se realiza habitualmente limpieza terminal cuando el paciente deja la habitación?**
- a. Sí
 - b. No
 - c. Dato desconocido

6. De las siguientes, señale el tipo de estructura que más se asemeja a la de la UCI de su hospital (puede señalar más de una):

- a. Habitaciones individuales
- b. Boxes semicerrados individuales
- c. Habitaciones de 2 a 6 pacientes
- d. Unidad abierta de más de 6 pacientes
- e. Otras

7. ¿Se realiza alguna vez en su centro estudio de sanitarios colonizados/portadores de SARM?

- a. Si
- b. No
- c. Dato desconocido

Si la respuesta en NO, pase a la pregunta 9

8. En el caso de que haya contestado sí a la pregunta anterior: Señale en qué circunstancias se realiza (puede señalar más de una):

- a. Rutinaria y periódicamente a sanitarios de algunas unidades. Señale qué unidades:
.....
- b. En aquellas unidades/áreas en las que se detecta un brote o un número de casos determinado
- c. En aquellas unidades/áreas en las que se detecta un brote o número de casos determinado y la situación no se controla tras instaurar otras medidas

- d. En unidades/áreas con endemia de infecciones por SARM
- e. Solo en circunstancias muy excepcionales o a determinadas personas (no a todos los sanitarios)
- f. Dato desconocido

9. ¿En cuantas unidades/áreas se ha realizado estudio de sanitarios colonizados/portadores de SARM durante el año 2002?

..... unidades/áreas

Dato desconocido

10. Cuando encuentran un sanitario colonizado/portador de SARM (puede señalar más de una):

- a. Repiten la muestra antes de tomar ninguna medida
- b. Se le indica un tratamiento de descolonización que incluye mupirocina nasal
- c. Se le indica un tratamiento de descolonización que no incluye mupirocina nasal
- d. Se le cambia de unidad/servicio o de ocupación siempre
- e. Se le cambia de unidad/servicio o de ocupación si fracasa la descolonización
- f. Dato desconocido

11. ¿Se realizan en su hospital cultivos para detectar pacientes colonizados por SARM (vigilancia ó búsqueda activa) en alguna circunstancia?

- a. Sí
- b. No
- c. Dato desconocido

12. Si contestó SI a la pregunta anterior: Señale en qué circunstancias se realizan cultivos para detectar pacientes colonizados por SARM (puede señalar más de una):

- a. Vecinos de habitación de un paciente con SARM
- b. Rutinaria y periódicamente en determinadas unidades
- c. En unidades/áreas en las que se detecta un brote ó número de casos determinado
- d. En unidades/áreas con endemia de SARM
- e. Pacientes que provienen de un área de riesgo de otro hospital (UCI)
- f. Todos los pacientes trasladados de otros hospitales
- g. Pacientes previamente con SARM que reingresan
- h. Pacientes que ingresan procedentes de centros de ancianos, asilos, etc.
- i. Dato desconocido

13. ¿Qué cultivos realizan para detectar pacientes colonizados por

SARM?

a. Frotis nasal	Siempre	A veces	Nunca
b. Frotis cutáneo	Siempre	A veces	Nunca
c. Frotis faríngeo	Siempre	A veces	Nunca
d. Muestra respiratoria	Siempre	A veces	Nunca
e. Orina	Siempre	A veces	Nunca
f. Frotis de heridas/úlceras	Siempre	A veces	Nunca
g. Otras	Siempre	A veces	Nunca
h. Dato desconocido			

14. Señale las indicaciones para las que se utiliza la mupirocina nasal para pacientes en su hospital

- a. Descolonización de todos los pacientes colonizados ó infectados
- b. Descolonización de algunos pacientes colonizados
- c. No se utiliza
- d. Otros usos
- e. Dato desconocido

15. Si en la pregunta anterior contestó la respuesta b: Indique si se utiliza la mupirocina nasal para descolonizar pacientes en alguna de estas circunstancias en su centro:

a. Sonda nasogátrica	Nunca	Depende	Siempre
b. Colonización respiratoria	Nunca	Depende	Siempre
c. Ventilación mecánica	Nunca	Depende	Siempre
d. Traqueostomía	Nunca	Depende	Siempre
e. Catéter vascular	Nunca	Depende	Siempre
f. Úlceras o heridas abiertas	Nunca	Depende	Siempre
g. Sonda urinaria	Nunca	Depende	Siempre
h. Datos desconocidos			

16. ¿Se realiza formación específica sobre SARM al personal en su hospital?

- a. Sí, regularmente
- b. Sí, ocasionalmente
- c. Sí, en caso de considerarse necesario
- d. No
- e. Dato desconocido

17. ¿Se realizan informes sobre la situación de SARM para las unidades asistenciales del hospital?

- a. Sí, regularmente
- b. Sí, ocasionalmente

- c. Sí, en caso de considerarse necesario
- d. No
- e. Dato desconocido

18. Definiría la situación de SARM en su centro en los últimos años como (puede señalar más de una):

- a. Endémica
- b. Brotes epidémicos aislados
- c. Brotes epidémicos frecuentes
- d. Casos esporádicos

19. Indique los siguientes datos REFERENTES AL AÑO 2002 (si es posible, rellene la fila correspondiente a PACIENTES; si no es posible dar los datos referidos a pacientes, rellene la ficha correspondiente a CULTIVOS).

	Nº total casos SARM	Nº casos bacteriemia SARM	Nº total casos SAMS	Nº de ingresos	Nº estancias
PACIENTES					
CULTIVOS					

- Nº total casos SARM: nº de PACIENTES en los que se aisló SARM de una MUESTRA CLÍNICA a lo largo del año 2002 (si un paciente tiene más de

una muestra con SARM, solo se contabiliza una vez). Si no puede obtener este dato, puede indicar como alternativa el n° de cultivos en los que se aisló SARM a lo largo del año 2002.

- N° casos bacteriemia SARM: idem pero con SARM aislado de hemocultivos.
- N° total casos SAMS: idem pero con SAMS

Anexo 2. ESTUDIO GEIH-GEMARA-REIPI-SARM 2003. PROTOCOLO DE RECOGIDA DE DATOS DE LAS CEPAS DE S.AUREUS RESISTENTES A METICILINA

Hospital: Código:

1. Identificación paciente (dos primeras letras de primer apellido, dos primeras letras de segundo apellido y dos primeras letras del nombre:

Código:

2. Edad: años meses días **Sexo:** H M

3. Enfermedad de base: SI NO.

Diabetes Enf. pulmonar crónica Infarto miocardio Insuf. cardiaca

Enf. vascular periférica Demencia Enf. tejido conectivo Enf.

ulcerosa

Enfermedad hepática sin complicaciones con complicaciones

Accidente vascular cerebral Leucemia Linfoma

Neoplasia sólida sin metástasis Neoplasia sólida con metástasis

Enfermedad renal moderada o severa SIDA

Otras

Pie diabético Úlcera por presión Obesidad mórbida

Índice Charlson (no rellenar):

MATERIAL Y MÉTODOS

Gravedad (McCabe): No fatal Últimamente fatal Rápidamente

fatal

Motivo de ingreso:

Índice APACHE II (solo casos de infección):

4. Area de hospitalización: Unidad ó servicio:

Adultos: Urgencias Médico Quirúrgico UCI

Pediatría: Urgencias Médico Quirúrgico UCI

No ingresado

Ingreso en año previo: Sí No

5. Fecha de cultivo:/...../..... **Estancia previa al cultivo:** días

6. Tipo de muestra: Hemocultivo Esputo ó aspirado bronquial Lavado

bronquialvelolar ó cepillo bronquial telescopado Otra respiratoria

Exudado/absceso (Localización.....) Orina Catéter LCR

Articular Osea Otros

7. Adquisición de SARM:

Comunitaria

Nosocomial

Relacionada con la atención sanitaria

8. Factores extrínsecos (presentes el día de la toma de la muestra):

Catéter venoso: central periférico Catéter arterial Sonda urinaria

Sonda nasogástrica (aspiración) Sonda nasogástrica (alimentación)

Ventilación mecánica Alimentación parenteral

Cirugía Localización: Craneal Cabeza-Cuello-ORL Tórax Abdominal

Miembros Otras

Hemodiálisis Diálisis peritoneal

Otros

9. ¿Había tenido aislamiento de MRSA este paciente con anterioridad?

SI (ingreso actual Ingreso previo En otro centro) No

10. Antibioterapia previa a la toma del cultivo: SI NO

- Ingresados (recoger todos los que haya recibido durante >24 horas durante el ingreso hasta la fecha del cultivo):

.....

.....

- No ingresados (recoger todos los que haya recibido en los últimos dos meses):

.....

.....

11. Aspectos clínicos:

Colonización Infección. Tipo de infección: Especificar

.....

Según criterios de los CDC (señalar uno aunque esté relacionada con la cirugía):

Neumonía Otras infecciones respiratorias

(especificar).....

Meningitis Infección del tracto urinario

Bacteriemia primaria por catéter (segura ó probable)

Endocarditis Artritis Osteomielitis Piel y tejidos blandos

Otra

Si además la infección está en relación con cirugía: Inf. de localización quirúrgica:

incisión–superficial incisión-profunda órgano/espacio (especificar)

.....

Clínica:

T^a máxima el día de la toma de la muestra: °C

Sepsis Sepsis grave Shock séptico

Bacteriemia secundaria Foco secundario Endocarditis

Otras complicaciones:

En caso de bacteriemia: se realizó ecocardiograma SI (TT TE) NO

En caso de infección de catéter vascular: se retiró el catéter: Sí No

12. Tratamiento antimicrobiano sistémico:

- Empírico (antes de conocer etiología y sensibilidad):

Apropiado No apropiado

Antimicrobiano	Vía (IV, IM, oral)	Dosis	Día inicio	Día final

- Dirigido (tras conocer sensibilidad):

Apropiado No apropiado

Antimicrobiano	Vía (IV, IM, oral)	Dosis	Día inicio	Día final

13. Tratamiento descolonización: SI (especificar antimicrobiano:

.....) NO

14. Pronóstico (al alta ó a los 30 días de hospitalización si sigue ingresado)

Recidiva: SI NO

Muerte: SI (relacionada con la infección) NO

Estancia posterior a la toma de la muestra: días

Anexo 3. ESTUDIO GEIH-GEMARA-REIPI-SARM 2003. PROTOCOLO DE DATOS DEL HOSPITAL

Nombre del Hospital: Código (no rellenar):

Ciudad:

Investigadores del centro	Servicio	e-mail
.....	
.....		
.....	
.....		
.....

Tipo de Hospital: Comarcal General Regional Otros

Población atendida:

Se realizan transplantes: Órganos sólidos Órganos

Médula ósea

Ninguno

Dispone de: Unidad de quemados

	Camas	Ingresos en el mes de estudio	Estancias en el mes de estudio
Hospital			
UCI adultos			
UCI neonatal			
Servicios médicos			
Servicios quirúrgicos y M-Q			
Pediatría (excepto UCI neonatal)			

Nº total de cepas de *S.aureus* aisladas durante el mes de estudio, excluyendo las procedentes de estudios de colonización o vigilancia:

.....

(contabilizando sólo un aislamiento por paciente Si No, imposible realizar este cálculo):

- Nº de *S.aureus* sensibles a meticilina: Adq. comunitaria:.....
Adq. nosocomial:.....

- Nº de *S.aureus* resistentes a meticilina: Adq. comunitaria:.....
Adq. nosocomial:.....

MATERIAL Y MÉTODOS

Especifique, marcando con una X, el sistema utilizado en su laboratorio para el estudio de la sensibilidad en *S.aureus* y la frecuencia:

	Rutina	Ocasional
Disco-difusión		
E-Test		
Microdilución		
Sistemas automatizados (¿Cual?):)		

¿Utiliza algún método, fenotípico ó genotípico (E-Test, Látex para detectar PBP2a, PCR) para confirmar la resistencia a meticilina en las cepas de *S.aureus*?

Nunca

Siempre (Especifique cual)

Ocasionalmente (Especifique cual)

Anexo 4. COMPOSICIÓN DE LAS SOLUCIONES TAMPÓN

○ Tampón SE pH7,5

75mM Na Cl

25mM EDTA

○ Tampón ET pH 7,5

10mM Tris hydrochloride

100mM EDTA

○ Tampón TE pH7.5

10mM Tris

10mM EDTA

○ TBE (10x) pH 8

890 mM Tris

890 mM Acido bórico

20 mM EDTA

RESULTADOS

A. ENCUESTA SOBRE INCIDENCIA Y MEDIDAS DE CONTROL DE STAPHYLOCOCCUS AUREUS RESISTENTE A METICILINA EN HOSPITALES ESPAÑOLES.

Contestaron la encuesta 61 de los 71 hospitales participantes en el proyecto (86%), distribuidos en once comunidades autónomas de la siguiente forma: 16 en Cataluña, 8 en la Comunidad Valenciana, 7 en Galicia, 6 en la Comunidad de Madrid, 5 en Asturias, Canarias y País Vasco, 4 en Andalucía, 3 en Castilla La Mancha, y 1 en Baleares y Comunidad de Murcia. Los hospitales participantes atienden a una población superior a los 16 millones de habitantes; los porcentajes de población atendida no son homogéneos entre las distintas Comunidades Autónomas. Las características generales de los centros participantes se resumen en la tabla 6.

El porcentaje medio de preguntas referidas a medidas de control respondidas por centro fue del 91%.

RESULTADOS

Tabla 6. Características de los 61 centros participantes en la encuesta sobre medidas de control de SARM

Tipo de hospital	Nº (%)
Segundo nivel ó comarcal	18 (30)
Tercer nivel o general	35 (57)
Privados	8 (13)
Número de camas	
Menos de 200	16 (26)
200 a 499	21 (34)
500 o más	24 (39)
Disponibilidad de	
Unidad de Cuidados Intensivos	50 (82)
Unidad de grandes quemados	3 (5)
Programa de trasplantes	23 (38)

SARM: *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina

Métodos microbiológicos

En 43 hospitales (71%) se utiliza de forma rutinaria algún sistema automatizado para realizar el estudio de la sensibilidad de *S. aureus*; el método de disco-placa se utiliza en 25 (41%) (algunos centros utilizan ambos) y el *E-test* en 3 (5%). En 17 centros (28%) se utiliza rutinariamente algún método adicional fenotípico o genotípico para confirmar la resistencia a meticilina y en 27 (44%) se utilizan ocasionalmente.

Datos de incidencia y percepción de la situación epidemiológica

Los datos de incidencia de infecciones/colonizaciones por SARM fueron facilitados por 51 hospitales (84%): 43 (70% del total) pudieron ofrecer datos basados en número de pacientes nuevos colonizados o infectados por SARM, mientras que los 8 restantes (13%) sólo pudieron proporcionar datos basados en número de cultivos con aislamiento de SARM; 17 centros enviaron ambos tipos de datos. Los datos globales se muestran en la tabla 7 y por tamaño de hospitales en la tabla 8 y figura 2.

RESULTADOS

Tabla 7. Incidencia acumulada y densidad de incidencia de infección/colonización por SARM y de cultivos con SARM durante el año 2002 referida por los hospitales.

	Número de hospitales	Media	Mediana	Rango
Casos* /100 ingresos	43	0,88	0,45	0,06-9,32
Casos*/1000 estancias	43	1,00	0,56	0,11-15,7
Episodios de bacteriemia por SARM/100 ingresos	43	0,066	0,045	0-0,216
Episodios de bacteriemia por SARM/1000estancias	43	0,075	0,060	0-0,213
Casos*/100 pacientes con <i>S. aureus</i>	43	21	20	6-75
Cultivos**/100 ingresos	25	2,02	0,62	0,07-22,13
Cultivos**/1000 estancias	25	2,61	0,74	0,12-37,39
Cultivos**/100 cultivos con <i>S. aureus</i>	25	25	18	6-87

*Número de pacientes nuevos hospitalizados con colonización/infección por SARM

(*Staphylococcus aureus* resistente a meticilina)

**Número de cultivos con aislamiento de SARM

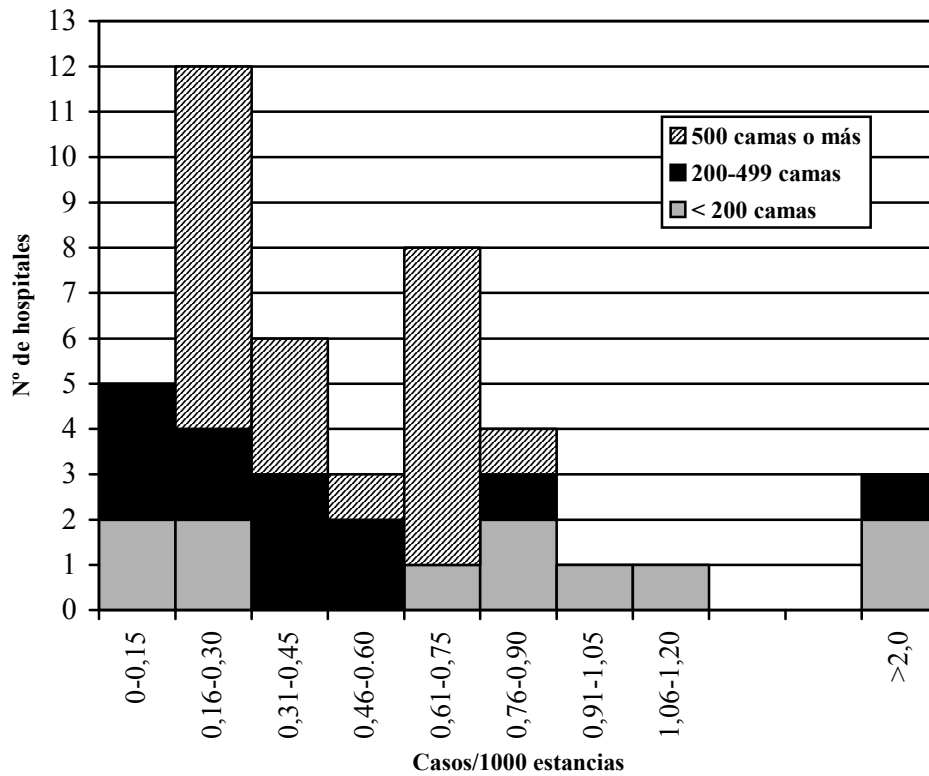
Tabla 8. Incidencia de infección/colonización por SARM en función del tamaño de los centros entre los 43 que facilitaron los datos de pacientes

	<200 camas	200-499 camas	>=500 camas
Número de hospitales	11	12	20
Incidencia media*	1,11	1,08	0,64
Mediana*	0,81	0,34	0,58
Rango*	0,06-5,09	0,12-9,3	0,16-0,78
Hospitales con incidencia indicativa de elevada transmisión**	9 (82%)	7 (58%)	10 (50%)

*Casos de infección/colonización por SARM (*Staphylococcus aureus* resistente a meticilina) por 100 ingresos.

**En función de los puntos de corte tomados de la referencia 112.

Figura 2. Histograma de incidencias de infección/colonización por SARM en los 43 hospitales que facilitaron los datos.



Entre los 17 centros que ofrecieron ambos tipos de datos, los datos basados en cultivos sobreestimaron la incidencia respecto a los datos basados en pacientes en 0,16 casos/100 ingresos de media, y el porcentaje de *S. aureus* en un 5%. Los análisis relacionados con la incidencia se realizaron sólo con los 43 centros que pudieron ofrecer datos basados en pacientes.

En función de los puntos de corte establecidos por Wenzel et al¹¹², 26 hospitales (60%) mostraron una elevada tasa de transmisión (tabla 7). En cuanto a la autopercepción de la situación de SARM, 24 centros (39%) la definió como endémica o brotes epidémicos frecuentes, 19 (31%) como brotes epidémicos poco frecuentes o aislados y 18 (30%) como casos aislados o esporádicos. La

incidencia de SARM (mediana, rango) durante ese año en estos 3 grupos de hospitales fue de 0,66 (0,22-2,91), 0,52 (0,11-1,91) y 0,33 (0,15-0,60) casos/100 ingresos respectivamente. Las diferencias sólo fueron estadísticamente significativas entre los hospitales que catalogaron su situación de endémica y los que la catalogaron de casos esporádicos ($p = 0,01$). Doce hospitales (28%) que mostraban una elevada incidencia en función de los puntos de corte establecidos describieron su situación como de brotes o casos aislados. La densidad de incidencia de bacteriemia por SARM mostró una relación directa con la de infección/colonización por SARM ($r = 0,54$, $p = 0,01$).

Medidas de control de SARM en los hospitales participantes

Las medidas de control de SARM que se llevan a cabo en los hospitales participantes se resumen en la tabla 9.

Con respecto al personal de enfermería con dedicación específica a la vigilancia y control de las infecciones nosocomiales, 10 hospitales (16%) disponen de ≥ 1 enfermera con dedicación exclusiva a estas tareas por cada 250 camas y 4 (7%) ≥ 1 por cada 200 camas. Dado que en algunos centros hay personal de enfermería con dedicación parcial a estas tareas, si sumamos los tiempos de dedicación puede considerarse que en 23 centros (38%) existe una dedicación de personal equivalente a ≥ 1 enfermera por cada 250 camas y en 5 (8%) ≥ 1 enfermera por cada 200 camas.

Tabla 9. Medidas de control de SARM utilizadas en los centros participantes

CUESTIONARIO	HOSPITALES (%)
Existe un programa de control específico para control de SARM	50 (82)
Se realizan actividades de formación específicas sobre control de SARM para el personal sanitario:	
Regularmente	18 (29)
Ocasionalmente o en caso de necesidad	37 (61)
No se realizan	6 (10)
Se proporcionan informes sobre la situación de SARM a las unidades asistenciales afectadas:	
Regularmente	18 (30)
Ocasionalmente o en caso de necesidad	37 (60)
No se realizan	6 (10)
Existe personal de enfermería con dedicación específica a la vigilancia y control de la infecciones nosocomiales	53 (86)
El personal de control de infecciones tiene entre sus cometidos específicos la vigilancia del cumplimiento de las medidas de aislamiento	45 (74)
Se indica aislamiento de contacto para los pacientes colonizados o infectados por SARM	
Siempre	58 (95)
Depende de la unidad o situación epidemiológica	3 (5)
Medidas incluidas entre las precauciones de contacto:	
Uso de guantes	61 (100)
Uso de bata	60 (98)
Uso de mascarilla en determinadas situaciones	53 (87)
Cartel indicador del aislamiento en la puerta de la habitación	46 (75)
Se realiza limpieza terminal de la habitación al alta o traslado del paciente colonizado/infectado SARM	59 (96)
Se realiza cribado de pacientes portadores de SARM en alguna circunstancia:	57 (93)
Vecinos de habitación de un paciente colonizado o infectado por SARM	44 (72)
Todos los pacientes en una unidad ante un brote epidémico de SARM	32 (52)
Todos los pacientes de unidades con endemia de SARM	8 (13)
Periódica o rutinariamente a todos los pacientes de determinadas unidades	13 (21)
Pacientes trasladados desde otros hospitales	11 (18)
Pacientes trasladados desde áreas de riesgo de otros hospitales	21 (34)
Pacientes que ingresan procedentes de centros geriátricos	14 (23)
Pacientes previamente colonizados por SARM que reingresan	41 (67)
Se indica tratamiento de descolonización de pacientes colonizados por SARM en alguna circunstancia	55 (90)
El tratamiento de descolonización se realiza con mupirocina	53 (87)
El tratamiento con mupirocina se indica a todos los pacientes colonizados o infectados por SARM	33 (54)
El tratamiento con mupirocina se indica sólo en determinadas circunstancias	22 (36)
El tratamiento de descolonización se realiza con otros antimicrobianos	2 (1)
Se realiza cribado de trabajadores sanitarios portadores de SARM en alguna circunstancia:	54 (89)
Como medida inicial ante un brote epidémico de SARM en una unidad	34 (56)
Como medida adicional en un brote que no se controla con otras medidas	13 (21)
En unidades con endemia de SARM	3 (5)
De forma periódica o habitual en algunas unidades	4 (7)
En otras circunstancias	7 (11)
Hospitales que han realizado cribado a todos los sanitarios de alguna unidad a lo largo de 2002	32 (52)
Se indica tratamiento de descolonización a los sanitarios colonizados	54 (89)

RESULTADOS

En cuanto a las muestras que se toman para la detección de pacientes colonizados por SARM (cribado o *screening* de portadores) en los 57 hospitales donde esta medida se lleva a cabo, las muestras que con más frecuencia se toman de manera sistemática son el frotis nasal (97% de centros), el de úlceras ó heridas (40%), y el cutáneo (23%). Las siguientes muestras se toman solo en determinadas circunstancias: esputo ó aspirado traqueal (51% de centros) y orina (39%). Finalmente, no se toman nunca frotis faríngeo y orina en el 25% de los hospitales, esputo ó aspirado traqueal en el 16% y frotis cutáneo en el 14% (tabla 10).

Tabla 10. Muestras que se toman para la búsqueda activa de pacientes colonizados por SARM en los 57 hospitales que llevan a cabo esta estrategia. Los datos se expresan como número de hospitales (porcentaje)

	Siempre	A veces	Nunca	No contestado
Frotis nasal	54 (97)	3 (5)	0	0
Frotis de piel	13 (23)	22 (39)	8 (14)	14 (25)
Frotis faríngeo	7 (12)	15 (26)	14 (25)	21 (37)
Esputo u otras muestras respiratorias	0	29 (51)	9 (16)	19 (33)
Orina	0	22 (39)	14 (25)	21 (37)
Frotis de úlceras ó heridas	23 (40)	22 (39)	2 (4)	10 (18)

Las circunstancias que condicionan la indicación de mupirocina en los centros que la utilizan para descolonización de pacientes se resumen en la tabla

11

Tabla 11. Circunstancias que condicionan la indicación de mupirocina nasal como tratamiento de descolonización de pacientes colonizados por SARM en los 54 hospitales que la utilizan

Se indica mupirocina

	Siempre	A veces*	Nunca	No contestado
El paciente presenta colonización respiratoria por SARM	33 (61)	8 (15)	11 (20)	2 (4)
El paciente está bajo ventilación mecánica	33 (61)	4 (7)	15 (28)	2 (4)
El paciente está traqueotomizado	33 (61)	4 (7)	15 (28)	2 (4)
El paciente tiene un catéter vascular	34 (63)	8 (15)	10 (19)	2 (4)
El paciente tiene sonda nasogástrica	32 (59)	5 (9)	14 (26)	3 (6)
El paciente tiene sonda urinaria	33 (61)	8 (15)	10 (19)	3 (5)
El paciente tiene alguna herida abierta o úlcera	34 (63)	5 (9)	13 (24)	2 (4)

Los datos se muestran como número de hospitales que indican mupirocina (porcentaje).

*La indicación se realiza o no en función de otras circunstancias.

SARM: *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina

Los hospitales que pudieron ofrecer los datos de incidencia por pacientes tenían con más frecuencia un programa de control de SARM específico (91% frente a 59%, $p=0,008$), realizaban cultivos de vigilancia a los reingresos (82% frente a. 41%, $p=0,003$) y habían realizado cultivos de vigilancia a todos los sanitarios en alguna unidad en el año previo (73% frente a 39%, $p=0,04$). Para el resto de medidas, aunque los porcentajes de aplicación para la mayoría de ellas fueron más elevados entre los primeros, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas. No hemos podido realizar un análisis de la relación entre incidencia y utilización de medidas, dado que un 30% de centros no pudieron proporcionar datos de incidencia y que, precisamente, la utilización de medidas fue menos frecuente en esos centros. En cuanto a la frecuencia de

RESULTADOS

utilización de medidas en función de la percepción de la situación de SARM, no se encontraron diferencias salvo en la realización de cribado de portadores, que fue menos frecuente en los centros que consideran su situación como casos o brotes aislados frente al resto (78% frente a 98%, $p=0,04$).

B. ESTUDIO MULTICÉNTRICO DE COHORTES PARA ESTUDIO DE LAS CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y EPIDEMIOLOGICAS DE LA INFECCIÓN/COLONIZACIÓN POR *STAPHYLOCOCCUS AUREUS* RESISTENTE A METICILINA EN HOSPITALES ESPAÑOLES.

Hospitales participantes

En este estudio participaron 64 hospitales. Los hospitales se distribuyeron en 11 Comunidades Autónomas: 17 en Cataluña, 8 en Galicia, 7 en la Comunidad Valenciana, 6 en la Comunidad de Madrid, 5 en Canarias, Andalucía, País Vasco y Castilla La Mancha , 4 en Asturias, y 1 en Baleares y Comunidad de Murcia.

De los 64 hospitales participantes, 59 enviaron datos relativos a las características generales de su centro, las cuales se muestran en la tabla 12.

Tabla 12. Características generales de los centros participantes en la cohorte multicéntrica

Tipo de hospital	Nº (%)
Segundo nivel ó comarcal	18 (30,5)
Tercer nivel	34 (57,6)
Otros	7 (11,9)
Número de camas	
Menos de 500	34 (57,6)
500 a 1000	19 (32,2)
Más de 1000	6 (10,2)
Disponibilidad de	
Unidad de Cuidados Intensivos	50 (84,7)
Unidad de grandes quemados	3 (5,1)
Programa de transplantes	23 (39)

Incidencia y adquisición de SARM

Durante el período del estudio (junio de 2003) se incluyeron 370 casos de colonización o infección por SARM en 59 hospitales (92%) de los 64 participantes; no hubo ningún caso en 5 centros (todos ellos con menos de 200 camas). El rango de casos por hospital estuvo entre 0 y 23 casos. Las tasas basadas en datos poblacionales fueron calculadas en 41 centros (aquellos en los que el laboratorio de Microbiología del centro participante procesaba todas las muestras microbiológicas del área sanitaria asignada). En estos, la tasa de incidencia global de colonización o infección por SARM fue de 2,31 casos/100.000 habitantes-mes, y la de bacteriemia por SARM fue de 0,23 casos/100.000 habitantes-mes.

Entre los 370 casos, 202 (55%) fueron considerados de adquisición nosocomial. Entre los restantes 168 pacientes, en 139 (38% de la serie completa) existían datos que indicaban una significativa relación con la atención sanitaria: centros sociosanitarios o residencias geriátricas, 40 pacientes (24%); ingreso previo, 63 (38%); seguimiento en consultas externas, 39 (23%); y hemodiálisis, 6 (4%); un caso se trataba de un trabajador sanitario. En 3 pacientes (0,8%) se consideró que la adquisición de SARM era estrictamente comunitaria. Finalmente, la relación previa con la atención sanitaria no pudo ser adecuadamente establecida en los 26 pacientes restantes (7% de toda la serie).

De entre los 168 pacientes con SARM no nosocomial, 69 estaban siendo atendidos ambulatoriamente en el momento de la toma del cultivo y el resto en servicios de Urgencia o en servicios de hospitalización (aunque llevaban menos de 48 horas ingresados).

En cuanto a los pacientes con adquisición nosocomial de SARM, en el momento de la toma de la muestra, 89 de estos pacientes (46%) se encontraban ingresados en servicios médicos, 67 (34%) en servicios quirúrgicos y 40 en UCIs (20%); este dato no estaba disponible en 6 pacientes. No hubo ningún paciente pediátrico. La estancia mediana previa a la toma del cultivo en los pacientes con SARM nosocomial fue de 10 días (rango entre 0 y 330). La incidencia nosocomial se pudo calcular en base a los datos obtenidos en 51 hospitales. La incidencia media global fue de 0,15 casos por 100 ingresos y 0,21 casos por 1.000 estancias, y fue mayor en UCIs que en los servicios médicos y quirúrgicos. Atendiendo a la incidencia de cada hospital, la mediana fue de 0,11 casos por 100

RESULTADOS

ingresos (rango: 0-0,54) y 0,16 casos por 1000 estancias (rango 0-1) (Ver tabla 13

y

figura 3 y figura 4).

Tabla 13. Incidencia nosocomial global en el mes de estudio (51 hospitales)

	Global		Mediana (rango intercuartílico)	
	Casos/100 ingresos	Casos/1000 estancias	Casos/100 ingresos	Casos/1000 estancias
Global	0.15	0.21	0.11 (0.04-0.20)	0.16 (0.06-0.27)
Servicios médicos	0.18	0.19	0.19 (0-0.30)	0.15 (0-0.30)
Servicios quirúrgicos	0.10	0.17	0 (0-0.18)	0 (0-0.24)
Cuidados Intensivos	0.65	1.18	0.06 (0-2.25)	0 (0-4.22)

Figura 3. Histograma de la incidencia nosocomial global por 100 ingresos (Número de hospitales/Incidencia nosocomial por ingresos)

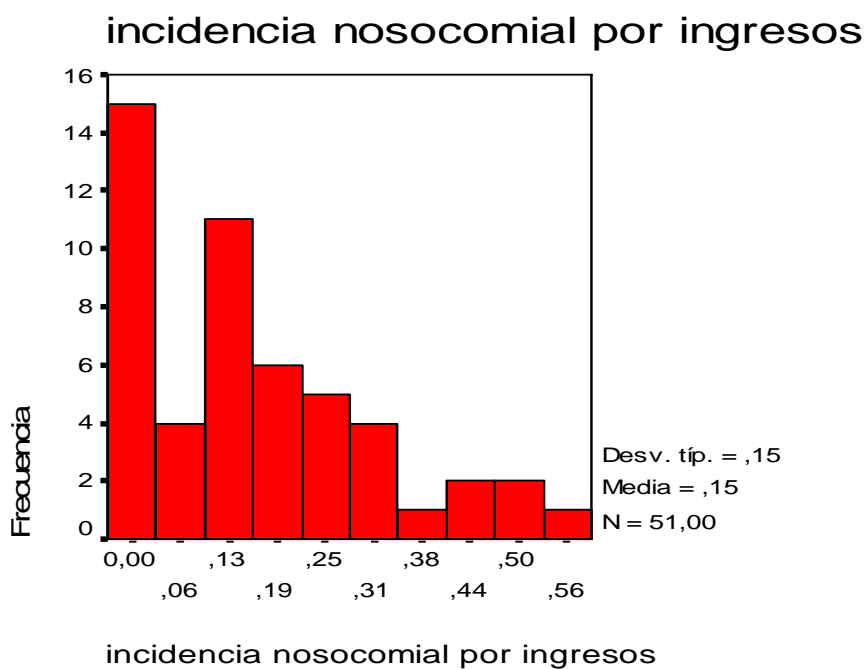
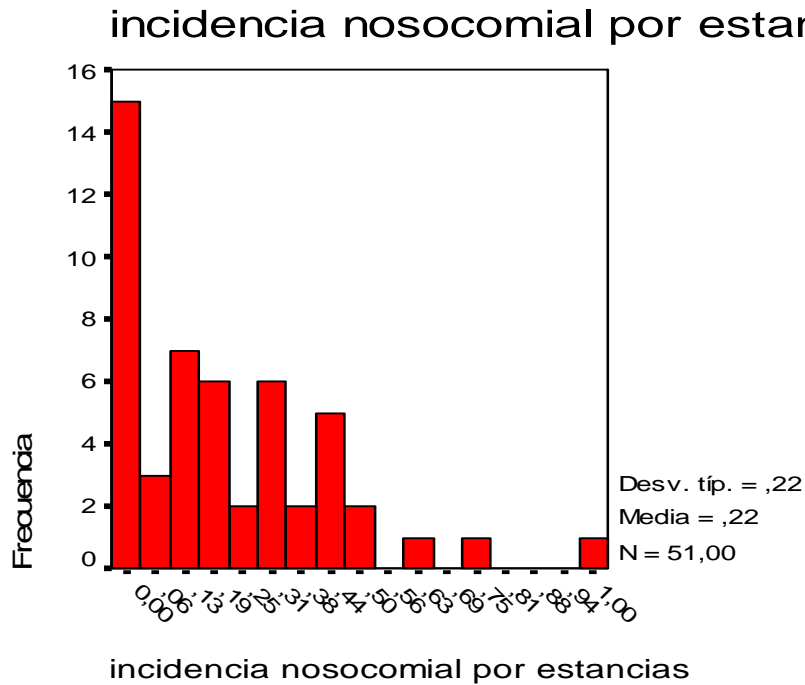


Figura 4. Histograma de la incidencia nosocomial global por 1000 estancias (Número de hospitales/Incidencia nosocomial por estancias)



El porcentaje global de pacientes con aislamiento de SARM nosocomial entre los pacientes con *S. aureus* nosocomial fue del 20,2%, y la mediana del porcentaje fue del 20,0% (rango intercuartílico: 4,1%-28,0%). Existió una fuerte correlación entre incidencia nosocomial y el porcentaje de SARM ($r = 0,59$; $r^2 = 0,35$; $p < 0,001$). No encontramos diferencias significativas entre hospitales con 200-499 camas y hospitales con 500 o más camas en términos de tasas de incidencia nosocomial (mediana de número de casos/1000 estancias, 0,15 vs 0,21; $p = 0,1$) o porcentaje de SARM (mediana, 19% vs 20%; $p = 0,4$). Como tan sólo uno de cada siete hospitales con menos de 200 camas tuvo casos nosocomiales, no usamos estos hospitales para comparar incidencias nosocomiales.

RESULTADOS

Si incluimos en los numeradores todos los casos de SARM relacionados con la atención sanitaria (y no sólo aquellos considerados como nosocomiales) las tasas de incidencia nosocomial resultantes son de 0,34 casos por 100 ingresos o 0,47 casos por 1000 estancias.

Epidemiología clínica y factores predisponentes

Los tipos de muestras donde se aisló por primera vez SAMR se recogen en la tabla 14; las más frecuentes fueron las de úlceras (28,1%), las de heridas/abscesos (20,5%), las respiratorias (20,3%), y las de hemocultivos (15,9%).

Tabla 14. Tipos de muestras donde se aisló *S. aureus* resistente a meticilina.

Muestra	Nº (%)
Hemocultivo	59 (15,9)
Respiratoria	75 (20,3)
Herida/absceso	76 (20,5)
Úlcera	104 (28,1)
Orina	34 (9,2)
Catéter	12 (3,2)
Articular	4 (1,1)
Otras	21 (5,7)

Las características intrínsecas de los pacientes se resumen en la tabla 15. De manera resumida: la mediana de edad fue 71 años (rango: 11-100), el 60% fueron varones y el 90,2% tenía algún tipo de enfermedad crónica de base. Para la escala de Charlson, la puntuación mediana fue de 2 puntos (rango: 0-12). Las

patologías de base más frecuentes fueron la diabetes mellitus (28,9%), la patología pulmonar crónica (21,1%), la neoplasia (21,1%), y la enfermedad vascular periférica (18,1%).

Tabla 15. Factores intrínsecos a los pacientes colonizados o infectados por *S. aureus* resistente a meticilina.

Factores intrínsecos	N (%)
Sexo varón	222 (60)
Enfermedad crónica de base	334 (90,2)
McCabe no fatal	201 (60,1)
McCabe últimamente fatal	101 (30,3)
McCabe rápidamente fatal	32 (9,6)
Diabetes Mellitus	107 (28,9)
Neoplasia	78 (21)
EPOC	78 (21)
Vasculopatía periférica	67 (18,1)
Insuficiencia cardíaca	61 (16,5)
Accidente vascular cerebral	56 (15,1)
Insuficiencia renal crónica	37 (10)
Hepatopatía crónica	34 (9,1)
Pié diabético	24 (6,5)
Úlcera por presión	46 (12,4)

En cuanto a los procedimientos invasivos a los que habían sido sometidos los pacientes, el 54,7% tenían canalizado un catéter venoso (central, periférico o arterial), el 27,4% tenían sonda urinaria, y el 29,3% habían sido intervenidos quirúrgicamente. Estaban recibiendo hemodiálisis el 3,3%. El 70% de los pacientes había recibido antibioterapia en un periodo de 2 meses previos a la

RESULTADOS

toma del cultivo, siendo los más frecuentes las penicilinas (46,7%) y las quinolonas (46,7%) (tabla 16).

Tabla 16. Factores extrínsecos de los pacientes colonizados o infectados por *S. aureus* resistente a meticilina.

Factores extrínsecos	N (%)
Catéter venoso	202 (54,7)
Sonda urinaria	101 (27,4)
Sonda nasogástrica	67 (18,2)
Ventilación mecánica	37 (10)
Nutrición parenteral	24 (6,5)
Cirugía	108 (29,3)
Diálisis	12 (3,3)
Antibioterapia previa	259 (70)
Penicilinas	121 (46,7)
Cefalosporinas	75 (28,9)
Carbapenemas	36 (13,8)
Quinolonas	121 (46,7)
Aminoglucósidos	37 (14,2)
Metronidazol	24 (9,3)

Características clínicas

En 248 pacientes (67%) se consideró que existía infección por SARM (tabla 17). Sesenta y cuatro de estas infecciones (17%) eran infecciones de localización quirúrgica (22 fueron infecciones superficiales, 25 infecciones profundas y 17 infecciones de órgano/espacio). En total, 62 pacientes (25% de los que tenían infección) presentaron bacteriemia (primaria en 11 casos, secundaria en el resto).

Tabla 17. Tipos de infección por *S. aureus* resistente a meticilina.

Tipos de infección	N (%)
Piel o partes blandas	114 (46,2%)
Infecciones respiratorias	44 (17,2%)
Neumonías	22 (8,9%)
Infecciones del tracto urinario	24 (9,7%)
Infecciones de catéter	22 (8,9%)
Infecciones osteo-articulares	17 (6,9%)
Bacteriemias primarias	11 (4,5%)
Infecciones intraabdominales	7 (2,8%)
Endocarditis	1 (0,4%)
Otras	9 (4%)

En cuanto a la gravedad de la presentación clínica, 34 (13,7%) de los pacientes con infección presentó sepsis, 8 (3,2%) sepsis grave y 11 (4,4%) shock séptico. Dentro de los pacientes con infección (248), 163 (68,8%) recibieron tratamiento empírico inapropiado.

Los datos comparativos de las características de los pacientes y tipos de infección de los casos nosocomiales y no nosocomiales se muestran en la tabla 18.

RESULTADOS

Tabla 18. Datos clínicos de los 370 pacientes con SARM. Datos expresados como porcentajes, excepto donde se indica.

	Casos nosocomiales (n=202)	Casos no nosocomiales (n=168)	P
Género masculino	65	53	0.08
Edad mediana en años (rango)	65 (11-99)	70 (32-100)	0.001
Enfermedad crónica de base			0.2
No fatal	62	67	
Últimamente fatal	27	27	
Rápidamente fatal	11	6	
Diabetes mellitus	30	28	0.5
Neoplasia	26	16	0.01
Enfermedad pulmonar crónica	21	22	0.8
Enfermedad vascular periférica	12	25	0.002
Insuficiencia renal crónica	9	11	0.06
Cirrosis hepática	6	3	0.2
Úlcera por presión	8	17	0.01
Catéter intravascular	69	7	<0.001
Catéter urinario	36	18	<0.001
Ventilación mecánica	17	0	<0.001
Cirugía	41	16	<0.001
Antimicrobianos previos	79	60	<0.001
Penicilinas	48	45	0.6
Cefalosporinas	34	20	0.01
Fluorquinolonas	46	48	0.6
Infección por SARM	69	67	0.6
Tipo de infección			
Piel y partes blandas	44	49	0.4
Neumonía	12	5	0.03
Tracto urinario	5	16	0.006
Bacteriemia	30	19	0.03
Mortalidad cruda	22	15	0.1

Pronóstico

La mortalidad cruda global de la serie fue del 18,8% (fallecieron 64 de los 370 pacientes). La mortalidad cruda en pacientes con infección fue del 20,8% (fallecieron 48 de los 248 pacientes con infección). Se consideró mortalidad asociada a la infección en un 11,7% (27 de los 248 pacientes con infección) (tabla 19).

Tabla 19. Tasas de mortalidad

Mortalidad	N (%)
Cruda global	64 (18,8%)
Cruda en pacientes con infección	48 (20,8%)
Relacionada con la infección	27 (11,7%)

La mortalidad relacionada con la infección fue del 5% entre los pacientes sin sepsis, del 25% entre los pacientes con sepsis y del 50% entre los pacientes con sepsis grave o *shock* séptico. La mortalidad relacionada con la infección varió según los distintos tipos de infecciones, como se muestra en la tabla 20, siendo mayor en las neumonías (41%) y bacteriemias primarias (36%).

Tabla 20. Mortalidad relacionada según los tipos de infección

Tipos de infección	Nº de casos	Mortalidad relacionada Nº (%)
Piel o partes blandas	114	8 (7)
Infecciones respiratorias	44	10 (23)
Neumonías	22	9 (41)
Infecciones del tracto urinario	24	0
Infecciones de catéter	22	2 (9)
Infecciones osteo-articulares	17	1 (6)
Bacteriemias primarias	11	4 (36)
Infecciones intraabdominales	7	2 (29)
Otras	8	0
Bacteriemias (1ª o 2ª)	59	14 (24)

Hemos realizado los siguientes análisis de mortalidad: variables asociadas a la mortalidad cruda en la cohorte de pacientes con colonización/infección, variables asociadas a la mortalidad cruda en la cohorte de pacientes con infección y variables asociadas a la mortalidad atribuible a la infección en los pacientes con infección por SARM.

En el análisis de los factores asociados con la mortalidad cruda entre los pacientes con colonización o infección por SARM (N=370), las siguientes variables se asociaron con un mayor riesgo de muerte en el análisis univariante: edad, índice de Charlson, enfermedad pulmonar crónica, enfermedad hepática crónica, ingreso en cuidados intensivos, catéter venoso central, sonda nasogástrica, ventilación mecánica, uso previo de antimicrobianos, neumonía o bacteriemia y sepsis grave o *shock* séptico. La infección por SARM frente a la colonización no se asoció a un aumento en la mortalidad cruda. Los factores

asociados con la mortalidad cruda entre los pacientes con colonización o infección por SARM, en el análisis multivariante, fueron la edad, el índice de Charlson, catéter venoso central, sepsis grave o *shock* séptico e ingreso en cuidados intensivos (tabla 21).

Tabla 21. Factores asociados con la mortalidad cruda entre los pacientes con colonización o infección por SARM. Análisis multivariante.

Variable	Coefficiente β	OR (IC 95%)	p
Edad (por cada año)	0,05	1,05 (1,02-1,08)	0,0004
Índice de Charlson (por cada punto)	0,2	1,2 (1,1-1,4)	0,0005
Catéter venoso central	1,2	3,5 (1,5-8,0)	0,002
Sepsis grave o <i>shock</i> séptico	2,2	9,2 (2,7-31,0)	0,0003
Ingreso en cuidados intensivos	1,3	3,7 (1,4-9,5)	0,006

En el análisis de los factores asociados con la mortalidad cruda entre los pacientes con infección por SARM (N=248), las siguientes variables se asociaron con un mayor riesgo de muerte en el análisis univariante: edad, índice de Charlson, enfermedad pulmonar crónica, ingreso en cuidados críticos, catéter venoso central, ventilación mecánica, cirugía, neumonía o bacteriemia por SARM, tratamiento antimicrobiano apropiado (factor protector) y sepsis grave o *shock* séptico. En el análisis multivariante de factores asociados con mortalidad cruda entre pacientes con infección por SARM, las variables en las que se encontró asociación fueron: la edad, el índice de Charlson, catéter venoso central, sepsis grave o *shock* séptico, neumonía y el tratamiento antimicrobiano apropiado (como variable protectora) (tabla 22).

RESULTADOS

Tabla 22. Factores asociados con la mortalidad cruda entre los pacientes con infección por SARM. Análisis multivariante.

Variable	Coefficiente β	OR (IC 95%)	p
Edad (por cada año)	0,03	1,03 (1,00-1,06)	0,04
Índice de Charlson (por cada punto)	0,3	1,4 (1,1-1,6)	0,0001
Catéter venoso central	1,3	3,6 (1,4-9,1)	0,005
Sepsis grave o <i>shock</i> séptico	2,4	11,7 (1,4-42,4)	0,0002
Neumonía	1,9	7,2 (2,0-25,3)	0,001
Tratamiento antimicrobiano apropiado	-1,1	0,3 (0,1-0,8)	0,01

En el análisis univariante de los factores asociados con la mortalidad atribuible a la infección entre los pacientes con infección por SARM (N=248), las siguientes variables se asociaron con un incremento del riesgo de muerte: sexo masculino, edad, índice de Charlson, enfermedad pulmonar crónica, ingreso en cuidados intensivos, catéter venoso central, ventilación mecánica, cirugía, neumonía o bacteriemia por SARM, tratamiento antimicrobiano apropiado (protector) y sepsis grave o *shock* séptico. En el análisis multivariante de las variables asociadas a mortalidad relacionada con la infección en pacientes con infección por SARM, los factores relacionados fueron el índice de Charlson, sepsis severa o *shock* séptico, neumonía, bacteriemia y tratamiento antimicrobiano apropiado (protector) (tabla 23).

Tabla 23. Factores asociados con la mortalidad relacionada con la infección entre los pacientes con infección por SARM. Análisis multivariante.

Variable	Coefficiente β	OR (IC 95%)	p
Índice de Charlson (por cada punto)	0,3	1,4 (1,1-1,7)	0,0006
Sepsis grave o <i>shock séptico</i>	2,0	8,1 (2,2-33,6)	0,001
Neumonía	2,1	8,6 (2,0-25,3)	0,001
Bacteriemia	1,5	4,8 (1,6-14,1)	0,004
Tratamiento antimicrobiano apropiado	-1,3	0,2 (0,07-0,8)	0,03

Análisis del tratamiento empírico en pacientes con infecciones invasoras o con repercusión sistémica por SARM.

Dado que encontramos que el tratamiento antimicrobiano era un factor asociado a la mortalidad, se realizó un análisis de las variables asociadas al tratamiento empírico adecuado en los pacientes que sufrían infecciones serias por SARM. Se incluyeron en el análisis aquellos pacientes que presentaban síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (sepsis, sepsis grave o shock séptico) y/o infecciones invasoras (bacteriemias, neumonías, infecciones profundas de piel/tejidos blandos, infecciones intraabdominales), ya que es en éstas donde el tratamiento empírico está claramente indicado. El tratamiento empírico se consideró inapropiado cuando el paciente no recibió ningún agente antimicrobiano activo (de acuerdo con los datos de sensibilidad *in vitro*) durante las primeras 48 horas tras el inicio de la infección. Se incluyeron 118 pacientes. Los tipos de infecciones más frecuentes en estos pacientes, tratamiento antimicrobiano empírico inapropiado recibido según el tipo de infección y la mortalidad cruda y relacionada, se resumen en la tabla 24. En cuanto a las unidades donde se

RESULTADOS

encontraban ingresados estos pacientes, el 22% lo estaba en cuidados críticos, el 41% en servicios médicos y el 37% en servicios quirúrgicos. Los antimicrobianos más frecuentemente utilizados de forma empírica fueron los betalactámicos (63%), glicopéptidos (24%), fluorquinolonas (22%) y aminoglucósidos (10%). El tratamiento empírico fue considerado inapropiado en el 77%.

Tabla 24. Tipos de infección, tratamiento antimicrobiano empírico inapropiado y mortalidad.

Tipos de infección	No. de casos (%)	Tratamiento empírico inapropiado No. (%)	Mortalidad atribuible No. (%)	Mortalidad cruda No. (%)
Infecciones de piel y partes blandas	39 (33.1)	33 (91.6)	7 (17.9)	8 (20.5)
Infecciones del tracto respiratorio	25 (21.1)	18 (72.7)	9 (36)	13 (52)
Neumonía	22 (18.6)	16 (68.1)	9 (40.9)	13 (59)
Infecciones del tracto urinario	8 (6.8)	8 (100)	0	0
Infecciones de catéter	4 (3.4)	3 (75)	1 (25)	3 (75)
Osteomielitis, artritis	3 (2.5)	3 (100)	1 (33.3)	1 (33.3)
Bacteriemia primaria	28 (23.7)	17 (60.7)	5 (17.8)	6 (21.4)
Infección intraabdominal	8 (6.8)	6 (75)	2 (25)	3 (37.5)
Otras	3 (2.5)	3 (100)	0	0
Bacteriemia (primaria o secundaria)	50 (42.4)	35 (70)	10 (50)	12 (24)
Total	118	91 (77.1)	25 (21.2)	35 (29.7)

Se realizó un análisis univariante y multivariante de los factores asociados con el hecho de recibir un tratamiento antimicrobiano empírico inapropiado. Los pacientes con neoplasia tienen mayor riesgo de recibirlo, mientras que este fue menor en los pacientes con insuficiencia renal crónica o con un catéter vascular central (tabla 25).

Tabla 25. Análisis univariante y multivariante de los factores asociados con un tratamiento empírico inapropiado en pacientes con infección seria

Variable	Univariante RR (95% CI)	P	Multivariante OR (95% CI)*	P
Neoplasia	1.2 (1.05-1.4)	0.03	3.9 (1.01-15.1)	0.04
Insuficiencia renal crónica	0.5 (0.2-1.0)	0.006	0.2 (0.06-0.99)	0.04
Estancia previa < 7 días	1.2 (1.1-1.6)	0.02	-	
Estancia en UCI	0.6 (0.4-0.9)	0.003	-	
Catéter venoso central	0.6 (0.5-0.8)	<0.001	0.2 (0.08-0.6)	0.003
Ventilación mecánica	0.7 (0.5-1.07)	0.07	-	
Nutrición parenteral total	0.7 (0.4-1.1)	0.08	-	
Hemodiálisis	0.3 (0.5-1.7)	0.03	-	
Cefalosporinas previas	0.8 (0.7-1.01)	0.03	-	
Carbapenemas previas	0.9 (0.3-1.1)	0.02	-	
Bacteriemia primaria	0,7 (0.5-1.01)	0.01	-	

C. ESTUDIO DE LAS CARACTERÍSTICAS MICROBIOLÓGICAS Y CLÍNICO-EPIDEMIOLÓGICAS DE LAS INFECCIONES/COLONIZACIONES POR SARM EN EL HOSPITAL UNIVERSITARIO VIRGEN MACARENA

Para el estudio de las características microbiológicas, epidemiológicas y clínicas de la infección/colonización por SARM se realizó el estudio de la cohorte de todos los pacientes en los que se aisló SARM entre septiembre de 1997 y diciembre de 2004 en el Hospital Universitario Virgen Macarena.

Se incluyeron 617 pacientes con colonización/infección por SARM en el período de estudio. De éstos, 553 pacientes fueron detectados a través de muestras clínicas y 64 pacientes (10,4%), a través de muestras de vigilancia o búsqueda activa.

Epidemiología clínica y factores predisponentes

La distribución de los 553 pacientes cuya colonización/infección se puso de manifiesto a través de muestras clínicas, en función del área donde estaban ingresados se muestra en la tabla 26. La distribución por servicios específicos se expone en la tabla 27.

Tabla 26. Distribución de los pacientes por Tipo de Servicio (N=553)

Tipo de servicio	Nº (%)
Servicios médicos	167 (30,5)
Servicios quirúrgicos	180 (32,8)
Cuidados críticos	201 (36,7)
Perdidos	5

Tabla 27. Distribución de los pacientes por servicios (N=553)

Servicio	N (%)	Servicio	N (%)
UCI	195 (35,3)	Cirugía Máxilofacial	7 (1,3)
Medicina Interna	85 (15,5)	Cirugía Cardiovascular	7 (1,3)
Cirugía General	70 (12,7)	Reanimación Postquirúrgica	7 (1,3)
Traumatología	30 (5,4)	Hematología	6 (1,1)
Urología	20 (3,6)	Dermatología	5 (0,9)
Nefrología	18 (3,3)	Unidad Coronaria	5 (0,9)
Neumología	17 (3,1)	Endocrinología	2 (0,4)
Cirugía de Tórax	11 (2,0)	Ginecología	2 (0,4)
Urgencias	11 (2,0)	Neurocirugía	2 (0,4)
Neurología	10 (1,8)	Pediatría	2 (0,4)
ORL	10 (1,8)	UCI pediátrica	1 (0,2)
Oncología	8 (1,4)	Reumatología	1 (0,2)
Cirugía Plástica	8 (1,4)	Cardiología	1 (0,2)
Gastroenterología	7 (1,3)	Perdidos	5

Se comprobó que existía una amplia distribución del microorganismo por todo el hospital, detectándose pacientes con colonización/infección por SARM en

RESULTADOS

todas las plantas y alas del centro (tabla 28). La estancia previa a la toma de la muestra del paciente fue de 18 días de mediana (rango entre 0 y 260 días).

Las primeras muestras más frecuentes de donde se aisló SARM fueron las muestras respiratorias (32,9%), las muestras tomadas de heridas o abscesos (25,6%) y los hemocultivos (18%) (tabla 29).

Tabla 28. Distribución de los pacientes con colonización/infección por SARM por plantas y alas del hospital.

Localización	N	%
UCI (1ª planta)	194	35,4
U. Coronaria (1ª planta)	5	,9
Urgencias (Planta baja)	12	2,2
U. Reanimación Postquirúrgica	7	1,3
2ª A	33	6,0
2ª B	19	3,5
2ª C	20	3,6
2ª D	6	1,1
3ª A	1	,2
3ª B	38	6,9
3ª C	32	5,8
3ª D	6	1,1
4ª A	1	,2
4ª B	9	1,6
4ª C	1	,2
4ª D	2	,4
5ª A	21	3,8

Localización	N	%
5ª B	13	2,4
5ª C	10	1,8
6ª	3	,5
7ª A	21	3,8
7ª B	14	2,6
7ª C	12	2,2
7ª D	15	2,7
8ª A	19	3,5
8ª B	15	2,7
8ª C	9	1,6
8ª D	10	1,8
Perdidos	5	

Tabla 29. Primeras muestras de donde se aisló SARM en los pacientes colonizados/infectados (N=553)

Muestras	N	(%)
Respiratorias	181	(32,9)
Heridas/Abscesos	141	(25,6)
Hemocultivos	99	(18)
Orinas	35	(6,3)
Catéteres	36	(6,5)
Úlceras	27	(4,9)
Otras	31	(5,6)
Perdidos	3	

RESULTADOS

La mediana de edad de los pacientes con colonización/infección por SARM fue de 67 años (rango entre 1 y 90 años). El 66,8% eran varones. Los motivos fundamentales por los que se encontraban ingresados estos pacientes fueron muy variados, correspondiendo fundamentalmente a patología respiratoria, neoplásica, digestiva, neurológica, cardiológica y osteoarticular.

Un alto porcentaje de pacientes había sido sometido a algún tipo de manipulación en el ámbito hospitalario, siendo las más frecuentes la canalización de un catéter (67,9%), haber sido sometido a intervención quirúrgica (54,3%), ser portador de una sonda urinaria (54,6%), sonda nasogástrica (38%) o ventilación mecánica (27,8%) (tabla 30).

Tabla 30. Factores extrínsecos de los pacientes colonizados/infectados por *S. aureus* resistente a meticilina.

Factores extrínsecos	N	(%)
Catéter venoso	358	(67,9)
Sonda urinaria	287	(54,6)
Sonda nasogástrica	200	(38)
Ventilación mecánica	146	(27,8)
Traqueostomía	69	(13,1)
Nutrición parenteral total	49	(9,3)
Cirugía	286	(54,3)
Perdidos	27	

El 85% de los pacientes había recibido antibioterapia en el mes previo a la toma de la muestra. De éstos, los antimicrobianos más frecuentes fueron las cefalosporinas (65,1%), aminopenicilinas (30%) y quinolonas (28,9%) (tabla 31).

Tabla 31. Antimicrobianos utilizados en los pacientes que recibieron antibioterapia en el mes previo a la toma de la muestra. (N=448).

Antimicrobiano	N (%)
Cefalosporinas	291 (65,1)
Aminopenicilinas	134 (30)
Quinolonas	129 (28,9)
Metronidazol	101 (22,6)
Glicopéptidos	100 (22,4)
Carbapenemas	79 (17,7)
Aminoglucósidos	74 (16,6)
Piperacilina-tazobactam	68 (15,2)
Macrólidos	42 (9,4)
Clindamicina	37 (8,3)

Características clínicas

De los 553 pacientes en los que se aisló SARM de una muestra clínica, se consideró que presentaban infección 419 pacientes (75,8%), mientras que el resto se encontraban colonizados. Los tipos de infecciones más frecuentes fueron las de localización quirúrgica (31,2%), las infecciones respiratorias (25,9%) y las bacteriemias primarias (15,1%) (tabla 32). Además, el 12,7% de los pacientes con infección por SARM presentaron una bacteremia secundaria a lo largo de su evolución (53 pacientes).

Tabla 32. Tipos de infecciones por SARM

Infecciones	N	(%)
Quirúrgicas	130	(31,2)
Respiratorias	108	(25,9)
Bacteriemias primarias	63	(15,1)
Catéteres	47	(11,3)
Urinarias	27	(6,5)
Piel y partes blandas (no quirúrgicas)	27	(6,5)
Otras	15	(3,6)
Perdidos	2	

Pronóstico

Si analizamos la mortalidad de la serie, la mortalidad cruda global de los pacientes con colonización/infección por SARM (tanto de muestras clínicas como de vigilancia) fue del 38,8% (fallecieron 239 de los 617 pacientes). La mortalidad cruda de los pacientes con infección/colonización por SARM detectados por muestras clínicas fue del 41,3% (fallecieron 228 de los 553 pacientes). Finalmente, la mortalidad cruda de los pacientes con infección por SARM fue del 40% (fallecieron 167 de los 419 pacientes).

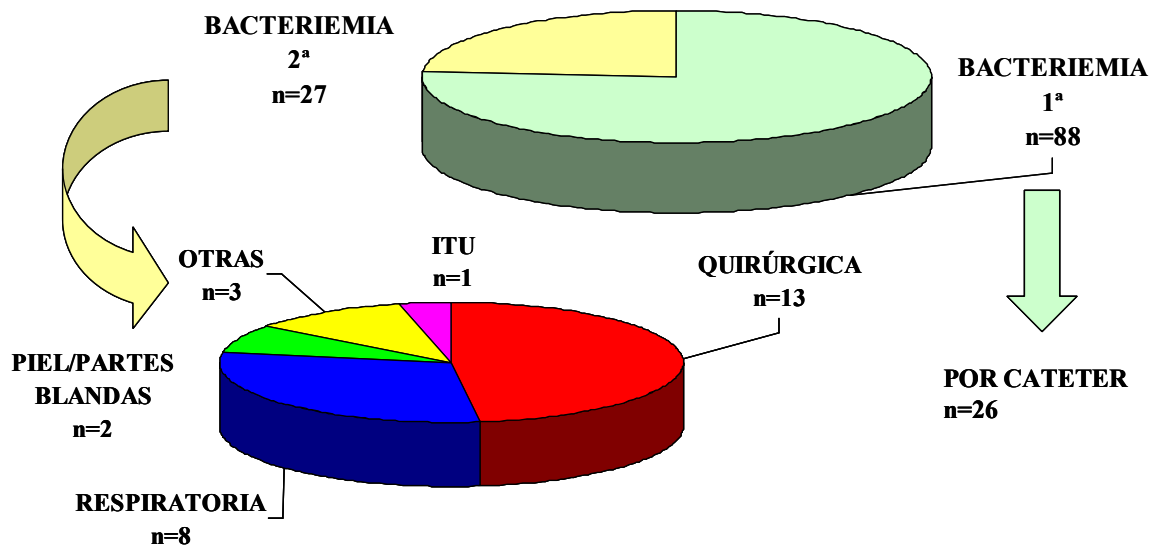
Se realizó descolonización del 9,2% de los 617 pacientes con infección/colonización por SARM detectados por muestras clínicas o vigilancia.

Análisis clínico y microbiológico de las bacteriemias por SARM

En el período de estudio, 115 pacientes presentaron bacteriemia por SARM. El 76,53% (88 bacteriemias) fueron bacteriemias primarias, de las cuales

26 fueron bacteriemias asociadas a catéter (22,6%). Se recogieron 27 bacteriemias secundarias (23,47%); la mayoría lo fueron a infecciones de localización quirúrgica (13 episodios) y a infecciones respiratorias (8 episodios) (figura 5).

Figura 5. Tipos de bacteriemias por SARM



La mayoría de los pacientes con bacteriemia pertenecía a servicios médicos (45,1%), seguidos de cuidados críticos (31%) y servicios quirúrgicos (23,9%). La distribución por servicios de los pacientes con bacteriemia se detalla en la tabla 33, siendo los más frecuentes: Unidad de Cuidados Intensivos (29,2%), Medicina Interna (20,4%), Cirugía General (11,5%) y Nefrología (10,6%).

RESULTADOS

Tabla 33. Distribución por Servicios de las bacteriemias por SARM

Servicio	N (%)	Servicio	N (%)
UCI	33 (29,2)	Unidad Coronaria	2 (1,8)
Medicina Interna	23 (20,4)	Neurología	2 (1,8)
Cirugía General	13 (11,5)	Neumología	2 (1,8)
Nefrología	12 (10,4)	Reanimación Postquirúrgica	1 (0,9)
Oncología	4 (3,5)	Cirugía de Tórax	1 (0,9)
Hematología	3 (2,7)	Dermatología	1 (0,9)
Urgencias	3 (2,7)	Endocrinología	1 (0,9)
Cirugía Cardiovascular	3 (2,7)	ORL	1 (0,9)
Gastroenterología	3 (2,7)	Cirugía Plástica	1 (0,9)
Urología	2 (1,8)	Perdidos	2
Traumatología	2 (1,8)		

La mediana de edad de los pacientes con bacteriemia por SARM fue de 68 años (rango entre 17 y 88 años). El 67,8% fueron varones.

Entre estos pacientes con bacteriemia por SARM, el 78,9% tenía canalizado un catéter, el 53,2% era portador de sonda urinaria y el 27,5% de una sonda nasogástrica. El resto de factores extrínsecos se muestran en la tabla 34.

Tabla 34. Factores extrínsecos de los pacientes con bacteriemia por SARM

Factores extrínsecos	N	(%)
Catéter venoso	86	(78,9)
Sonda urinaria	58	(53,2)
Sonda nasogástrica	30	(27,5)
Ventilación mecánica	23	(21,1)
Nutrición parenteral total	17	(15,6)
Traqueostomía	6	(5,5)
Cirugía	44	(40,4)
Perdidos	6	

Un 78,2% de pacientes había recibido antibioterapia en el mes previo a la toma de la muestra. Dentro de estos pacientes, los antimicrobianos que habían sido utilizados con más frecuencia fueron las cefalosporinas (62,8%), metronidazol (33,7%), aminopenicilinas (30,2%) y quinolonas (24,4%).

La mortalidad cruda de los pacientes con bacteriemia por SARM fue del 47,82% (fallecieron 55 de los 115 pacientes).

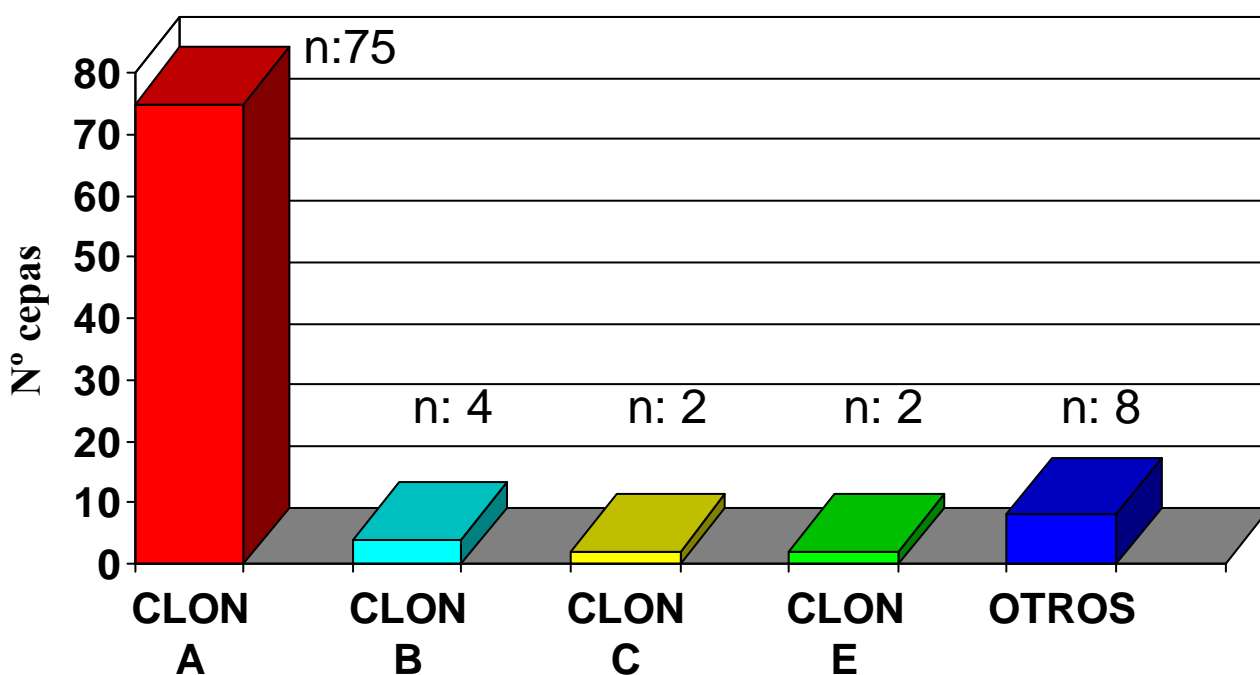
Estudio clonal y de sensibilidad de cepas de SARM obtenidas en hemocultivos de pacientes.

En el Laboratorio de Microbiología se disponían de 96 cepas de SARM obtenidas de los 115 pacientes que habían presentado bacteriemia por este microorganismo. Se estudió la sensibilidad antibiótica de las cepas y se asignaron perfiles de resistencia antibiótica (PR).

RESULTADOS

De las 96 cepas obtenidas de hemocultivos, se excluyeron 5 por no poder obtener su estudio genotípico mediante ECP. De las 91 restantes, la distribución clonal fue la siguiente: Clon A: 75 cepas (82,41%), Clon B: 4 cepas (4,39%), Clon C: 2 (2,19%), Clon D: 0 (0%), Clon E: 2 (2,19%), Clon F a M: 1 (1,09%) (figura 6).

Figura 6. Distribución clonal de las cepas de hemocultivos por ECP. N=91.



Analizando los perfiles de resistencia de las 96 cepas de hemocultivos, se detectaron 12 perfiles de resistencia, de los cuales 2 fueron los mayoritarios: PR 8 (resistente a eritromicina, clindamicina y ciprofloxacino, y sensible al resto) con 35 cepas (36,5%) y PR 2 (resistente a ciprofloxacino y sensible al resto) con 34 cepas (35,4%). Le siguen PR 1: 7 (7,3%) y PR6: 6 (6,3%) (figura 7).

Figura 7. Distribución de los Perfiles de Resistencia de las cepas de hemocutivos (n=91)

- PR1: Sensible a ERI, CLI, GEN, CIP, RIF, TET.
- PR2: Resistente a CIP.
- PR3: Resistente a GEN.
- PR4: Resistente a GEN, CIP.
- PR5: Resistente a CLIN, CIP.
- PR6: Resistente a ERI, CIP.
- PR7: Resistente a ERI, CLI.
- PR8: Resistente a ERI, CLI, CIP.
- PR9: Resistente a ERI, CLI, CIP, TET.
- PR10: Resistente a ERI, CLI, GEN, CIP.
- PR11: Resistente a ERI, CLI, GEN, TET.
- PR12: Resistente a ERI, CIP, GEN.

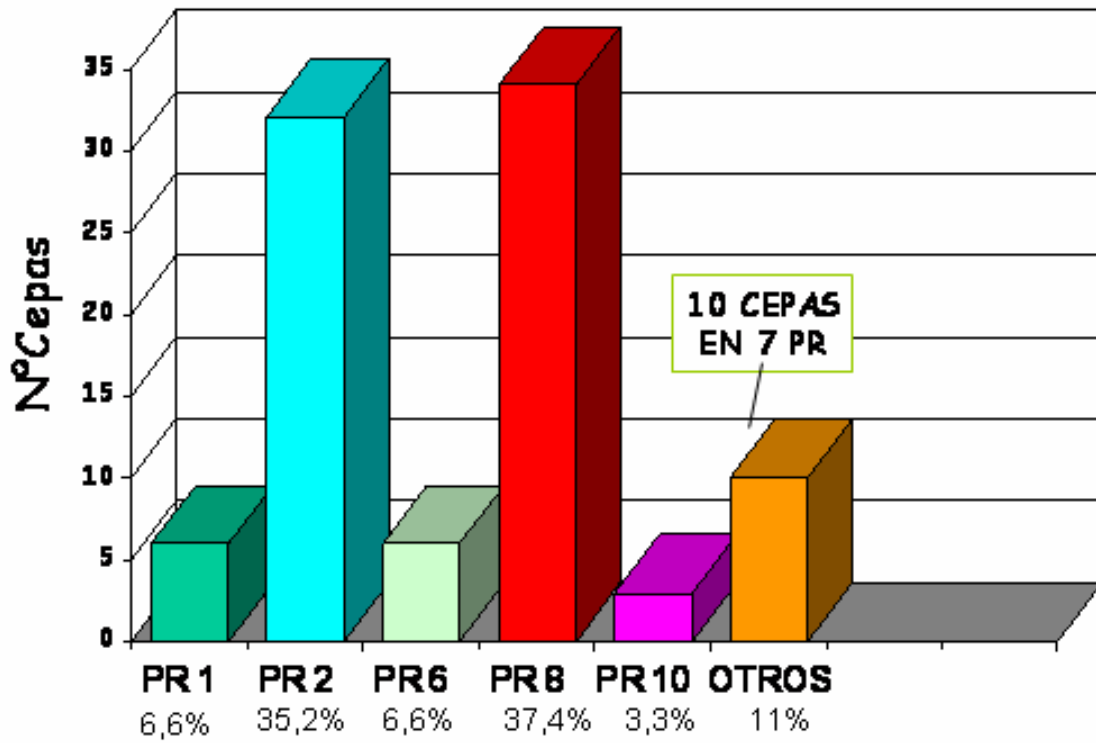
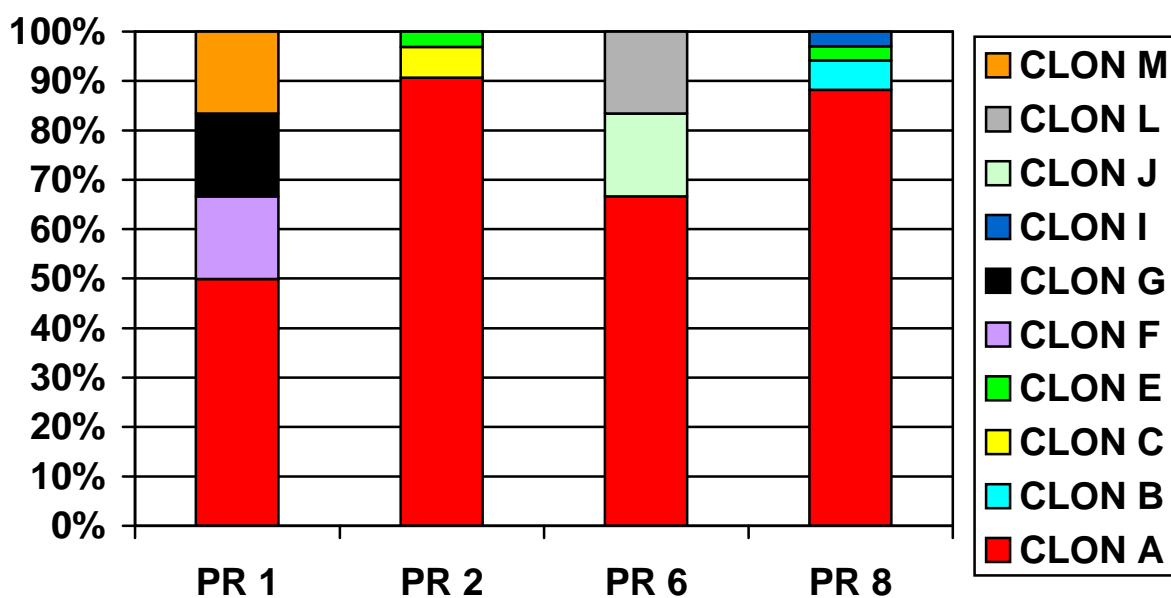


Figura 8. Distribución de los distintos clones en relación a los Perfiles de Resistencia mayoritarios



En cuanto a la relación de PR y clones, y considerando los dos PR mayoritarios, el 88,2% de las cepas con PR 8 y el 90,6% de las cepas con PR 2 pertenecen al clon A. Dentro del clon A, el 40% mostraron un PR 8 (30 cepas) y el 38,7% un PR 2 (29 cepas). En la figura 8 se muestran los genotipos más frecuentes en relación con los perfiles de resistencia mayoritarios.

D. ESTUDIO DEL IMPACTO DE UN PROGRAMA DE CONTROL EN LA INCIDENCIA DE SARM EN UN HOPITAL DE TERCER NIVEL.

Análisis de serie interrumpida en el tiempo.

La tabla 35 muestra la evolución de las tasas de colonización o infección y bacteriemia por SARM, el porcentaje de resistencia a meticilina entre los *S. aureus* y el porcentaje de pacientes colonizados detectados mediante vigilancia activa durante los períodos pre- y post-intervención. Durante el período pre-intervención (1997-1998), se produjeron casos de SARM en 28 salas; durante el período post-intervención B (2000-2003), hubo casos de SARM en 15 salas (90% de las salas del hospital vs. 48%; $p < 0,001$). El número absoluto de nuevos casos de SARM por año disminuyó desde 166 en 1997 a 25 en 2003. El RR (IC 95%) de adquisición de SARM durante los períodos post-intervención A y B con respecto al período pre-intervención fue 0,73 (0,60-0,88) y 0,10 (0,06-0,33) respectivamente. El RR (IC 95%) de bacteriemia por SARM fue 0,23 (0,15-0,36) y 0,16 (0,10-0,23) respectivamente.

La evolución de las tasas mensuales de colonización e infección por SARM se muestra en la figura 9. Los resultados del análisis de regresión segmentaria se muestran en la tabla 36. Las tasas de bacteriemia por *S. aureus* sensible y resistente a meticilina a lo largo del período estudiado se muestra en la figura 10.

RESULTADOS

Tabla 35. Evolución de SARM durante los tres períodos. Las tasas de incidencia se expresan como nuevos casos por 1000 pacientes-día. La intervención se inició en el período B.

	Periodo pre-intervención (1997-1998)	Periodo post-intervención A (1999)	Periodo post-intervención B (2000-2003)
Tasa de incidencia de colonización o infección por SARM	0.59	0.46 ^a	0.12 ^a
Porcentaje de resistencia a metilicina entre <i>S. aureus</i> (rango)	47 (46-48)	35 ^a	11.5 (8-15) ^a
Tasa de incidencia de bacteriemia por SARM	0.10	0.06 ^b	0.02 ^a
Porcentaje de pacientes colonizados detectados por cultivos de vigilancia	3.1	5.9 ^b	13.5 ^c
No. de sanitarios colonizados por SARM	0	10	12
No. de pacientes colonizados por SARM detectados procedentes de otros hospitales	0	2	13

Valores de P con respecto al período A: ^aP <0.0001; ^bP =0.2; ^cP =0.01.

Figura 9. Tasas mensuales de colonización o infección por SARM. La flecha indica la implantación de la intervención.

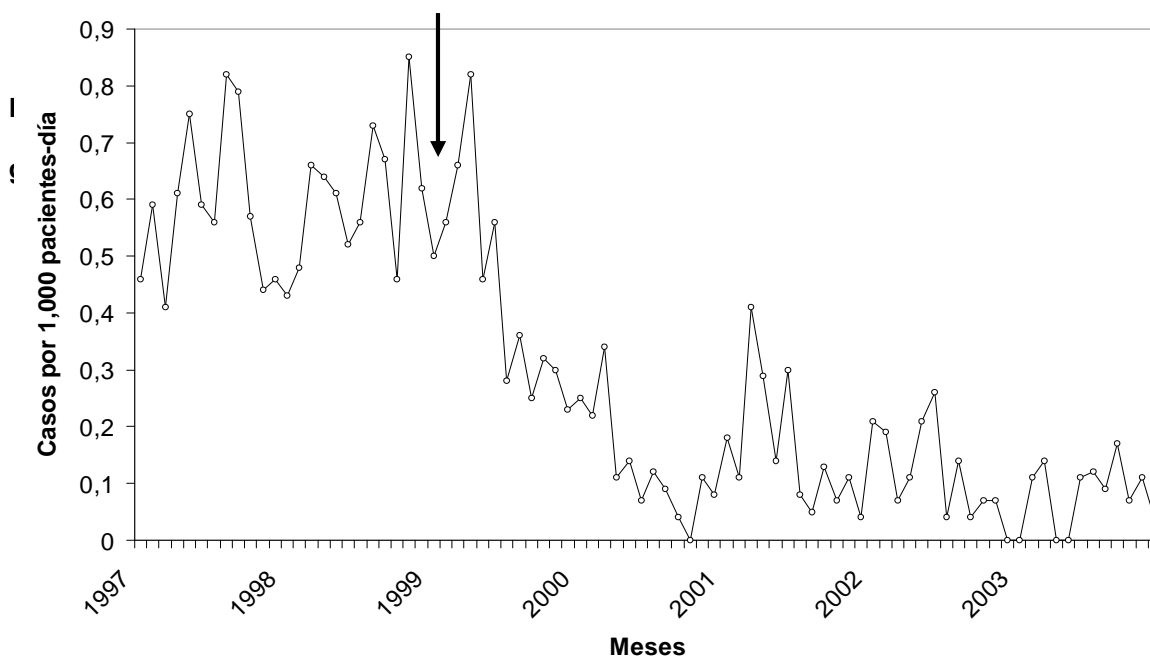


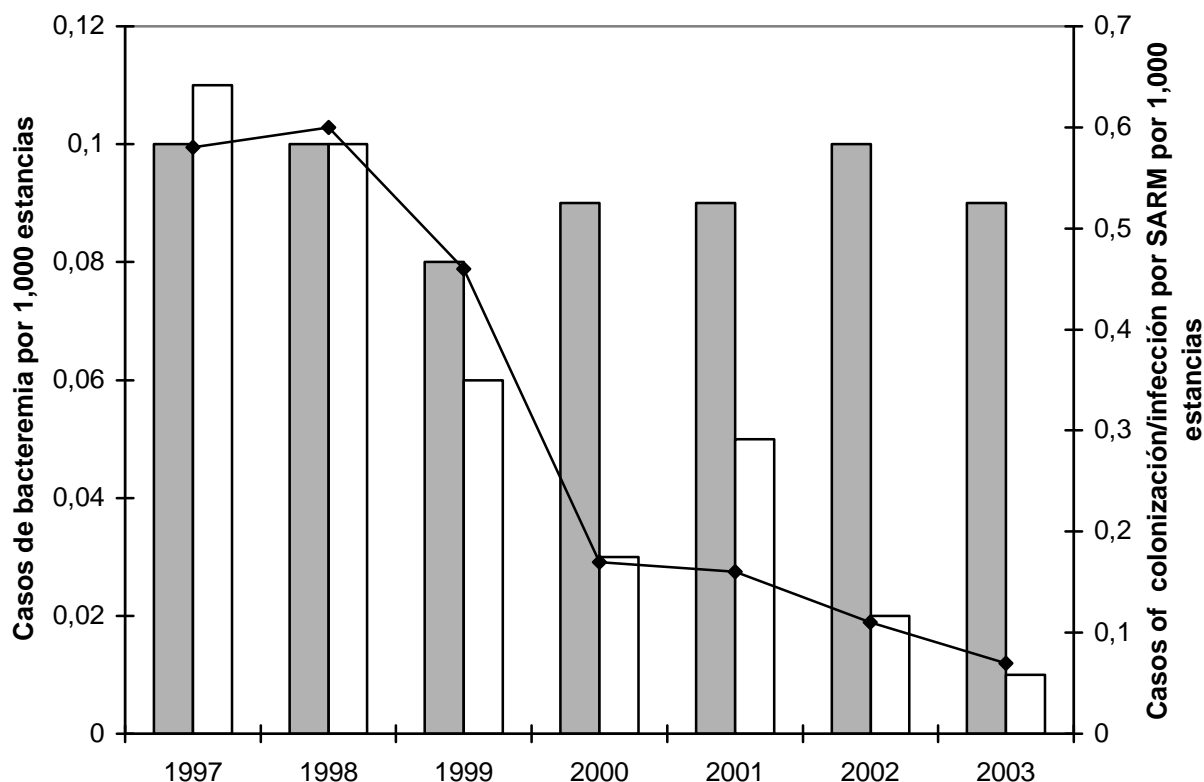
Tabla 36. Análisis de regresión segmentaria para las tasas de colonización/infección por SARM.

	Modelo de regresión segmentaria completo.		Modelo de regresión segmentaria más parsimonioso.	
	Coefficiente (error standard)	P	Coefficiente (error standard)	P
β_0	0.55 (0.05)	<0.001	0.59 (0.026)	<0.001
β_1	0.003 (0.004)	0.4	-	-
β_2	-0.24 (0.06)	<0.001	-0.20 (0.04)	<0.001
β_3	-0.009 (0.004)	0.01	-0.006 (0.001)	<0.001

β_0 estima el nivel basal de las tasas. β_1 estima el cambio en las tasas por mes antes de la intervención. β_2 estima el nivel del cambio en las tasas por mes inmediatamente tras la intervención. β_3 estima el cambio en la tendencia de la tasa tras la intervención comparado con la tendencia antes de la intervención.

RESULTADOS

Figura 10. Evolución anual de las tasas de incidencia de bacteriemia por *S. aureus* sensible a meticilina (columnas grises), *S. aureus* resistente a meticilina (columnas blancas) y colonización/infección por *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (línea).



Durante los períodos post-intervención A y B, se realizó vigilancia activa en 16 salas de hospitalización. En todas ellas se detectaron uno o más sanitarios colonizados por SARM. En total, 22 sanitarios (18 enfermeras y 4 médicos) se encontraban colonizados y fueron tratados de acuerdo con el protocolo de descolonización. En 5 salas en las cuales los casos de SARM no se encontraban aparentemente agrupados (por ejemplo, cuando existía un intervalo entre ellos superior al mes), sólo se realizó vigilancia activa a los sanitarios, y no a los pacientes. La detección y el tratamiento de los sanitarios colonizados se siguió de un rápido descenso en el número de nuevos casos de SARM; este hecho ocurrió en todas las alas excepto en la de Urología, donde se produjeron 8 casos nuevos

durante el año posterior a la detección de 2 sanitarios colonizados; sin embargo, 7 de estos pacientes habían recibido asistencia sanitaria en la unidad antes de que estos sanitarios fueran descolonizados. Como ejemplo, se muestra la evolución de los casos de SARM en algunas alas en la figura 11.

El consumo de antimicrobianos durante el período de estudio se muestra en la figura 12. Comparados con el período pre-intervención, se produjo un incremento significativo en el consumo de betalactámicos ($p < 0,001$) y fluorquinolonas ($p < 0,007$), y un descenso en el de vancomicina ($p < 0,001$). Los datos procedentes de estudios de prevalencia puntuales realizados en el hospital anualmente, se muestran en la tabla 37. Brevemente, no se produjeron cambios significativos en el número de comorbilidades o de procedimientos invasores, pero la edad media de los pacientes ingresados durante el período post-intervención, fue significativamente mayor.

RESULTADOS

Figura 11. Ejemplo de la evolución, en números absolutos, de los casos de SARM (eje izquierdo) tras la detección y descolonización (flechas) de sanitarios colonizados, en algunas salas.

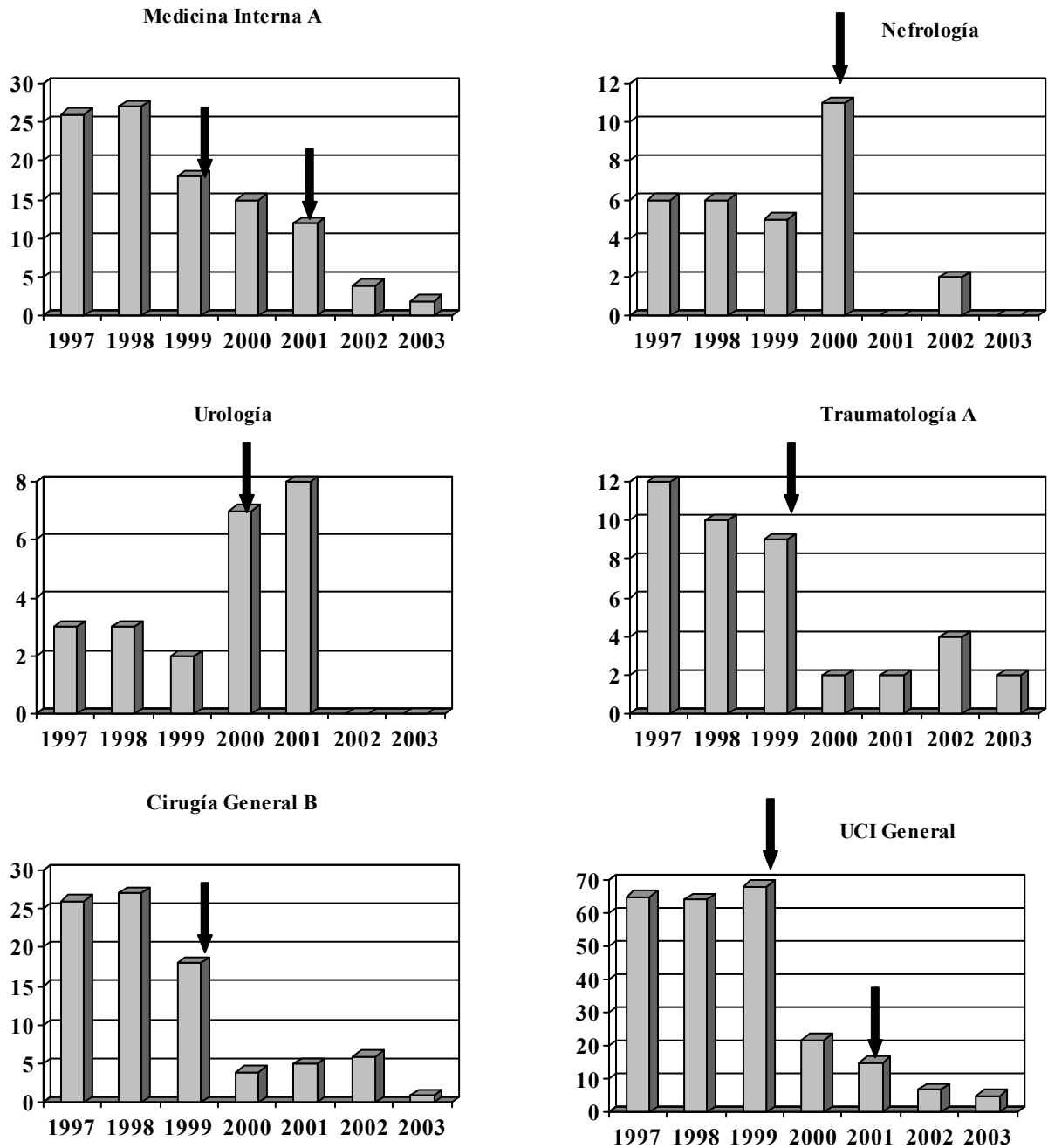
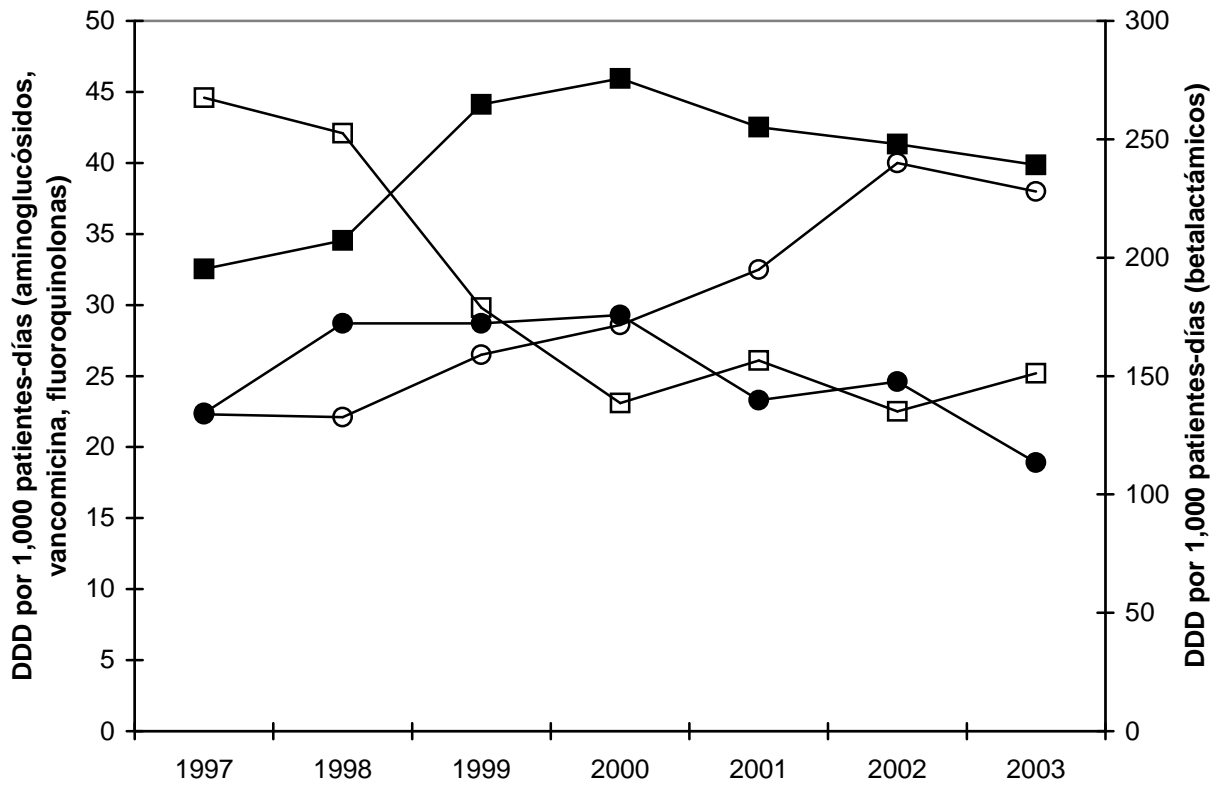


Figura 12. Consumo de antimicrobianos durante el período de estudio. Los datos de betalactámicos se encuentran en diferente escala. Vancomicina, cuadrados blancos.; betalactámicos, cuadrados negros; Aminoglucósidos, círculos negros; fluoroquinolonas, círculos blancos.



RESULTADOS

Tabla 37. Datos de estudios de prevalencia realizados en el Hospital Universitario Virgen Macarena anualmente, 1997-2003. Fueron recogidos todos los pacientes ingresados excepto aquellos que se encontraba en psiquiatría. Los valores de P se obtuvieron comparando datos de 1997-1998 y 1999-2003.

	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	P
No. de pacientes	708	671	634	715	725	705	709	-
Edad mediana (años)	59	61	61	60	61	61	60	0,05
No. de comorbilidades (media)	0.73	0.77	0.88	0.90	0.95	0.97	1.42	0,1
No. de procedimientos invasores (media)	0.88	0.86	1.12	1.02	0,94	1.14	1.08	0,3

Estudios de relación clonal

Para el análisis de la relación clonal de los aislamientos de SARM, se eligieron 3 colecciones de cepas (para disponer de un mayor número de cepas, además de las cepas aisladas entre septiembre 1997 y diciembre de 2003 incluimos las aisladas a lo largo de 2004).

-En representación de los pacientes con infección por SARM, se estudiaron las cepas de hemocultivos. Disponíamos de 91 cepas de hemocultivos (86% de las bacteriemias), cuyos resultados ya han sido expuestos en la sección C.

-Con el objetivo de estudiar si las cepas aisladas en los estudios de vigilancia activa tenían relación clonal con las cepas causantes de infección, se estudiaron las 31 cepas disponibles de cultivos de vigilancia activa (62% de los pacientes colonizados detectados únicamente por cultivos de vigilancia).

-Con el objetivo de evaluar si las cepas de los sanitarios colonizados tenían relación clonal con las de los pacientes, incluimos 16 cepas disponibles procedentes de sanitarios colonizados (73% de los sanitarios colonizados).

Por lo tanto, en total se realizó ECP de 138 aislamientos disponibles: 91 procedían de hemocultivos, 31 procedían de muestras de vigilancia tomadas a pacientes colonizados y 16 procedían de sanitarios colonizados.

Encontramos 13 grupos clonales diferentes. La mayoría de los aislamientos pertenecía al grupo clonal A (109 aislamientos, 79%), el cual incluía a 12 subtipos. En los grupos clonales B y E se incluían 10 (7%) y 8 (6%) aislamientos respectivamente. El grupo clonal A fue el más frecuente en todas las salas, a lo largo de todos los años, y en los tres tipos de muestras. Todos los aislamientos obtenidos de los sanitarios, pertenecieron al mismo grupo clonal que uno o varios aislamientos de pacientes que se encontraban (o habían estado recientemente) ingresados en sus salas de trabajo.

DISCUSIÓN

A. ENCUESTA SOBRE INCIDENCIA Y MEDIDAS DE CONTROL DE STAPHYLOCOCCUS AUREUS RESISTENTE A METICILINA EN HOSPITALES ESPAÑOLES.

La detección, el control y el tratamiento de las infecciones causadas por los microorganismos multirresistentes suponen uno de los retos más complejos a que se enfrentan los sanitarios que trabajan en el campo de las infecciones nosocomiales. Aunque existen recomendaciones genéricas para el control de las resistencias en los hospitales^{315, 316} y es cierto que los factores de riesgo para los microorganismos multirresistentes son con frecuencia similares³¹⁷, las peculiaridades epidemiológicas de cada uno de ellos determina la necesidad de aplicar programas específicos. SARM es un buen ejemplo de esta necesidad.

Este microorganismo es posiblemente el de mayor relevancia epidemiológica y clínica entre todos los multirresistentes: su capacidad para producir brotes epidémicos extensos y continuados es bien conocida; es causa de morbilidad y mortalidad significativas; las alternativas terapéuticas para las infecciones moderadas o graves son escasas y menos satisfactorias que las existentes para *S. aureus* sensible a meticilina; y en relación con lo anterior, se relaciona con mayor mortalidad, duración de la estancia y coste respecto a las infecciones causadas por *S. aureus* sensible^{218,260}. Por todo ello, parece claro que el control de las infecciones por SARM debe ser una de las prioridades entre las tareas de control de infecciones en los hospitales. Para ello, se han publicado guías con recomendaciones en distintos países^{114, 115, 283}.

Sin embargo, las infecciones causadas por SARM no han dejado de aumentar hasta llegar en la actualidad a situaciones verdaderamente alarmantes. En un estudio reciente realizado sobre *S. aureus* aislados de hemocultivos en Europa, el porcentaje de SARM fue superior al 40% en Italia, Grecia, Irlanda o Reino Unido³¹⁸. En EEUU, SARM causa más del 40% de las infecciones nosocomiales por *S. aureus*, y en pacientes de UCI, la cifra está cerca del 50%³¹⁹. Esta situación contrasta con la de otros países como Dinamarca, Holanda o Suecia cuya frecuencia es inferior al 1%³¹⁸; Holanda es bien conocida por seguir una estrategia muy agresiva de control de SARM (“*search and destroy*”) ²⁸⁶. En España, los primeros brotes de gran magnitud se comenzaron a describir a finales de los años 80^{320,321}. En estudios de prevalencia realizados en una amplia muestra de hospitales (entre 74 y 113 centros), la frecuencia de resistencia a meticilina ha ido aumentando desde el 1.5% en 1986 hasta el 31% en 2002¹⁴⁰. En el estudio realizado por el European Antimicrobial Resistance Surveillance System (EARSS) sobre bacteriemias por *S. aureus* entre los años 2000 y 2002, el porcentaje de resistencia a meticilina en los aislamientos obtenidos de los 40 hospitales españoles participantes fue del 28%, con una mediana de porcentaje por centros del 18% (rango: 0 - 67%). La incidencia anual de bacteriemia nosocomial por SARM estuvo entre 0,033 y 0,041/100 ingresos¹⁴². Los datos obtenidos en esta encuesta son prácticamente idénticos, confirmando la magnitud de la situación de SARM en España. Además, los datos de este estudio indican que el 59% de los centros presenta incidencias que indican elevadas tasas de transmisión¹¹², y que este porcentaje es superior en los hospitales pequeños. Estos resultados sugieren que esta realidad contrasta con la percepción que se tiene en muchos centros, en los cuales tiende a ser infravalorada. Un dato de

interés es que el 30% de los centros no pudieron facilitar datos de la situación de SARM por pacientes; esto se asoció a una menor frecuencia de implementación de otras medidas. Parece claro que el seguimiento individualizado de todos los pacientes con colonización o infección por SARM es necesario para el conocimiento preciso de la situación epidemiológica en cada centro.

El fracaso del control de las infecciones por SARM en muchos hospitales ha llevado a algunos autores a dudar de la eficacia de algunas de las medidas recomendadas en las guías^{104, 292}. Esto, junto con la impresión de “normalidad” que producen los datos de la situación nacional e internacional, ha conducido a que muchos profesionales consideren poco menos que imposible el control de SARM y que cuestionen la necesidad de implementar unos programas de control complejos y costosos. Aquí podría radicar una de las explicaciones para la gran variabilidad en la aplicación de las medidas de control de SARM en los hospitales encuestados en nuestro estudio; otra posible causa podría estar en la dificultad de aplicar las recomendaciones. Estudios similares realizados en otros países en con elevadas tasas de SARM como EEUU²⁹⁹, Francia³⁰⁰, Reino Unido³⁰¹, Irlanda³⁰² y Alemania³²² han mostrado también una gran variabilidad en la aplicación de medidas entre centros. Sin embargo, parece claro que el control efectivo de SARM sólo puede conseguirse mediante la aplicación de programas completos, que incluyan la aplicación conjunta de todos los tipos de medidas necesarias^{294, 323-325}.

Algunos datos de nuestro estudio merecen ser comentados brevemente. Con respecto a los aspectos más generales, un 18% de centros no dispone de un programa de control específico para SARM; el porcentaje de centros que realiza

tareas de formación a sanitarios de manera regular y que proporciona habitualmente informes con la situación de SARM a las unidades es bajo (alrededor del 30%). El problema de la escasez de personal de enfermería dedicado al control de la infección nosocomial nos parece muy relevante; de hecho, en la encuesta realizada en Francia, los hospitales con mayor incidencia tenían un mayor número de camas por enfermera de control de infecciones³⁰⁰. En prácticamente todos los centros se indica aislamiento de contacto para todos los pacientes; ésta es una medida básica³²⁵, pero su grado de cumplimiento puede ser también variable. Un dato relevante es que en un porcentaje significativo de centros no se coloca un cartel a la puerta de las habitaciones de aislamiento.

Sin embargo, las medidas de aislamiento de contacto son insuficientes si no se acompañan de la búsqueda activa de pacientes colonizados (cribado de portadores), ya que se ha estimado que los pacientes detectados a partir de muestras clínicas suponen aproximadamente un tercio de los pacientes reservorio de SARM, mientras que los pacientes colonizados detectables sólo mediante cribado suponen otro tercio, y los restantes son pacientes que reingresan³²⁶. Por tanto, el cribado de portadores es otro pilar del control de SARM¹¹⁵ y es recomendado en todas las guías^{114, 115, 283}. Su utilidad es aceptada para el control de brotes epidémicos, pero es más controvertida en situaciones de endemia¹⁰⁴. En estos casos, existen experiencias que han mostrado excelentes resultados mediante la realización del cribado a pacientes con alto riesgo de colonización por SARM (ingreso reciente, traslado de otro hospital, procedencia de centro sociosanitario, colonización previa)^{323, 327} o a todos los pacientes que ingresan en áreas de alto riesgo^{328, 329}. En este sentido, en la mayoría de los centros

encuestados se realiza alguna tarea de búsqueda activa de pacientes colonizados, pero al revisar cuáles son las circunstancias en las que se realiza esta actividad, encontramos bajos porcentajes de aplicación en la mayoría de las situaciones. Algo parecido puede decirse de la detección de sanitarios colonizados y su descolonización, otro de los pilares del control de SARM¹¹⁴. En general, se recomienda en situaciones en las que se demuestra transmisión en una unidad o servicio a pesar de haber puesto en marcha el resto de medidas^{112, 114, 115, 283}.

Una cuestión que nos parece preocupante es el elevado porcentaje de centros en los que se utiliza mupirocina como tratamiento de descolonización sin considerar circunstancias que se asocian habitualmente al fracaso de este tratamiento. El uso indiscriminado de mupirocina ha sido desaconsejado por asociarse con aparición de resistencia a este antimicrobiano²⁹⁷.

Nuestro estudio debe interpretarse considerando sus limitaciones. Los hospitales encuestados, aunque atienden a una parte importante de la población española, no forman una muestra representativa de los hospitales del país ni de sus comunidades autónomas. Algunos aspectos que pueden ser relevantes en el control de SARM (como cuestiones relacionadas con la higiene de manos, política antibiótica, carga de trabajo de enfermería en las unidades de alto riesgo, etc.) no estaban entre los objetivos de la encuesta y no fueron incluidos en la misma. Finalmente, dado que algunos centros no pudieron ofrecer datos de incidencia, no hemos podido estudiar la relación entre las medidas utilizadas y la incidencia.

En conclusión, nuestro estudio muestra una considerable variabilidad tanto en la incidencia como en la aplicación de medidas de control de SARM. En

DISCUSIÓN

nuestra opinión, sería necesario realizar una guía consensuada de recomendaciones para el control de SARM en España que tenga en cuenta la situación actual y las dificultades existentes para la implantación de las medidas en los hospitales.

B. ESTUDIO MULTICÉNTRICO DE COHORTES PARA ESTUDIO DE LAS CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y EPIDEMIOLOGICAS DE LA INFECCIÓN/COLONIZACIÓN POR *STAPHYLOCOCCUS AUREUS* RESISTENTE A METICILINA EN HOSPITALES ESPAÑOLES.

Este es el primer estudio multicéntrico que integra diferentes aspectos de la epidemiología del SARM asociado a la atención sanitaria, tales como tasas basadas en población, tasas nosocomiales, factores predisponentes, y datos clínicos y pronósticos de los casos de un número importante de hospitales. Estos datos, aunque con limitaciones, pueden ser útiles para proporcionar una visión global de la epidemiología actual del SARM asociado a la atención sanitaria y la carga de enfermedad causada por SARM en España.

La duración del estudio, un mes, es la principal limitación para la estimación de las tasas de incidencia, que pueden haber sido infraestimadas particularmente en hospitales pequeños. Por tanto, nuestras tasas deben ser consideradas como tasas mínimas. Sin embargo, usando ese período de tiempo, hemos sido capaces de incluir datos clínicos y epidemiológicos precisos de los pacientes, algo que habría sido imposible con un estudio más prolongado en el tiempo. Además, decidimos incluir solo los casos detectados a través de muestras clínicas, ya que los cultivos de vigilancia son realizados de una manera heterogénea en los distintos hospitales. Por lo tanto, nuestros datos representan tan solo la punta del iceberg de la situación real de SARM, ya que muchos otros pacientes colonizados pasan desapercibidos³³⁰. Sin embargo, nuestros datos son más fáciles de interpretar desde una perspectiva clínica.

Varios estudios, utilizando diferentes metodologías, han comunicado el porcentaje de SARM entre los *S. aureus* en España^{140, 141, 144}, lo que nos proporciona una oportunidad para evaluar la influencia de la metodología sobre los resultados. Cuevas et al, realizaron estudios repetidos de prevalencia (un día), incluyendo un aislamiento por paciente¹⁴⁰. Un total de 143 hospitales participaron en el estudio del 2002, cuando la prevalencia de SARM entre todos los *S. aureus* aislados fue del 31,2%. Debe resaltarse que el 17,8% de los aislamientos de SARM procedían de pacientes no hospitalizados. Otra metodología fue utilizada por Asensio et al, que analizaron los datos de los estudios de prevalencia españoles sobre infecciones nosocomiales (EPINE) entre 1993 y 2003¹⁴⁴. Estos estudios de prevalencia son realizados anualmente en un amplio número de hospitales españoles. El porcentaje de SARM entre las infecciones por *S. aureus* a lo largo de todo el período de estudio fue del 23,8%, y cuando solo se consideraron los episodios de bacteriemia, fue del 25% entre los episodios nosocomiales y del 11% entre los episodios de adquisición comunitaria. Los autores ponen de manifiesto como el porcentaje de SARM entre todos los aislamientos de infecciones por *S. aureus*, tanto nosocomiales como de adquisición comunitaria, se ha ido incrementando, alcanzando respectivamente el 41% y el 28% en el año 2003. Oteo et al comunicaron los datos españoles procedentes del European Antimicrobial Resistance Surveillance System (EARSS) realizado a lo largo del año 2000¹⁴¹. En este estudio se incluyeron todos los aislamientos de *S. aureus* de hemocultivos procedentes de 31 hospitales; el 28,1% de todos los aislamientos de *S. aureus* fueron SARM, y el promedio por hospital fue del 22,1%. Finalmente, nosotros hemos obtenido los porcentajes de SARM mediante dos métodos: en primer lugar, a través de una encuesta

multicéntrica referida al año 2002 (apartado A), y en segundo lugar, mediante el estudio de incidencia en el mes de Junio de 2003. Ambos métodos ofrecen porcentajes similares (20% y 20,2% respectivamente).

Aparte de las distintas definiciones de caso utilizadas en cada estudio, y considerando otras posibles circunstancias que expliquen las diferencias de los resultados encontrados, se pueden obtener algunas conclusiones tras el análisis de estos estudios. Como los estudios de prevalencia tienden a sobreestimar la frecuencia de eventos de larga duración, estos resultados sugieren que los estudios de prevalencia tienden a sobreestimar el porcentaje de SARM en comparación con los estudios de incidencia, ya que las infecciones causadas por SARM normalmente necesitan más tiempo para su resolución, y los pacientes con SARM tienen una estancia hospitalaria más prolongada. Además, los pacientes con SARM son muestreados más frecuentemente, por lo que probablemente están sobrerrepresentados en estudios basados en aislamientos. Sin embargo, los estudios de prevalencia proporcionan una información muy útil sobre las necesidades diarias en la asistencia sanitaria de pacientes con SARM.

Existen escasos datos relativos a tasas de SARM asociado a la atención sanitaria basadas en datos poblacionales. Morgan et al encontró 92,4 casos de SARM por 100.000 habitantes en el año 1996 en Gales³³¹. Nuestra incidencia basada en una extrapolación a la población al año, sería de 27,7 casos por 100.000 habitantes. El hecho de que en el estudio de Morgan et al se incluyeran los casos detectados a través de cultivos de vigilancia activa probablemente influya parcialmente en la diferencia encontrada en ambos estudios. Sin embargo, el hecho de que la incidencia de bacteriemia por SARM en Gales fuera de 5,2

casos por 100.000 habitantes mientras que la tasa extrapolada en nuestro país fuera de 2,7, indicaría que probablemente es cierto que la incidencia de SARM en nuestro país sea más baja que en Gales. Esto estaría de acuerdo con el hecho de que los porcentajes de SARM son más bajos en España (20% en este estudio) que en el Reino Unido³¹⁸.

Uno de los principales hallazgos en nuestro estudio es que tan solo un 54% de los casos de SARM fueron considerados como de adquisición nosocomial, ocurriendo el resto de los casos en pacientes no hospitalizados; la mayoría de estos, mostraron una evidente relación con la atención sanitaria. Además, los datos epidemiológicos de estos pacientes fueron similares a los de los pacientes con SARM nosocomial. Es altamente improbable que un número sustancial de estos casos fueran verdaderos casos de SARM de adquisición comunitaria, ya que los primeros de estos casos han sido recientemente descritos en España por Chaves et al³³². Charberny et al, en un estudio alemán que incluye datos de 4 hospitales universitarios también encontró una proporción similar de casos no nosocomiales. Desde la perspectiva del control de la infección dentro de los hospitales, estos datos reflejan el enorme reservorio de SARM constituido por pacientes que adquirieron SARM en un ingreso previo o en un contacto previo con la asistencia sanitaria, y la necesidad de dirigir la vigilancia activa de pacientes a su ingreso en el hospital, al menos en unidades de alto riesgo, con el fin de identificar portadores y evitar la diseminación del microorganismo por el hospital³³³. Además, mientras las tasas nosocomiales son todavía necesarias para comprender el desarrollo de SARM dentro de los hospitales, éstas son insuficientes para proporcionar una idea de la epidemiología global de SARM.

Existe un problema para medir la frecuencia de SARM asociado a la atención sanitaria; aunque el denominador debería ser la población en riesgo, es decir, todos los pacientes con una relación significativa con la atención sanitaria, es probablemente imposible definir y calcular de forma precisa esa población. Los denominadores basados en la población general, como los que hemos usado en este estudio, son probablemente la mejor alternativa³³¹.

En cuanto a las tasas nosocomiales, nuestro estudio también muestra que si todos los casos relacionados con la atención sanitaria son incluidos en los numeradores, las tasas nosocomiales se sobreestiman significativamente. Obviamente, algunos casos nosocomiales pueden no haber adquirido el microorganismo en el ingreso actual, sino en un contacto previo con la atención sanitaria, pero la incidencia basada en los casos nosocomiales puede dar una idea más aproximada de la transmisión hospitalaria de SARM. Por tanto, es necesario un consenso para establecer definiciones precisas sobre incidencia de SARM, y de esta manera mejorar la comparabilidad de los datos. La incidencia nosocomial en nuestro estudio fue tan solo algo menor que en el estudio de Chaberny et al en Alemania (0,21 y 9,29 casos por 1000 estancias respectivamente)³³³. Nuevamente, la inclusión de muestras de vigilancia en el estudio alemán podría explicar parte de la diferencia encontrada.

SARM es uno de los patógenos nosocomiales más relevantes. Las infecciones causadas por este microorganismo se asocian a una importante morbilidad y, en caso de infecciones invasoras, como bacteriemia, neumonía o endocarditis, con un incremento de la mortalidad. Varios datos pueden explicar este hecho. Se considera que la virulencia de SARM es similar a la de SASM²¹².

^{250, 251}; estas infecciones afectan, con frecuencia a pacientes con un elevado número de comorbilidades, y por tanto especialmente debilitados; las posibilidades terapéuticas disminuyen, con una peor actividad bactericida in vitro de los glicopéptidos frente a SARM, en comparación con los betalactámicos frente a SASM⁹⁹. Además, se conocen datos clínicos que sugieren que los glicopéptidos son menos eficaces respecto a los betalactámicos para el tratamiento de infecciones estafilocócicas graves¹⁰⁰⁻¹⁰³.

La mortalidad asociada con SARM se ha evaluado en poblaciones específicas (pacientes de UCI) o en determinados síndromes clínicos (como bacteriemias). Sin embargo existen escasos datos en cuanto al pronóstico en pacientes infectados o colonizados por SARM en otros grupos de pacientes y otros tipos de infecciones. Varios estudios analizan la asociación entre SARM y mortalidad. En algunos de ellos, se considera que existe hasta cuatro veces más riesgo de mortalidad entre las bacteriemias por SARM con respecto a las bacteriemias por SASM, siendo un factor independiente de mortalidad²⁴³. Otros no encuentran dicha diferencia^{207, 245, 258}. En dos metaanálisis sí se demuestra dicha relación tras realizar ajustes por la gravedad de la enfermedad basal. En nuestro estudio, la mortalidad relacionada en los pacientes con bacteriemia primaria o secundaria fue del 24%. En los pacientes con sepsis la mortalidad relacionada fue del 25% y del 50% en pacientes con sepsis grave o shock séptico.

Hemos identificado algunas variables asociadas con un mayor riesgo de mortalidad en pacientes con colonización o infección por SARM: la edad, la gravedad de la enfermedad de base (medido por el índice de Charlson), la necesidad de cuidados intensivos, la presencia de sepsis grave o shock séptico y

el tener canalizado un catéter venoso central. Además, en los pacientes con infección, a las variables anteriores se añade el sufrir una neumonía y el hecho de recibir un tratamiento antimicrobiano empírico inadecuado. Finalmente, las variables asociadas con la mortalidad atribuible a la infección fueron nuevamente el índice de Charlson, la sepsis grave o *shock* séptico, sufrir una neumonía o una bacteriemia y recibir un tratamiento antimicrobiano inapropiado.

Analizando este último punto, dado que el recibir un tratamiento antimicrobiano adecuado supone un factor protector frente a mortalidad, a la hora de iniciar una antibioterapia empírica en pacientes con sospecha de infección invasora o con repercusión sistémica, es necesario tener en cuenta la posibilidad de que se trate de una infección por SARM, ya que la repercusión posterior sobre la mortalidad es importante. En un estudio reciente, el 90,2% de los pacientes con bacteriemia por SASM recibieron tratamiento adecuado dentro de las primeras 48 horas, frente al 58,2% en los pacientes con bacteriemia por SARM²⁵⁴. En este mismo estudio se comprobó que el retraso del tratamiento adecuado fue determinante en la mortalidad asociada a la infección y la mortalidad a los 30 días. Otros estudios encuentran la misma conclusión²⁵⁵.

Por ello analizamos los factores o circunstancias asociadas a recibir un tratamiento empírico apropiado, que supusiera un factor protector frente a mortalidad, siendo la presencia de enfermedad renal crónica y el tener canalizado un catéter venoso central. Ambos son factores asociados a SARM, y que por tanto aumentan la sospecha diagnóstica del clínico. Sin embargo, la presencia de una neoplasia aumentó el riesgo de tratamiento inapropiado. Deben realizarse

DISCUSIÓN

más estudios que ayuden, dentro de estos grupos de pacientes, a identificar aquellos con mayor riesgo de SARM.

C. ESTUDIO DE LAS CARACTERÍSTICAS MICROBIOLÓGICAS Y CLÍNICO-EPIDEMIOLÓGICAS DE LAS INFECCIONES/COLONIZACIONES POR SARM EN EL HOSPITAL UNIVERSITARIO VIRGEN MACARENA

En este estudio hemos realizado una descripción epidemiológica de las características clínicas de los pacientes con infección/colonización por SARM a lo largo de un amplio período de tiempo en un hospital universitario, así como la evolución de las tasas a lo largo de los años. Igualmente, se describe la situación epidemiológica molecular a través del análisis de cepas, poniéndolo en relación con los perfiles de resistencia.

Las tasas de infecciones nosocomiales causadas por SARM son alarmantemente elevadas en muchos países y se han incrementado en los últimos años. Nuestras tasas, al inicio del estudio, se encontraban dentro del rango encontrado en los países de nuestro entorno¹³⁰. Las tasas de SARM eran muy elevadas en los primeros años del análisis, antes de la implantación de un programa de control adecuado, y el microorganismo se encontraba diseminado por todas las alas y servicios del hospital.

Si analizamos la epidemiología clínica, el mayor porcentaje de pacientes con colonización/infección por SARM en nuestro hospital se encontraban ingresados en el área de Cuidados Críticos, tal y como se describe en numerosos estudios^{139, 289}, poniendo de manifiesto, la convergencia de numerosos factores predisponentes en los enfermos ingresados en estas unidades. Voss et al, en un estudio europeo¹³⁰, encontró que la proporción de aislamientos procedentes de unidades de cuidados intensivos fue similar en todos los países (13%+/-4%),

excepto en Francia y España, donde superó el 30%. También cabría destacar el nada despreciable porcentaje de pacientes pertenecientes a servicios quirúrgicos y médicos, mostrando la amplia distribución del microorganismo en el centro. En otros estudios se encuentra una proporción similar de SARM en servicios médicos y quirúrgicos^{187, 334-336}.

La mayor parte de los pacientes permanecían ingresados en el momento de la toma de la muestra, la mayoría con una estancia superior a la semana. Los pacientes que no se encontraban ingresados al tomar la muestra tenían una clara relación con la atención sanitaria, bien con ingresos previos, o seguimiento en consultas externas. Muchos pacientes que se han colonizado por SARM durante una estancia previa en el hospital, pueden permanecer colonizados durante años tras el alta, detectándose la colonización o infección con posterioridad^{10, 337, 338}. Los motivos fundamentales por los que se encontraban ingresados estos pacientes fueron muy variados, correspondiendo fundamentalmente a patología respiratoria, neoplásica, digestiva, neurológica, cardiológica y osteoarticular. Layton et al encontró que otra infección (38%), neoplasia (13%) y trauma (8%) fueron las causas más comunes de ingreso de los pacientes que adquirieron SARM, y la mayoría estaban afectados por enfermedades sistémicas severas¹⁸⁷.

El perfil de paciente con infección/colonización por SARM en nuestro hospital correspondió al del paciente con los factores predisponentes clásicos: edad avanzada, pluripatología, contacto con la atención sanitaria, larga estancia y numerosas manipulaciones hospitalarias, destacando el alto porcentaje de pacientes que habían sido sometidos a cirugía. Además, un elevado número de pacientes había tomado antimicrobianos en el mes previo a la toma de la muestra,

fundamentalmente cefalosporinas, aminopenicilonas y quinolonas. Estos factores predisponentes han sido asociados a la adquisición de SARM en estudios realizados por otros autores^{110, 127, 128}. Parras y Guerrero objetivaron que dos tercios de los pacientes que estudiaron con SARM sufrían una enfermedad sistémica severa, habían sido sometidos a algún procedimiento diagnóstico invasor, o habían sido intervenidos quirúrgicamente³³⁹.

En el 76% de los pacientes se consideró que existía infección, lo que supone una elevada ratio de infección/colonización. El tipo de infecciones más frecuentes, como se ha descrito en otros estudios, fueron las de localización quirúrgica, las respiratorias y las bacteriemias primarias, lo que demuestra la relevancia clínica de este patógeno en el hospital^{134, 187, 289, 334, 339}.

En cuanto al análisis de las bacteriemias, igualmente la mayoría ocurre en Cuidados Críticos, pero hay que destacar el elevado número de bacteriemias que se producen en servicios médicos, sobre todo en Medicina Interna y, como era presumible por las características del paciente, con frecuentes manipulaciones de catéteres, en Nefrología. La mayoría de las bacteriemias fueron primarias, destacando las relacionadas con el catéter, y dentro de las secundarias, las relacionadas con infecciones quirúrgicas y respiratorias.

Las características de los pacientes fueron similares a las descritas con anterioridad, pacientes con numerosas comorbilidades y sometidos a varias manipulaciones hospitalarias, así como con importante consumo previo de antimicrobianos. La mortalidad fue igualmente elevada, cercana al 50%.

El análisis molecular de las cepas mostró que existían pocos clones causantes de la colonización/infección por SARM en el hospital, siendo uno

claramente predominante sobre los demás, el clon A. Por tanto, la distribución clonal del SARM en nuestro hospital es bastante homogénea. Igualmente se comprobó que la mayoría de las cepas se agrupaban en torno a dos perfiles de resistencia mayoritarios, PR2 y PR8. Por tanto, esta situación de endemia era predominantemente debida a la transmisión extensa y prolongada de unos pocos clones, como ya han encontrado otros muchos estudios que investigan la epidemiología molecular en hospitales endémicos, donde se han encontrado a uno o escasos clones como responsables de situaciones de endemia^{332, 336, 340-342}.

En conclusión, SARM era un patógeno nosocomial ampliamente distribuido en nuestro hospital. Es causante de infecciones de gran relevancia clínica, sobre todo relacionadas con la cirugía y respiratorias, con un importante número de bacteriemias y elevada mortalidad. Suele afectar a pacientes con un grado importante de comorbilidades y sometidos a diversos factores extrínsecos.

D. ESTUDIO DEL IMPACTO DE UN PROGRAMA DE CONTROL EN LA INCIDENCIA DE SARM EN UN HOSPITAL DE TERCER NIVEL.

Nuestros resultados muestran que la implantación de un programa específico de control para SARM, en un hospital con una situación endémica, se siguió de una reducción significativa en las tasas de colonización e infección por SARM, y que este efecto no puede ser explicado por cambios en el consumo de antimicrobianos o en el perfil de los pacientes ingresados a lo largo de los años.

La incidencia de SARM había sido muy alta en nuestro hospital durante años antes del período de intervención, y la mayoría de alas del hospital se encontraban afectadas. Durante 1997 y 1998 (el período pre-intervención), las precauciones de contacto se llevaron a cabo con todos los pacientes con SARM (previamente no se realizaban), sin ningún tipo de vigilancia activa. Sin embargo, en este período de tiempo, esta medida no condujo a una reducción en la incidencia de SARM. Tras la introducción de la intervención, que incluyó la vigilancia activa de pacientes y sanitarios, la tasa de incidencia de colonización/infección y bacteriemia por SARM descendió en un 80%. Las tasas de incidencia en nuestro hospital durante los años 2004 a 2006 continúan siendo similares a las tasas alcanzadas durante el 2003 (datos no mostrados). Estos resultados son relevantes porque, aunque se han comunicado intervenciones efectivas frente a SARM en salas específicas¹¹⁵, existe escasa información sobre programas de control eficaces dirigidos a todo un hospital de tercer nivel en una situación de endemia, y sobre la eficacia a largo plazo de estos programas.

Los resultados de la investigación molecular de los aislamientos de SARM proporcionan una base racional de la eficacia de la intervención. Como la situación de hiperendemia era predominantemente debida a la diseminación extensa y prolongada de unos pocos clones, se refuerza la hipótesis de que la reducción de las tasas de SARM fueran una consecuencia de un programa de control dirigido a la identificación de los reservorios del microorganismo y a evitar su transmisión horizontal. Muchos otros estudios que han investigado la epidemiología molecular de SARM en hospitales con una situación endémica, han encontrado, igualmente, el predominio de uno o pocos clones^{332, 336, 340-342}. Aunque algunos estudios recientes sugieren que la reducción del consumo de fluorquinolonas puede asociarse con descensos moderados en las tasas de SARM^{343, 344}, el consumo de fluorquinolonas en nuestro hospital se incrementó, al mismo tiempo que las tasas de SARM descendían de manera marcada. Estos resultados sugieren que el control de la infección es mucho más importante, para el control de SARM, que las políticas de uso de antimicrobianos, aunque la implantación de estas pueda ser útil en algunos casos.

El control de SARM en una situación de endemia es muy complejo debido a la existencia de muchos reservorios y a la gran cantidad de pacientes colonizados, incluidos aquellos pacientes no ingresados pero relacionados con la asistencia sanitaria. Los cultivos de muestras clínicas pueden detectar tan sólo una pequeña proporción de pacientes colonizados³³⁰, por lo que los cultivos de vigilancia activa son necesarios para evitar una mayor propagación de SARM a partir de pacientes colonizados no conocidos o que pasan desapercibidos. Esto se consigue mediante su detección con cultivos de vigilancia y a través de la

puesta en marcha de las medidas de aislamiento de forma precoz y, cuando sea posible, eliminando el reservorio utilizando tratamiento tópico^{115, 283, 345}. La eficacia de estrategias muy agresivas, que incluyen numerosos cultivos de vigilancia, aislamientos preventivos y descolonización de portadores (conocida como “*search and destroy*” en Holanda²⁸⁶) ha sido demostrada en áreas de baja incidencia de SARM. Sin embargo, dicha estrategia es difícilmente aplicable en situaciones de hiperendemia. Una alternativa útil puede ser la realización de cultivos de cribado sólo en pacientes de alto riesgo³²³. En hospitales grandes, la identificación del riesgo de colonización por SARM al ingreso de todos los pacientes puede ser una medida inabordable. Sin embargo, incluso cuando los cultivos de vigilancia activa se restringen a los pacientes fácilmente identificables como de alto riesgo de colonización, se pueden obtener beneficios significativos, aunque modestos^{336,346}. En nuestro hospital, de 950 camas, utilizamos una estrategia diferente. El cribado se llevó a cabo en las salas con transmisión activa de SARM, identificadas mediante datos epidemiológicos. Además, se realizaron cultivos de vigilancia en todos los pacientes que ingresaban procedentes de otros hospitales, todos los compañeros de habitación de pacientes con SARM y los pacientes que reingresaban y que habían presentado previamente infección/colonización por SARM.

Los sanitarios colonizados, pueden ser también reservorios de SARM y transmitir directamente el microorganismo a los pacientes^{117, 118}. Existen escasos datos en la literatura que apoyen que los sanitarios colonizados tienen un papel relevante en la propagación y mantenimiento de SARM en situaciones de endemia. No existe consenso sobre cuando deben ser realizados los cultivos de

vigilancia en los sanitarios^{115, 283, 345}. El cribado de trabajadores sanitarios raramente se realiza, por tanto, en situaciones de epidemia. Varios datos procedentes de nuestro estudio sugieren fuertemente un papel clave de los sanitarios colonizados. Encontramos sanitarios colonizados en todas las 16 salas investigadas; se comprobó que las cepas aisladas de estos y aquellas de los pacientes ingresados en sus alas estaban clonalmente relacionadas. No se repitieron los cultivos para comprobar si los sanitarios eran portadores transitorios o permanentes¹¹⁹, pero como las muestras se obtuvieron al principio de su jornada laboral (como se ha recomendado)¹¹⁴ es altamente improbable que fueran portadores transitorios. La descolonización de los trabajadores se siguió de un control de la transmisión de SARM en todos los casos, incluso en las salas en las cuales a los pacientes no se les realizó cultivos periódicos de vigilancia, sugiriendo que en aquellas salas los sanitarios eran probablemente el principal reservorio del microorganismo.

Otro potencial reservorio lo constituyen las superficies y objetos contaminados³⁴⁷. Nuestro programa incluyó un protocolo de cuidadosa limpieza de las habitaciones ocupadas por pacientes con SARM y desinfección de todos los dispositivos e instrumentación que estuvieran en contacto con el enfermo. El uso de soluciones de alcohol para la higiene de manos se ha asociado con la reducción en la transmisión de SARM³⁴⁸. Las soluciones de alcohol fueron introducidas en nuestro hospital después de que la situación de SARM mejorara significativamente, pero ésta contribuyó a una mayor mejora de la misma.

La relevancia clínica del control de SARM logrado en nuestro hospital, se muestra de forma más manifiesta en los datos de las bacteriemias: mientras que

la tasa de bacteriemia por *S. aureus* sensible a meticilina no se modificó significativamente, las debidas a SARM mostraron una reducción del 80%. Esto ilustra el hecho de que SARM es capaz de incrementar por sí mismo la carga de la enfermedad estafilocócica. Una inesperada consecuencia de nuestra intervención fue que el consumo de vancomicina también descendió en el hospital, un hecho que apoya el concepto de que las tasas de SARM son las principales determinantes en el uso de este antimicrobiano³⁴⁹.

Nuestro estudio tiene varias limitaciones. Primero, debemos considerar las limitaciones de los estudios quasi-experimentales³⁵⁰. Es altamente improbable que el fenómeno de la regresión a la media pueda explicar los resultados, ya que las tasas de SARM no tienden a descender espontáneamente en un hospital con endemia. El uso del análisis de regresión segmentaria nos permite estimar tanto la magnitud del efecto de la intervención como su significación estadística. Controlar las potenciales variables confusoras es difícil en este tipo de estudios y raramente se realiza. Los resultados procedentes de estudios de prevalencia, aunque no son útiles para proporcionar un control estadístico de la confusión, sugieren que no hubo cambios significativos en el tipo de enfermo a lo largo del estudio. Además, los datos de consumo de antimicrobianos no se relacionaron con la evolución de las tasas. En segundo lugar, nuestra investigación no proporciona datos sobre el impacto de cada medida específica, pero en nuestra opinión, todas ellas fueron complementarias. Tercero, nuestros resultados pueden que no sean aplicables en situaciones epidemiológicas distintas.

En resumen, los resultados de nuestro estudio indican que el control de SARM en una situación de endemia es posible incluso en grandes hospitales,

DISCUSIÓN

gracias a la implantación de un programa de control que incluya vigilancia activa de pacientes y sanitarios.

CONCLUSIONES

1. Los datos obtenidos mediante la encuesta multicéntrica confirman la magnitud de la situación de SARM en España. Un elevado número de hospitales españoles presentan tasas indicativas de elevada transmisión.
2. Existe una importante variabilidad en el desarrollo de los programas de control de SARM y su aplicación en los hospitales españoles.
3. Un importante porcentaje de hospitales no dispone de datos de incidencia referidos a pacientes individualizados. La aplicación de algunas medidas de control fue menos frecuente en estos hospitales.
4. Se ha detectado una gran variabilidad entre los centros participantes en los criterios utilizados para realizar cultivos de criba de pacientes y sanitarios.
5. En algunos centros, la mupirocina se utiliza como tratamiento de descolonización sin considerar circunstancias que se asocian habitualmente al fracaso de este tratamiento.
6. Los porcentajes de resistencia a meticilina entre los aislamientos de *S. aureus* obtenidos en nuestros estudios multicéntricos proporcionaron datos similares (20 y 21% respectivamente), menores que los obtenidos en estudios transversales.
7. Hemos estimado por primera vez en España la incidencia de infección/colonización por SARM con respecto a datos poblacionales, encontrando 27,7 casos nuevos por 100.000 habitantes-año.
8. Más de un tercio de los casos de SARM ocurren en pacientes no hospitalizados con evidente relación con los cuidados sanitarios.

CONCLUSIONES

9. El enorme reservorio de SARM extrahospitalario constituido por estos pacientes, hace necesario considerar la búsqueda activa de colonización en los pacientes de riesgo a su ingreso en el hospital, al menos en unidades de pacientes críticos.
10. SARM se aisló mayoritariamente en pacientes con los factores de riesgo clásicos.
11. Dos tercios de los pacientes con SARM presentaban una infección; el 25% de éstos tuvo bacteriemia.
12. Las variables asociadas de manera independiente con mayor riesgo de mortalidad cruda en pacientes con colonización o infección por SARM fueron: la edad, la gravedad de la enfermedad de base, la necesidad de cuidados intensivos, la presencia de sepsis grave o *shock* séptico y el tener canalizado un catéter venoso central; en los pacientes con infección, además, se asociaron la neumonía y el recibir tratamiento antimicrobiano inadecuado.
13. Las variables asociadas de manera independiente a una mayor mortalidad atribuible a la infección fueron la gravedad, la enfermedad de base, la presencia de sepsis grave o *shock* séptico, el sufrir una neumonía o una bacteriemia, y el hecho de recibir un tratamiento antimicrobiano empírico inadecuado.
14. El tratamiento empírico es muy frecuentemente inadecuado en los pacientes con infección por SARM. Entre los pacientes con infección seria por SARM, aquellos con neoplasia tuvieron mayor riesgo de recibir un tratamiento

empírico inadecuado, mientras que el riesgo fue menor entre aquellos con insuficiencia renal crónica o catéter venoso central.

15. En el estudio específico de pacientes con bacteriemia por SARM, la mayoría de éstas fueron primarias, destacando las relacionadas con el catéter, y dentro de las secundarias, las relacionadas con infecciones quirúrgicas y respiratorias.
16. El análisis molecular de las cepas mostró la existencia de un clon mayoritario causante de la colonización/infección por SARM en nuestro hospital.
17. La mayoría de las cepas se agrupaban en torno a dos perfiles de resistencia mayoritarios.
18. La implantación de un programa de control específico para SARM en un hospital con una situación endémica de SARM redujo de manera muy significativa la incidencia de colonización/infección y de bacteriemia por SARM.
19. La puesta en marcha de la vigilancia activa de pacientes colonizados en áreas con transmisión y de sanitarios colonizados fue clave para el éxito del programa.

**PUBLICACIONES Y
COMUNICACIONES A
CONGRESOS RELACIONADAS
CON LA TESIS**

COMUNICACIONES A CONGRESOS

- J. Rodríguez-Baño, A.B. Millán, M.A. Domínguez, B. Almirante, E. Cercenado, B. Padilla, M. Pujol y GEIH/GEMARA/REIPI. “*Staphylococcus aureus* resistente a meticilina en España: características clínicas y epidemiológicas (Proyecto SARM 2003 GEIH/GEMARA/REIPI)”. Comunicación al *XI Congreso de la Sociedad de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC)*. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2004; 22 (Supl 1): 1-230.
- A.B. Millán, J. Rodríguez-Baño, M.A. Domínguez, B. Almirante, E. Cercenado, B. Padilla, M. Pujol y GEIH/GEMARA/REIPI. “Encuesta sobre las medidas de control de *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina en España (Proyecto SARM 2003 GEIH/GEMARA/REIPI)”. Comunicación al *XI Congreso de la Sociedad de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC)*. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2004; 22 (Supl 1): 1-230.
- J. Rodríguez-Baño, A.B. Millán, M.A. Domínguez, B. Almirante, E. Cercenado, B. Padilla, M. Pujol and GEIH/GEMARA/REIPI. “Mortality in patients with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* colonization or infection: a multicenter study”. Comunicación al *44th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, ICAAC 2004*.
- J. Rodríguez-Baño, A.B. Millán, M.A. Domínguez, B. Almirante, E. Cercenado, B. Padilla, M. Pujol on behalf of GEIH/GEMARA/REIPI. “Empirical treatment of serious infections due to health care-related methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*”. Comunicación al *15th European*

PUBLICACIONES

Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases. CMI Volume 11, Supplement 2, 2005.

- J. Rodríguez-Baño, A.B. Millán, C. Velasco, E. Ramírez, C. Morillo, M.A. Muniain, L. García, R. Pérez-Cano, E.J. Perea, A. Pascual. Comunicación al *46th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, ICAAC 2006*. "Molecular epidemiology of nosocomial methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolated from patients and health-care workers.
- J. Rodríguez-Baño, A.B. Millán, C. Velasco, E. Ramírez, C. Morillo, M.A. Muniain, L. García, E.J. Perea, A. Pascual. "Epidemiología clínica y molecular, y perfiles de resistencia de *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina aislados de pacientes y sanitarios en un programa de control". Comunicación al *XII Congreso de la Sociedad de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC)*. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2006; 24 (Espec Congr): 1-250.

PUBLICACIONES EN REVISTAS

- Rodríguez-Baño J, Millán AB, Domínguez MA, Almirante B, Cercenado E, Padilla B, Pujol M y GEIH/GEMARA/REIPI. "Medidas de control de *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina en hospitales españoles. Encuesta del Proyecto SARM 2003 GEIH/GEMARA/REIPI". *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2006; 24 (3): 149-56.
- Rodríguez-Baño J, Domínguez MA, Millán AB, Borraz C, González MP, Almirante B, Cercenado E, Padilla B, Pujol M on behalf of

GEIH/GEMARA/REIPI. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in Spain: a nationwide study. Remitido.

- Rodríguez-Baño J, Millán AB, García L, Ramírez E, Muniain MA, Velasco C, Beltrán M, Pascual A. Control of endemic hospital-wide methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* through active surveillance of patients and health-care workers. Remitido

BIBLIOGRAFÍA

1. Waldvogel FA. *Staphylococcus aureus* (including toxic shock syndrome). En Mandell GL, Bennet JE, Dolin R. Eds. Principles and Practice of Infectious Diseases. Churchill Livingstone. Philadelphia. 6th Edition, 2005.
2. Bannerman TL. *Staphylococcus, micrococcus* and other *catalase-positive cocci* that grow aerobically. En: Murray PR, Baron EJ, Jorgensen JH, Pfaller MA, Tenover FC, Tenover FC (eds). Manual of Clinical Microbiology. 8th edition. American Society for Microbiology. Washington D.C 2003: 384-404.
3. Murray PR, Rosenthal KS, Pfaller MA. *Staphylococcus* y microorganismos relacionados. En Microbiología Médica. 5^a edición. Editorial Elsevier Mosby, Madrid, 2005: 221-236.
4. Yu PKW, Washington IA II: Identification of aerobic and facultatively anaerobic bacteria. En Washington JA, ed. Laboratory Procedures in Clinical Microbiology, 2nd ed. New York: Springer-Verlag; 1985: 31-250.
5. Wertheim H, Melles D, Vos M, Leeuwen W, Belkum A, Verbrugh H, Nouwen J. The role of nasal carriage in *Staphylococcus aureus* infections. Lancet Infect Dis 2005; 5: 751-62.
6. Martin RR, Buttram V, Bosch P, et al. Nasal and vaginal *Staphylococcus aureus* in young women: Quantitative studies. Ann Intern Med. 1982; 96:951.
7. Rimland D, Roberson B. Gastrointestinal carriage of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. J Clin Microbiol. 1986; 24:137.
8. Kluytmans J, Van Belkum A, Verbrugh H. Nasal carriage of *Staphylococcus aureus*: Epidemiology, underlying mechanisms and associated risks. Clin Microbiol Rev. 1997; 10:505-520.

9. Eriksen NH, Espersen F, Rosdahl VT, Jensen K. Carriage of *Staphylococcus aureus* among 104 healthy persons during a 19-month period. *Epidemiol Infect* 1995; 115:51-60.
10. VandenBergh MF, Yzerman EP, van Belkum A, Boelens HA, Sijmons M, Verbrugh HA. Follow up of *Staphylococcus aureus* nasal carriage alter 8 years: redefining the persistent carrier state. *J Clin Microbiol* 1999; 37:3133-40.
11. Nouwen JL, Ott A, Kluytmans-Vandenbergh MF, et al. Predicting the *Staphylococcus aureus* nasal carriers state: derivation and validation of a “culture rule”. *Clin Infect Dis* 2004; 39:806-11.
12. Peakock SJ, Justice A, Griffiths D, et al. Determinants of acquisition and carriage of *Staphylococcus aureus* in infancy. *J Clin Microbiol* 2003; 41: 5718-25.
13. Shopsin B, Mathema B, Martínez J, Ha E, Campo ML, Fierman A, et al. Prevalence of methicillin-resistant and methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* in the community. *J Infect Dis* 2000; 182:359-62.
14. Kenner J, O’ Connor T, Piantanida N, et al. Rates of carriage of methicillin-resistant and methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* in an outpatient population. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2003; 24: 439-44.
15. Nulens E, Gould I, Mackenzie F, et al. *Staphylococcus aureus* carriage among participants at the 13th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2005; 24:145-48.

16. Bagger JP, Zindrou D, Taylor KM. Postoperative infection with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and socioeconomic background. *Lancet* 2004; 363:706-08.
17. Hu L, Umeda A, Kondo S, Amako K. Typing of *Staphylococcus aureus* colonising human nasal carriers by pulsed-field gel electrophoresis. *J Med Microbiol* 1995; 42:127-32.
18. Nouwen J, Boelens H, van Belkum A, Verbrugh H. Human factor in *Staphylococcus aureus* nasal carriage. *Infect Immun* 2004; 72: 6685-88.
19. Cole AM, Tahk S, Oren A, et al. Determinants of *Staphylococcus aureus* nasal carriage. *Clin Diagn Lab Immunol* 2001; 8: 1064-69.
20. Herwaldt LA, Cullen JJ, French P, et al. Preoperative risk factors for nasal carriage of *Staphylococcus aureus*. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2004; 25: 481-84.
21. Tuazon CU, Sheagren JN. Increased rate of carriage of *Staphylococcus aureus* among narcotic addicts. *J Infect Dis.* 1974; 129:725.
22. Tuazon CU, Perez A, Kishaba T, et al. *Staphylococcus aureus* among insulin-injecting diabetic patients. An increased carriage rate. *JAMA.* 1975; 231:1272.
23. Lipsky BA, Pecoraro RE, Chen MS, Koepsell TD. Factors affecting staphylococcal colonization among NIDDM outpatients. *Diabetes Care* 1987; 10:483-86.
24. Kurmami N, Tuazon CU, Murray HW, et al. *Staphylococcus aureus* carriage rate of patients receiving long term hemodialysis. *Arch Intern Med.*1978; 138:1657.

25. Luzar MA, Coles GA, Faller B, et al. *Staphylococcus aureus* nasal carriage and infection in patients on continuous ambulatory peritoneal dialysis. N Engl J Med 1990; 332:505-09.
26. Chapoutot C, Pageaux GP, Perrigault PF, et al. *Staphylococcus aureus* nasal carriage in 104 cirrhotic and control patients. A prospective study. J Hepatol 1999; 30:249-53.
27. Sissolack D, Geusau A, Heinze G, Witte W, Rotter ML. Risk factors for nasal carriage of *Staphylococcus aureus* in infectious disease patients, including patients infected with HIV, and molecular typing of colonizing strains. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2002; 21: 88-96.
28. Williams JV, Vowels BR, Honig PJ, Leyden JJ. *S. aureus* isolation from the lesions, the hands, and the anterior nares of patients with atopic dermatitis. Pediatr Dermatol 1998; 15:194-98.
29. Lowy FD. *Staphylococcus aureus* infections. N Engl J Med 1998; 339:520-3.
30. Kaplan MH, Tenenbaum MJ. *Staphylococcus aureus*: Cellular biology and clinical application. Am J Med. 1982; 72:248.
31. Knox KW, Wicken AJ. Immunological properties of teichoic acids. Bacteriol Rev. 1973; 37:215.
32. Projan SJ, Novick RP. The molecular basis of pathogenicity. In: Crossley KB, Archer GL, eds. The *Staphylococci* in Human Disease. New York: Churchill Livingstone; 1997:56-81.
33. Hawiger J, Timmons S, Strong DD, et al. Identification of a region of human fibrinogen interacting with staphylococcal clumping factor. Biochemistry. 1982; 21:1407.

34. Forsgren A, Sjogulst J. "Protein A" from *Staphylococcus*. Pseudo immune reaction with human globulin. J Immunol. 1966; 97:822.
35. Wilhinson BJ. Staphylococcal capsules and slime. In: Easmon CSF, ed. *Staphylococci and Staphylococcal Disease*. New York: Academic, 1983.
36. Mandell GL. Catalase, superoxide dismutase, and virulence of *Staphylococcus aureus*. In vitro and in vivo studies with emphasis on staphylococcal-leukocyte interaction. J Clin Invest. 1975; 55:561.
37. Kawabata S, Monta T, Iwamaga S, et al. Enzymatic properties of staphylothrombin, an active molecular complex formed between staphylocoagulase and human prothrombin. J Biochem. 1985; 98:1603.
38. Dinges MM, Orwin PM, Schlievert PM. Exotoxins of *Staphylococcus aureus*. Clin Microbiol Rev 2000; 13:16-34.
39. Bohach GA, Dinges MM, Mitchell DT, et al. Exotoxins. In: Crossley KB, Archer GB, eds. *The Staphylococci in Human Disease*. New York: Churchill Livingstone; 1997:83-111.
40. Marrack P, Kappler J. The staphylococcal enterotoxins and their relatives. Science. 1990; 248:705.
41. Schlievert PM, Shands KN, Dan BB, et al. Identification and characterization of an exotoxin from *Staphylococcus aureus* associated with toxic-shock syndrome. J Infect Dis. 1981; 143:509.
42. Parsonnet J, Gillis ZA, Pier GB. Induction of interleukin-1 by strains of *Staphylococcus aureus* from patients with nonmenstrual toxic shock syndrome. J Infect Dis. 1986; 154:55-63.
43. Domínguez Luzón MA, Rodríguez Baño J. Infecciones por estafilococos. En: Tratado SEIMC de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica.

- Directores: Ausina Ruiz V, Moreno Guillén S. Editorial Panamericana, Madrid, 2005, paginas 253-282.
44. Swart MN, Weinberg AN. Infections due to gram-positive bacteria. In: Fitzpatrick TB, Arndt KA, Clark WH, et al, eds. *Dermatology in General Medicine*. 3rd ed. New York: McGraw-Hill; 1987:2100-2121.
 45. Moralejo-Alonso L, Alonso-Claudio G. Piomiositis. *Med Clin (Barc)* 2005; 125 (17): 666-70.
 46. Waldvogel FA, Vasey H. Osteomyelitis: The past decade. *N Engl J Med*. 1980; 303:360.
 47. Bremell T, Abdelnour A, Tarkowski A. Histopathological and serological progression of experimental *Staphylococcus aureus* arthritis. *Infect Immun*. 1992; 60:2976.
 48. Cafferkey MT, ed. *Methicillin-resistant Staphylococcus aureus*. New York: Marcel Dekker, 1992:1-202.
 49. Mounzer KC, DiNubile MJ. Clinical presentation and management of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections. *Antibiotics Clinicians* 1998; 2:15-20.
 50. Cunha BA. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: clinical manifestations and antimicrobial therapy. *Clin Microbiol Infect* 2005; 11(suppl. 4):33-42.
 51. Watanakunakorn C. Treatment of infections due to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Ann Intern Med* 1982; 97: 376-378.
 52. Klacsmann PG, Bulkley BH, Hutchins GM. The changed spectrum of purulent pericarditis. An 86 year autopsy experience in 200 patients. *Am J Med*. 1977; 63:666.

53. Rebhan AW, Edwards HE. Staphylococcal pneumonia: A review of 329 cases. *Can Med Assoc J.* 1960; 82:513.
54. Lindsay MI Jr, Herrmann EC Jr, Morrow GW Jr, et al. Hong Kong Influenza: clinical, microbiologic and pathologic features in 127 cases. *JAMA.* 1970; 214:1825.
55. Dicipinigaitis PV, Levy DE, Gnass RD, et al. Pneumonia due to *Staphylococcus aureus* in a patient with AIDS : review of incidence and report of an atypical roentgenographic presentation. *South Med J.* 1995; 88:586-590.
56. Bryant RE, Salmon CJ. Pleural empyema. *Clin Infect Dis.* 1996;22 :747-762.
57. Sopena N, Sabriá Miquel, and the Neunos 2000 Study Group. Multicenter Study of Hospital-Acquired Pneumonia in Non-ICU Patients. *Chest* 2005; 127: 213-19.
58. Lerche A, Rasmussen N, Wandall JH, et al. *Staphylococcus aureus* meningitis : a review of 28 consecutive community-acquired cases. *Scand J Infect Dis.* 1995; 27:569-573.
59. Hussein A, Shafran S. Acute bacterial meningitis in adults. A 12-year review. *Medicine (Baltimore)* 2000; 79:360-8.
60. Pintado V, Meseguer MA, Fortun J, et al. Clinical study of *Staphylococcus aureus* meningitis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2002; 21:864-8.
61. Jensen AG, Espersen F, Skinhoj P, et al. *Staphylococcus aureus* meningitis. A review of 104 nationwide, consecutive cases. *Arch Intern Med* 1993; 153:1902-8.

62. Elvira J, García del Río E, Chamorro J, et al. A prospective study of meningitis diagnosed in a 3rd-level hospital during a 1-year period. *Rev Clin Esp* 1999; 199: 576-82.
63. Ostabal MI, Suárez-Pinilla MA, Sanz-Sebastian C, et al. Estudio epidemiológico de la meningitis nosocomial en el enfermo neurológico. *Rev Neurol* 1996; 24:265-7.
64. National Nosocomial Infections Surveillance: National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) report, data summary from October 1986-April 1996, issued May 1996. *Am J Infect Control* 1996; 24:380-8.
65. Fong IW, Ranalli P. *Staphylococcus aureus* meningitis. *QJM* 1984 ; 53 : 289-99.
66. Lu CH, Chang WN. Adults with meningitis caused by oxacilin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Clin Infect Dis* 2000; 31:723-7.
67. Wilcox PA, Rayner BL, Whitelaw DA. Community-acquired *Staphylococcus aureus* bacteriemias in patients who do not abuse intravenous drugs. *Q J Med.* 1998; 91:41-47.
68. Contemo LO, Wey SB, Castelo A. Risk factors for mortality in *Staphylococcus aureus* bacteriemia. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 1998; 19: 32-37.
69. Fowler VG, Olsen MK, Corey R, Woods CW, Cabell CH, Reller LB et al. Clinical identifiers of complicated *Staphylococcus aureus* bacteriemia. *Arch Intern Med* 2003; 163:2066-2072.
70. Chang FY, MacDonald BB, Peacock JE Jr, Musher DM, Triplett P, Mylotte JM et al. A prospective multicenter study of *Staphylococcus aureus*

- bacteraemia: incidence of endocarditis, risk factors for mortality and clinical impact of methicillin resistance. *Medicine* 2003; 82:322-332.
71. Fowler VG, Miro JM, Hoen B, Cabell CH, Rubinstein E, Corey GR, Spelman D et al. *Staphylococcus aureus* Endocarditis. A consequence of medical progress. *JAMA* 2005; 293:3022-61.
 72. Frazee BW, Flaherty JP. Septic endarteritis of the femoral artery following angioplasty. *Rev Infect Dis.* 1991; 13:620.
 73. Breckinridge JC, Bergdoll MS. Outbreak of foodborne gastroenteritis due to a coagulase-negative enterotoxin-producing *Staphylococcus*. *N Engl J Med* 1971; 284:541.
 74. Elias PM, Fritsch P, Epstein EE Jr. Staphylococcal scalded skin syndrome. *Arch Dermatol* 1977; 113:207.
 75. Kain KC, Schulzer M, Chow AW. Clinical spectrum of nonmenstrual toxic shock syndrome (TSS): Comparison with menstrual TSS by multivariate discriminant analysis. *Clin Infect Dis.* 1993; 16:100.
 76. Hunter. Establishment of a Universal Size Standard Strain for use with the pulseNet Standardized Pulsed-Field Gel Electrophoresis protocols: Converting the national databases to the new size standard. *J Clin Microbiol* 2005; 43. 3 :1045-50.
 77. Weller TM. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* typing methods: which should be the international standard? *J Hosp Infect* 2000; 44:160-72.
 78. Spink WW, Ferris V. Quantitative action of penicillin inhibitor from penicillin-resistant strains of *Staphylococci*. *Science* 1945; 102:221.
 79. Barber M. Methicillin-resistant *Staphylococci*. *J Clin Pathol* 1961; 14:385.

80. Berger-Bachi B. Expression of resistance to methicillin. Trends Microbiol 1994; 2:389-393.
81. Archer GL, Niemeyer DM. Origin and evolution of DNA associated with resistance to methicillin in *Staphylococci*. Trends Microbiol 1994; 2:343-347.
82. Murakami K, Tomasz A. Involvement of multiple genetic determinants in high-level methicillin resistance in *Staphylococcus aureus*. J Bacteriol 1989; 171:874.
83. Chambers HF. Methicillin resistance in *Staphylococci*: molecular and biochemical basis and clinical implications. Clin Microbiol Rev 1997; 10:781-91.
84. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing. Documento M100-S16. Clinical and Laboratory Standards Institute. Estados Unidos 2006.
85. Archer GL, Penell E. Detection of methicillin resistance in *Staphylococci* by using a DNA probe. Antimicrob Agents Chemother 1990; 34:1720-1724.
86. Geha DJ, Uhl JR, Gustafarro CA, et al. Multiplex PCR for identification of methicillin-resistant *Staphylococci* in the clinical laboratory. J Clin Microbiol 1994; 32:1768-1772.
87. Leclercq R. Mechanisms of resistance to macrolides and lincosamides: nature of resistance elements and their clinical implications. Clin Infect Dis 2002; 34:482-92.
88. Hooper DC. Emerging mechanisms of fluorquinolone resistance. Emerg Infect Dis 2001; 7:337-41.

89. Hiramatsu K, Hanaki H, Ino T et al. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* clinical strain with reduced vancomycin susceptibility. J Antimicrob Chemother 1997; 40:135.
90. Maranan MC, Moreira B, Boyle-Vavra S et al. Antimicrobial resistance in staphylococci: epidemiology, molecular mechanisms and clinical relevance. Infect Dis Clin North Am 1997; 11:813-849.
91. Appelbaum PC. The emergence of vancomycin-intermediate and vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus*. Clin Microbiol Infect 2006; 12: 16-23.
92. Centers for Disease Control and Prevention. 2002. Vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus*- New York 2004. MMWR. Morb. Mortal. Wkly. Rep 2004; 53:322-3.
93. Chang S, Sievert DM, Hageman JC, Boulton ML, Tenover FC, Downes FP, Shah S, Rudrik JT, Pupp GR, Brown WJ, Cardo D, Fridkin SK, and the vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus* investigate team. Infection with vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus* containing the van A resistance gene. N Engl J Med 2003; 348:1342-1347.
94. Whitener CJ, Park SY, Browne FA, et al. Vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus* in the absence of vancomycin exposure. Clin Infect Dis 2004; 38: 1049-55.
95. Tenover FC, Weigel LM, Appelbaum PC, et al. Vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus* isolate from a patient in Pennsylvania. Antimicrob Agents Chemother 2004; 48:275-80.
96. Linares J. The VISA/GISA problem: therapeutic implications. Clin Microbiol Infect 2001; 7:8-15.

97. Ariza J, Pujol M, Cabo J, Peña C, Fernández N, Liñares J, et al. Vancomycin in surgical infections due to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* with heterogeneous resistance to vancomycin. *Lancet* 1999; 353: 1587-1588.
98. Pascual A, Rodríguez Baño J, Ramírez de Arellano E, Mola J, Martínez-Martínez L. Sensibilidad disminuida a vancomicina en cepas isogénicas de *Staphylococcus aureus* aisladas de un mismo paciente. *Med Clin (Barc)* 2001; 117: 416-418.
99. Cantoni L, Glauser MP, Bille J. Comparative efficacy of daptomycin, vancomycin and cloxacillin for the treatment of *Staphylococcus aureus* endocarditis in rats and role of test conditions in this determination. *Antimicrob Agents Chemother* 1990; 34: 2348-2353.
100. Harstein AI, Mulligan ME, Morthland VH, Kwok RY. Recurrent *Staphylococcus aureus* bacteraemia. *J Microb* 1992;30: 670-674.
101. 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.
102. Small PM, Chambers HF. Vancomycin for *Staphylococcus aureus* endocarditis in intravenous drug users. *Antimicrob Agents Chemother* 1990; 34: 1227-1231.
103. González C, Rubio M, Romero-Vivas J, González M, Picazo JJ. Bacteriemic pneumonia due to *Staphylococcus aureus*: a comparison of diseases caused by methicillin-resistant and methicillin-susceptible organism. *Clin Infect Dis* 1999; 29: 1171-7.
104. Paterson JV. Making real sense of MRSA. *Lancet* 1996; 348:836-837.

105. Layton MC, Hierholzel W, Patterson JE. The evolving epidemiology of MRSA at a university hospital. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1996; 16: 12-7
106. Schmitz FJ, Jones ME. Antibiotics for treatment of infections caused by MRSA and elimination of MRSA carriage. What are the choices? *International J Antimicrob Agents* 1997; 9:1-19.
107. Gorak EJ, Yamada SM, Brown JD. Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in hospitalized adults and children without known risk factors. *Clin Infect Dis* 1999; 29: 797-800.
108. M. Emmerson. Nosocomial Staphylococcal outbreaks. *Scand J Infect Dis* 1994; 93:47-54.
109. Muder RR, Brennen C, Wagener MM, et al . Methicillin-resistant staphylococcal colonization and infection in a long term care facility. *Ann Intern Med.* 1991; 114:107.
110. Wilcox MH. Antibiotic prescribing as a risk factor for MRSA. *Hosp Med* 2005 Mar; 66(3):180-4.
111. Hill RLR, Duckworm GJ, Casewell MW. Elimination of nasal carriage of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* with mupirocin during a hospital outbreak. *J Antimicrob Chemother* 1988; 22:377.
112. Wenzel RP, Reagan DR, Bertino JS Jr, Baron EJ, Arias KA. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* outbreak: a consensus panel's definition and management guidelines. *Am J Infect Control* 1998; 26: 102-110.
113. Pujol M, Peña C, Pallares R, Ariza J, Ayats J, Domínguez MA, Gudiol F. Nosocomial *Staphylococcus aureus* bacteriemia among nasal carriers of

- methicillin-resistant and methicillin-susceptible strains. *Am J Med* 1996; 100:509-16.
114. Working party report. Revised guidelines for the control of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection in hospitals. British Society for Antimicrobial Chemotherapy, Hospital Infection Society and the Infection Control Nurses Association. *J Hosp Infect* 1998; 39: 253-290.
115. Muto CA, John AJ, Ostrowsky BE et al. SHEA guideline for preventing nosocomial transmission of multidrug-resistant strains of *Staphylococcus aureus* and *Enterococcus*. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2003; 24: 362-386.
116. Sopena N, Sabriá M. *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina. *Med Clin (Barc)* 2002; 118:671-6.
117. Block E.M, Troelstra A, Kamp-Hopmans EM, Gigengack-Baars CM et al. Role of healthcare workers in outbreaks of methicillin-resistant. *Staphylococcus aureus*: a 10 year evaluation from a Dutch University hospital. *Infect Control Hosp Epidemiol* 24.9 (2003): 679-85.
118. Lessing MPA, Jordens JZ, Bowler ICJ. When should healthcare workers be screened for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*? *J Hosp Infect* 1996; 34:205-10.
119. Cookson B, Peters B, Webster M et al. Staff carriage of epidemic methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *J Clin Microbiol* 1989; 27:1471-6.
120. Hoefnagels-Schermans A, Borremans A, Peetermans W, Van Lierde S, Reybrouck G, Van Eldere J. Origin and transmission of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in an endemic situation: differences

- between geriatric and intensive-care patients. *J Hosp Infect* 1997; 36:209-222.
121. Talon D, Rouget C, Cailleaux V, Bailly P, Thouverez M, Barale F, Michel-Briand Y. Nasal carriage of *Staphylococcus aureus* and cross-contamination in a surgical intensive care unit: efficacy of mupirocin ointment. *J Hosp Infect* 1995;30:39-49
122. Vicca AF. Nursing staff workload as a determinant of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* spread in an adult intensive therapy unit. *J Hosp Infect* 1999; 43: 109-113.
123. Eveillard M, Martin Y, Hidri N, Boussougant Y, Joly-Guillou ML. Carriage of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* among hospital employees: prevalence, duration, and transmission to households. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2004; 25:114-120.
124. Oie S, Kamiya A. Survival of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) on naturally contaminated dry mops. *J Hosp Infect* 1996; 34: 145-149.
125. Sexton T, Clarke P, O'neill E, Dillane T, Humphereys H. Environmental reservoirs of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in isolation rooms: correlation with patient isolates and implications for hospital hygiene. *J Hosp Infect* 2005 Nov 10.
126. Barg NL. Environmental contamination with *Staphylococcus aureus* and outbreaks: the cause or the effect? *Infect control Hosp Epidemiol* 1993; 14:367-368.
127. 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; 17:20-8.
128. Coello R, Glynn JR, Gaspar C, Picazo JJ, Fereres J. Risk factors for developing clinical infection with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) amongst hospital patients initially only colonized with MRSA. J Hosp Infect 1997; 37:39-46.
129. Brumfitt W, Hamilton-Miller J. Methicillin resistance in *Staphylococcus aureus*. N Engl J Med 1989; 320:1188-96.
130. Voss A, Milatovic D, Wallrauch-Schwarz C, Rosdahi VT, Braveny I. Methicillin resistant *Staphylococcus aureus* in Europe. Eur J Clin Microbiol Dis 1994; 13:50-55.
131. Centers for Disease Control and Prevention. National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) System report, data summary from January 1992-June 2002, issued August 2003. Am J Infect Control 2003; 31:481-498.
132. Kuehnert MJ, Hill HA, Kupronis BA, Tokars JI, Solomon SL, Jernigan DB. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* Hospitalizations, United States. Emerg Infect Dis 2005; 11:868-872.
133. Klevens RM, Edwards JR, Tenover FC, McDonald LC, Horan T, Gaynes R, and the National Nosocomial Infections Surveillance System. Changes in the Epidemiology of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* in Intensive Care Units in US Hospitals, 1992-2003. Clin Infect Dis 2006; 42:389-91.

134. Pérez Trallero E, García Arenzana JM, Ansa Castañeda A, Paisan Grisolia L. Unusual multiresistant *Staphylococcus aureus* in a newborn nurse. Am J Dis Child 1981; 135:689-692.
135. Bouza E, Martínez-Beltrán J. Estudio multicéntrico sobre la prevalencia de estafilococos en España. Enferm Infecc Microbiol Clin 1988; 6:68-79.
136. Vindel A, Saez-Nieto JA. Caracterización de cepas de *Staphylococcus aureus* resistentes a meticilina causantes de brotes mediante tipificación. Enferm Infecc Microbiol Clin 1992; 10 (3): 36-39.
137. Rodríguez Creixems M. Evolución de la resistencia a antimicrobianos de *Staphylococcus* aislados en hospitales españoles. Enferm Infecc Microbiol Clin 1992; 10 (3):24-30.
138. Díaz MD, Sánchez-Carrillo C, Bouza E. Evolución de la resistencia a antimicrobianos de *S. aureus* aislados en hospitales españoles. Rev Clin Esp 1994. 194 (4):814-820.
139. Cercenado E, Sánchez-Carrillo C, Alcalá L, Bouza E y Grupo de trabajo para el estudio de *Estafilococos*. Situación actual de la resistencia de *Staphylococcus aureus* en España. Cuarto estudio nacional (1996) Rev Clin Esp 1997; 197 (Supl.2):12-18.
140. Cuevas O, Cercenado E, Vindel A, Guinea J, Sánchez-Conde M, Sánchez-Somolinos M, Bouza E and the Spanish Group for the Study of *Staphylococcus*. Evolution of the Antimicrobial Resistance of *Staphylococcus spp.* in Spain: Five Nationwide Prevalence Studies, 1986 to 2002. Antimicrob Agents Chemother 2004; 48: 4240-4245.
141. Oteo J, Cruchaga S, Campos J, Saez JA, Baquero F y miembros del Grupo del European Antimicrobial Resistance Surveillance System.

- Resistencia a antibióticos en *Staphylococcus aureus* aislados en sangre en 31 hospitales españoles de la Red Europea de Vigilancia de Resistencia a Antibióticos (2000). *Med Clin (Barc)* 2002; 119:361-365.
142. Oteo J, Baquero F, Vindel A, Campos J on behalf of the Spanish members of The European Antimicrobial Resistance Surveillance System (EARSS). Antibiotic resistance in 3113 blood isolates of *Staphylococcus aureus* in 40 Spanish hospitals participating in the European Antimicrobial Resistance surveillance System (2000-2002). *J Antimicrob Chemother.* 2004; 53:1033-8.
143. Asensio A, Cantón R, Vaqué J, Rosselló J, Arribas JL y Grupo de Trabajo EPINE. Etiología de las infecciones hospitalarias en España (1990-1999). *Med Clin (Barc)* 2002; 118: 725-30.
144. Asensio A, Cantón R, Vaqué J, Roselló J, Calbo F, García-Caballero J, et al. Nosocomial and community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection in hospitalized patients (Spain, 1993-2003). *J Hosp Infect* 2006; 63:465-71.
145. Álvarez Lerma F, Palomar M, Insausti J, Olaechea P, Cerdá E, Sánchez Godoy J, de la Torre MV, y Grupo de Estudio Nacional de Vigilancia de Infección Nosocomial en UCI (ENVIN-UCI). Infecciones nosocomiales por *Staphylococcus aureus* en pacientes críticos en unidades de cuidados intensivos. *Med Clin (Barc)* 2006; 126 (17): 641-6.
146. Domínguez MA, de Lancastre H, Liñares J, Tomasz A. Spread and maintenance of a dominant methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) clone during an outbreak of MRSA disease in Spanish hospital. *J Clin Microbiol* 1994; 32:2081-2087.

147. Vindel A, Trincado P, Gómez E, Cabrera R, Boquete T, Solá C, Valdezate S, Saez-Nieto JA. Prevalence and Evolution of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* in Spanish Hospitals between 1996 and 2002. J Clin Microbiol 2006; 44: 266-270.
148. Borraz Ordás C. Epidemiología de la resistencia a meticilina en cepas de *Staphylococcus aureus* aisladas en hospitales españoles. Tesis doctoral. Universidad de Barcelona 2006.
149. Goetz A, Psey K, Fleming J, Jacobs S, Boody L, Wagener MM, et al. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in the community: a hospital-based study. Infect Control Hosp Epidemiol 1999; 20:689-91.
150. Weber JT. Community-Associated Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*. CID 2005; 41(Suppl 4): 269-272.
151. Mulhausen PL, Harrel LJ, Weinberger M, Kochersberger GG, Feussner JR. Contrasting methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* colonisation in Veterans affairs and community nursing homes. Am J Med 1996; 100:24-31.
152. Cercenado E, Sánchez-Carrillo C, Alcalá L, Bouza E y Grupo de Trabajo para el estudio de *Staphylococcus* en España. Cuarto estudio nacional (1996). Enferm Infecc Microbiol Clin 1997; 197:12-26.
153. Fridkin SK, Hageman JC, Morrison M, Sanza LT, Como-Sabetti K, Jernigan JA, Harriman K, Harrison LH, Lynfield R, Farley MM; Active Bacterial Core Surveillance Program of the Emerging Infections Program Network. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* disease in three communities. N Engl J Med 2005; 352(14):1436-44.

154. Zetola N, Francis JS, Nuermberger EL, Bishai WR. Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: an emerging threat. *Lancet Infect Dis* 2005; 5 (5): 275-86.
155. Naimi TS, LeDell KH, Como-Sabetti K et al. Comparison of community and health care-associated methicillin resistant *Staphylococcus aureus* infection. *JAMA* 2003; 290:2976-84.
156. Robinson DA, Kearns AM, Holmes A, Morrison D, Grundmann H, Edwards G, O'brien FG, Tenover FC, McDougal LK, Monk AB, Enright MC. Re-emergence of early pandemic *Staphylococcus aureus* as a community-acquired methicillin-resistant clone. *Lancet* 2005; 365: 1256-8.
157. Rodríguez-Baño J, Pascual A. Microorganismos multirresistentes, ¿adquisición nosocomial o comunitaria?. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2004; 22:505-6.
158. Saïd Salim B, Mathema B, Kreiswirth BN. Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: an emerging pathogen. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2003; 24:451-5.
159. Iyer S, Jones DH. Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* skin infection: a retrospective analysis of clinical presentation and treatment of a local outbreak. *Am Acad Dermatol* 2004; 50:854-8.
160. Diep BA, Sensabaugh GF, Somboona NS, Carleton HA, Perdreau-Remington F. Widespread skin and soft-tissue infections due to two methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* strains harboring the genes
161. Centers for Disease Control and Prevention. Public health dispatch: outbreaks of community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus*

- aureus* skin infections-Los Angeles County, California, 2002-2003. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2003; 52:88.
162. Lina G, Piemont Y, Godail-Gamot F, et al. Involment of Panton-Valentine leukocidin-producing *Staphylococcus aureus* in primary skin infections and pneumonia. Clin Infect Dis 1999; 29: 1128-32.
163. Dufour P, Gillet Y, Bes M, Lina G, Vandenesch F, Floret D, Etienne J, Richet H. Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in France: emergence of a single clone that produces Panton-Valentine leukocidin. Clin Infect Dis 2002; 35:819-24.
164. Mongkolrattanothai K, Boyle S, Kahana MD, Daum RS. Severe *Staphylococcus aureus* infections caused by clonally related community-acquired methicillin-susceptible and methicillin-resistant isolates. Clin Infect Dis 2003; 37: 1050-8.
165. Kazakova SV, Hageman JC, Mátava M et al. A clone of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* among professional football players. N Engl J Med 2005; 352:468-75.
166. Baggett HC, Hennessy TW, Rudolph K, et al. Community-onset methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* associated with antibiotic use and the cytotoxin Panton-Valentine leukocidin during a furunculosis outbreak in rural Alaska. J Infect Dis 2004; 189: 1565-73.
167. Groom AV, Wolsey DH, Naimi TS, et al. Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in a rural American Indian community. JAMA 2001; 286:1201-5.

168. Centers for Disease Control and Prevention. Community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in Pacific Islanders-Hawaii, 2001-2003. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2004; 53:767-70.
169. Centers for Disease Control and Prevention. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections among competitive sports participants-Colorado, Indiana, Pennsylvania, and Los Angeles County, 2000-2003. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2003; 52: 793-5.
170. Begier E, Frenette K, Barret NL, et al. A high-morbidity outbreak of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* among players on a collage football team, facilitated by cosmetic body shaving and turf burns. Clin Infect Dis 2004; 39: 1446-53.
171. Nguyen DM, Mascola L, Bancroft E. Recurring methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in a football team. Emerg Infect Dis 2005; 11:526-32.
172. Zinderman CE, Conner B, Malakooti MA, LaMar JE, Armstrong A, Bohnker BK. Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* among military recruits. Emerg Infect Dis 2004; 10:941-4.
173. Ellis MG, Hospenthal DR, Dooley DP, Gray PPJ, Murray CK. Natural history of community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* colonization and infection in soldiers. Clin Infect Dis 2004; 39:971-9.
174. Hageman J, Francis J, Uyeki T, et al. Emergence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* as a cause of community-acquired pneumonia during the influenza season, 2003-04. In: Program and abstracts of the 42nd Annual Meeting of the Infectious Diseases Society of America (Boston). Alexandria, VA: Infectious Diseases Society of America, 2004.

175. Centers for Disease Control and Prevention. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections correctional facilities-Georgia, California and Texas, 2001-2003. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2003; 52; 992-6.
176. Saiman L, O'Keefe M, Graham PL III, et al. Hospital transmission of community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* among postpartum women. Clin Infect Dis 2003; 37:1313-9.
177. Wang C, Lo W, Chu M, Siu LK. Epidemiological typing of community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolates from children in Taiwan. Clin Infect Dis 2004; 39:481-7.
178. Healy CM, Hulten KG, Palazzi DL, Campbell JR, Baker CJ. Emergence of new strains of methicillin-resistant in a neonatal intensive care unit. Clin Infect Dis 2004; 39:1460-6.
179. Charlebois ED, Perdreau-Remington F, Kreiswirth B, et al. Origins of community strains of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. Clin Infect Dis 2004; 39:47-54.
180. Weber JT. Community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. Clin Infect Dis 2005; 41:269-72.
181. A. Broseta, F. Chaves, P. Rojo, J.R. Otero. Emergencia de un clon de *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina de origen comunitario en la población pediátrica del sur de Madrid. Enferm Infecc Microbiol Clin 2006; 24(1):31-5.
182. Ayliffe GAJ. The progressive intercontinental spread of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. Clin Infect Dis 1997; 24:74-79.

183. Huang SS, Platt R. Risk of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection after previous infection or colonization. Clin Infect Dis 2003; 36: 281-285.
184. Davis KA, Stewart JJ, Crouch HK, et al. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) nares colonization at hospital admission and its effect on subsequent MRSA infection. Clin Infect Dis 2004; 39: 776-782.
185. Roghmann MC, Siddiqui A, Plaisance K, et al. MRSA colonization and the risk of MRSA bacteraemia in hospitalized patients with chronic ulcers. J Hosp Infect 2001; 47:98-103.
186. Coello R, Jiménez J, García M, Arroyo P, Minguez D, Fernández C, et al. 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.
187. Layton MC, Hierholzel W, Patterson JE. The evolving epidemiology of MRSA at a university hospital. Infect Control Hosp Epidemiol 1995; 16: 12-7.
188. Pujol M, Peña C, Pallarés R, Ayats J, Ariza J, Gudiol F. Risk factors for nosocomial bacteriemia due to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1994; 13: 96-102.
189. 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.

190. Fierobe L, Decré D, Müller C, Lucet JC, Marmuse JP, Mantz J, et al. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* as a causative agent of postoperative intra-abdominal infection: relation to nasal colonization. Clin Infect Dis 1999; 1231-8.
191. Eady EA, Cove JH. *Staphylococcus* resistance revisited: community-acquired methicillin resistant *Staphylococcus aureus*. An emerging problem for the management of skin and soft tissue infections. Curr Opin Infect Dis 2003; 16: 103-24.
192. CDC. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* skin or soft infections in a state prison-Mississippi, 2000. Morb Mortal Wkly Rep 2001; 50:919-22.
193. Oncul O, Yuksel F, Altunay H, Acikel C, Celikoz B, Cavuslu S. The evaluation of nosocomial infection during 1-year-period in the burn unit of a training hospital in Stambul, Turkey. Burns 2002; 28:738-44.
194. O'Meara S, Ovington L. Antibiotics and antiseptics for venous leg ulcers. En: The Cochrane Library, issue 4. John Wiley and Sons, Ltd. Chichester, Reino Unido, 2003.
195. Trividic M, Gauthier ML, Sparsa A, Ploy MC, Mounier M, Boulinguez S, Bedane C, Bonnetblanc JM. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in dermatological practice: origin, risk factors and outcome. Ann Dermatol Venerol 2002; 129:27-9.
196. Ellis SL, Finn P, Noone M, Leaper DJ. Eradication of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* from pressure sores using warming therapy. Surg Infect (Larchmt) 2003; 4:53-4.

197. Ito Y, Funabashi YM, Toda K, Shimazaki M, Nakamura T, Morita E. Staphylococcal scalded-skin syndrome in an adult due to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. J Infect Chemoter 2002; 8:256-61.
198. 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* on the incidence of wound infection. Arch Surg 1997; 132:1320-5.
199. Samad A, Banerjee D, Carbarns N, Ghosh S. Prevalence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* colonization in surgical patients, on admission to a Welsh hospital. J Hosp Infect 2002; 51: 43-6.
200. Ross H. Postoperative wound infection with methicillin-resistant *Staphylococci* in general surgical patients. Aust N Z J Surg 1985; 55:13-7.
201. Lin CH, Hsu RB, Chang SC, Lin FY, Chu SH. Poststernotomy mediastinitis due to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* endemic in a hospital. Clin Infect Dis 2003; 37:679-84.
202. Mekontso-Dessap A, Kirsch M, Brun-Buisson C, Loisanche D. Poststernotomy mediastinitis due to *Staphylococcus aureus*: comparison of methicillin-resistant and methicillin-susceptible cases. Clin Infect Dis 2001; 32:877-83.
203. Sakamoto H, Fukuda I, Oosaka M, Nakata H. Risk factors and treatment of deep sternal wound infections after cardiac operation. Ann Thorac Cardiovasc Surg 2003; 9:226-32.
204. Ching SS, Muralikrishnan VP, Whiteley GS. Relaparotomy: a five-year review of indications and outcome. Int J Clin Pract 2003; 57: 333-7.

205. Sistema de Información Microbiológica de Andalucía (SIMAN), Informe semanal, Vol 7, nº23, 7 de junio de 2002.
206. Edmond MB, Wallace SE, McClish DK, Pfaller MA, Jones RN, Wenzel RP. Nosocomial bloodstream infections in United States hospitals: a three-year analysis. *Clin Infect Dis* 1999; 29:239-44.
207. Soriano A, Martinez JA, Mensa J, Marco F, Almela M, Moreno-Martínez A, Sanchez F, Muñoz I, Jiménez de Anta MT, Soriano E. Pathogenic significance of methicillin resistance for patients with *Staphylococcus aureus* bacteraemia. *Clin Infect Dis* 2000; 30: 368-373.
208. Akram J, Glatt AE. True community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteraemia. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1998; 19:106-7.
209. Johnson LB, Bhan A, Pawlak J, Manzor O, Saravolatz LD. Changing epidemiology of community-onset methicillin-resistant *Staphylococcus bacteraemia*. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2003; 24:431-5.
210. Siegman-Igra Y, Fourer B, Orni-Wasserlauf R, Golan Y, Noy A, Schwart D, Giladi M. Reappraisal of community-acquired bacteraemia: a proposal of a new classification for the spectrum of acquisition of bacteraemia. *Clin Infect Dis* 2002; 34: 1431-9.
211. Friedman ND, Kaye KS, Stout JE, McGarry SA, Trivette SL, Briggs JP, et al. Health care associated bloodstream infections in adults: a reason to change the accepted definition of community-acquired infections. *An Intern Med* 2002; 137:791-7.

212. Roughmann MC. Predicting methicillin resistance and the effect of inadequate empiric therapy on survival in patients with *Staphylococcus aureus* bacteriemia. Arch Intern Med 2000; 160:1001-1004.
213. Lin JC, Yeh KM, Peng MY, Chang FY. Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteraemia in Taiwan: risk factors for acquisition, clinical features and outcome. J Microbiol Immunol Infect 2004; 37: 24-8.
214. Kim SH, Park WB, Lee KD, Kang CI, Kim HB, Oh MD, Kim EC, Choe KW. Outcome of *Staphylococcus aureus* bacteraemia in patients with eradicable foci versus noneradicable foci. Clin Infect Dis 2003; 37: 794-9.
215. Abraham J, Mansour C, Veledar E, Khan B, Lerakis S. *Staphylococcus aureus* bacteraemia and endocarditis: the Grady Memorial Hospital experience with methicillin-sensitive *S. aureus* and methicillin-resistant *S. aureus* bacteraemia. Am Heart J 2004; 147:536-9.
216. Petti CA, Fowler VG. *Staphylococcus aureus* bacteriemia and endocarditis. Infect Dis Clin N Am 2002; 16: 413-35.
217. Abramson MA, Sexton DJ. Nosocomial methicillin-resistant and methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* primary bacteriemia: at what cost?. Infect Control Hosp Epidemiol 1999; 20:408-411.
218. Cosgrove SE, Sakoulas G, Perencevich EN, Schwaber MJ, Karchmer AW, Carmeli Y. Comparison of mortality associated with methicillin-resistant and methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* bacteraemia: a meta-analysis. Clin Infect Dis 2003; 36:53-59.

219. Richards MJ, Edwards JR, Cluver DH, et al. Nosocomial infections in medical intensive care units in the United States. *Crit Care Med* 1999; 27:887-92.
220. Álvarez-Lerma F, Palomar M, Olaechea P, Insausti J, Bermejo B, Cerdá E y Grupo de estudio de vigilancia de infección nosocomial en UCI. Estudio nacional de vigilancia de infección nosocomial en unidades de cuidados intensivos. Informe del año 2001. *Med Intensiva* 2003; 27:13-23.
221. Rello J, Quintana E, Ausina V, Puzo C, Net A, Prats G. Risk factors for *Staphylococcus aureus* nosocomial pneumonia in critically ill patients. *Am Rev Respir Dis* 1990; 142: 1320-24.
222. Inglis TJJ, Sproat LJ, Hawkey PM, Gibson JS. Staphylococcal pneumonia in ventilated patients: a twelve-month review of cases in an intensive care unit. *J Hosp Infect* 1993; 25:207-10.
223. Rello J, Torres A, Ricart M et al. Ventilator-associated pneumonia by *Staphylococcus aureus*: comparison of methicillin-resistant and methicillin-sensitive episodes. *Am J Respi Crit Care Med* 1994; 150:1545-9.
224. Rello J, Ausina V, Ricart M et al. Impact of previous antimicrobial therapy on the etiology and outcome of ventilator-associated pneumonia. *Chest* 1993; 104: 1230-5.
225. Garrouste-Orgeas M, Timsit JF, Kallel H, et al. Colonization with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in ICU patients: morbidity, mortality, and glycopeptide use. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2001; 22:687-92.

226. Meduri GU, Reddy RC, Stanley T, et al. Pneumonia in acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158:870-5.
227. Rello J, Sa-Borges M, Correa H, et al. Variations in etiology of ventilator-associated pneumonia across four treatment sites. *Am J Crit Care Med* 1999; 160: 608-13.
228. Smith JW, Piercy EA. Infectious arthritis. *Clin Infect Dis* 1995; 20:225-31.
229. Shirliff ME, Mader JT. Acute septic arthritis. *Clin Microbiol Rev* 2002; 15:527-44.
230. Lew DP, Waldvogel FA. Osteomyelitis. *N Engl J Med* 1997; 336:999-1007.
231. Berendt AR, Norden CW. Acute and chronic osteomyelitis. En: *Infectious Diseases*, 2nd edition. Cohen J, Powderly WG (eds). Mosby. EEUU. 2003.
232. Torda AJ, Gottlieb T, Bradbury R. Pyogenic vertebral osteomyelitis: analysis of 20 cases and review. *Clin Infect Dis* 1995; 20:320-8.
233. Akman S, Talu U, Gögüs A, Güden M, Sirvanci M, Hamzaoglu A. Vertebral osteomyelitis after cardiac surgery. *Ann Torca Surg* 2003; 75:1227-31.
234. Tarkin IS, Henry TJ, Fey PI, Iwen PC, Hinrichs SH, Garvin KL. PCR rapidly detects methicillin-resistant *Staphylococci* periprosthetic infection. *Clin Orthop* 2003; 414:89-94.
235. Chang WN, Lu CH, Wu JJ, et al. *Staphylococcus aureus* meningitis in adults : a clinical comparison of infections caused by methicillin-resistant and methicillin-sensitive strains. *Infection* 2001; 29:245-50.

236. Jones ME, Draghi DC, Karlowsky JA, et al. Prevalence of antimicrobial resistance in bacteria isolated from central nervous system specimens as reported by U.S. hospital laboratories from 2000 to 2002. *Ann Clin Microbiol Antimicrob* 2004; 3: 3.
237. Wang KW, Chang WN, Shih TY, et al. Infection of cerebrospinal fluid shunts: causative pathogens, clinical features, and outcomes. *Jpn J Infect Dis* 2004; 57:44-8.
238. Sewell CM, Clarridge J, Lacke C, et al. *Staphylococcus* nasal carriage and subsequent infection in peritoneal dialysis patients. *JAMA* 1982; 248: 1493-5.
239. Lye WC, Leong SO, Lee EJ. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* nasal carriage and infections in CAPD. *Kidney Int* 1993; 43:1357-62.
240. Zelenitsky S, Barns L, Findlay I, et al. Analysis of microbiological trends in peritoneal dialysis-related peritonitis from 1991 to 1998. *Am J Kidney Dis* 2000; 36:1009-13.
241. Mason NA, Zhang T, Messana JM. Methicillin resistance patterns associated with peritonitis in a university-based peritoneal-dialysis center. *Perit Dial Int*; 1999; 19:483-6.
242. Peacock SJ, Howe PA, Day NPJ et al. Outcome following staphylococcal peritonitis. *Perit Dial Int* 2000; 20: 215-9.
243. Conterno LO, Wey SB, Castelo A. Risk factors for mortality in *Staphylococcus aureus* bacteraemia. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1998; 19: 32-37.

244. Romero-Vivas J, Rubio M, Fernández C, Picazo JJ. Mortality associated with nosocomial bacteriemia due to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteraemia. Clin Infect Dis 1995; 21:1417-1423.
245. Melzer M, Eykyn SJ, Grandsden WR, Chinn S. Is methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* more virulent than methicillin-susceptible *S. aureus*?. A comparative cohort study of British patients with nosocomial infection and bacteraemia. Clin Infect Dis 2003; 37:1453-1460.
246. Harbarth S, Rutschmann O, Sudre P, Pittet D. Impact of methicillin resistance on the outcome of patients with bacteriemia caused by *Staphylococcus aureus*. Arch Intern Med 1998; 158: 182-189.
247. Mylotte JM, Tayara A. *Staphylococcus aureus* bacteriemia: predictors of 30-day mortality in a large cohort. Clin Infect Dis 2000; 31: 1170-1174.
248. Whitby M, McLaws M, Berry G. Risk of death from methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteraemia: a meta-analysis. Med J Aust 2001; 175:264-267.
249. Blot SI, Vandewoude KH, Hoste EA, Colardyn FA. Outcome and attributable mortality in critically ill patients with bacteriemia involving methicillin susceptible and methicillin resistant *Staphylococcus aureus*. Arch Intern Med 2002; 162: 2229-2235.
250. French GL, Cheng AF, Ling JM, Mo P, Donnan S. Hong Kong strains of methicillin-resistant and methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus* have similar virulence. J Hosp Infect 1990; 15: 117-125.
251. Jordens JZ, Duckworth GJ, Williams RJ. Production of “virulence factors” by epidemic methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in vitro. J Med Microbiol 1989; 30:245-252.

252. Moise-Broder PA, Sakoulas G, Eliopoulos GM, Schentag JJ, Forrest A, Moellering Jr RC. Accessory gen regulator group II polymorphism in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* is predictive of failure of vancomycin therapy. Clin Infect Dis 2004; 15: 1700-1705.
253. Sakoulas G, Moise-Broder PA, Schentag J, Forrest A, Moellering RC, Jr, Eliopoulos GM. Relationship of MIC and bactericidal activity to efficacy of vancomycin for the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteriemia J Clin Microbiol 2004; 42: 2398-402.
254. Lodise TP, Mckinnon PS. Clinical and economic impact of methicillin resistance in patients with *Staphylococcus aureus* bacteriemia. Diagn Microbiol Infect Dis 2005; 52: 113-122.
255. Ibrahim EH, Sherman G, Ward S, Fraser VJ, Kollef MH. The influence of inadequate antimicrobial treatment of bloodstream infections on patients outcomes in the ICU setting. Chest 2000; 118; 146-155.
256. Lodise TP, Mckinnon PS, Swiderski L, Ryback MJ. Outcomes analysis of delayed antibiotic treatment for hospital-acquired *Staphylococcus aureus* bacteriemia. Clin Infect Dis 2003; 36: 1418-1423.
257. Hurley JC. Comparison of mortality associated with methicillin-susceptible and methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteraemia: an ecological analysis. Clin Infect Dis 2003; 37:866-8.
258. Graffunder EM, Venezia RA. Risk factors associated with nosocomial methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) infection including previous use of antimicrobials. J Antimicrob Chemother 2002; 49: 999-1005.

259. Rubin RJ, Harrington CA, Poon A, Dietrich K, Greene JA, Moiduddin A. The economic impact of *Staphylococcus aureus* infection in New York City hospitals. *Emerg Infect Dis* 1999; 5: 9-17.
260. Engermann JJ, Carmeli Y, Cosgrove SE, Fowler Vg, Bronstein MZ, Trivette SL, Briggs JP, Sexton DJ, Kaye KS. Adverse clinical and economic outcomes attributable to methicillin-resistance among patients with *Staphylococcus aureus* surgical site infection. *Clin Infect Dis* 2003; 36: 592-598.
261. Li Z, Willke RJ, Pinto LA, Rittenhouse BE, Rybak MJ, Pleil AM, Crouch CW, Hafkin B, Glick HA. Comparison of length of hospital stay for patients with known or suspected methicillin-resistant *Staphylococcus* species infections treated with linezolid or vancomycin: a randomised, multicenter trial. *Pharmacotherapy* 2001; 21: 263-274.
262. Itani KM, Weigelt J, Li JZ, Duttagupta S. Linezolid reduces length of stay and duration of intravenous treatment compared with vancomycin for complicated skin and soft tissue infections due to suspected or proven methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA). *Int J Antimicrob Agents* 2005; 26 (6): 442-8.
263. Rodríguez Baño J, Cisneros JM. Moreno I, Salas J, Pascual A y Sociedad Andaluza de Enfermedades Infecciosas (SAEI). Documento de consenso sobre el manejo clínico de las infecciones causadas por *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina en adultos. Disponible en www.saei.org.
264. Chambers HF. Treatment of infection and colonization caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1991; 12:29-35.

265. Richards C, Brogden RN, Faulds D. Teicoplanin. A review of its antibacterial activity, pharmacokinetics properties and therapeutic potential. *Drugs* 1990; 40:449-86.
266. Grim SA, Rapp RP, Martin CA, Evans ME. Trimethoprim-Sulfamethoxazole as a viable treatment option for infections caused by Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Pharmacotherapy* 2005; 25 (2):253-264.
267. Whitby M. Fusidic acid in the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Int J Antimicrob Agents* 1999; 12 (supple 2):S67-71.
268. Ruhe JJ, Monson T, Bradsher RW, Menon A. Use of Long-Acting Tetracyclines for Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* infections: Case Series and Review of the Literature. *CID* 2005; 40: 1429-1434.
269. Anstead GM, Owens AD. Recent advances in the treatment of infections due to resistant *Staphylococcus aureus*. *Curr Opin Infect Dis* 2004; 17:549-555.
270. Krut O, Sommer H, Kronke M. Antibiotic-induced persistence of cytotoxic *Staphylococcus aureus* in non-phagocytic cells. *J Antimicrob Chemother* 2004; 53: 167-173.
271. Shopsin B, Zhao X, Kreiswirth BN, et al. Are the new quinolones appropriate treatment for community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*?. *J Antimicrob Agents* 2004; 24:32-34.
272. Livermore DM. Linezolid in vitro: mechanism and antibacterial spectrum. *J Antimicrob Chemother* 2003; 51 (Suppl 2):S9-16.

273. Wunderink RG, Bello J, Cammarata SK, et al. Linezolid vs vancomycin. Analysis of two double-blind studies of patients with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* nosocomial pneumonia. *Chest* 2003; 124:1789-1797.
274. Rayner CR, Baddour LM, Birmingham MC, et al. Linezolid in the treatment of osteomyelitis: results of a compassionate use experience. *Infection* 2004; 32:8-14.
275. Vinken AG, Li JZ, Balan DA, et al. Comparison of linezolid with oxacillin or vancomycin in the empiric treatment of cellulites in US hospitals. *Am J Therapeut* 2003; 10:264-274.
276. Klatersky J. Role of quinupristin/dalfopristin in the treatment of Gram-positive nosocomial infections in haematological or oncological patients. *Cancer Treatment Rep* 2003;29:431-440.
277. Arbeit RD, Maki D, Tally FP, et al. The safety and efficacy of daptomycin for the treatment of complicated skin-structure infections. *Clin Infect Dis* 2004; 38:1673-1681.
278. Fowler VG Jr, Boucher HW, Corey GR, Abrutyn E, Karchmer AW, Rupp ME, Levine DP, Chambers HF, Tally FP, Vigliani GA, Cabell CH, Link AS, DeMeyer I, Filler SG, Zervos M, Cook P, Parsonnet J, Bernstein JM, Price CS, Forrest GN, Fatkenheuer G, Gareca M, Rehm SJ, Brodt HR, Tice A, Cosgrove SE; *S. aureus* Endocarditis and Bacteriemia Study Group. Daptomycin versus standard therapy for bacteriemia and endocarditis caused by *Staphylococcus aureus*. *N Engl J Med* 2006; 355(7):653-65.
279. Livermore DM. Tigecycline: what is it and where should it be used. *J Antimicrob Chemother* 2005; 56:611-614.

280. Mulligan ME, Murray-Leisure KA, Standford HC, John JF, Korvick JA, Kauffaman CA, et al. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: a consensus review of the microbiology, pathogenesis and epidemiology with implications for prevention and management. *Am J Med* 1993; 94:313-28.
281. Jernigan JA, Titus MG, Groschel DH, Getchell-White S, Farr BM. Effectiveness of contact isolation during a hospital outbreak of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Am J Epidemiol* 1996; 143: 496-504.
282. Guidelines for control and prevention of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* transmission in Belgian Hospitals. The groupement pour le dépistage, l'étude et al prévention des infections hospitalières-Groep ter opsporing, studie en preventie van de infecties in de ziekenhuizen (GDEPIH – GOSPIZ). *Acta Clin Belg* 1994; 49:108-113.
283. Arnold MS, Dempsey JM, Fishman M, McAuley PJ, Tibert C, Vallande NC. The best hospital practices for controlling methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: on the cutting edge. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2002; 23: 69-76.
284. Herwaldt LA. Control of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in the hospital setting. *Am J Med* 1999; 106 (Suppl 5A):11-18.
285. Anonymous. DANMAP 1998: Consumption of Antimicrobial Agents and Occurrence of Antimicrobial Resistance in Bacteria from Food Animals, Food and Humans in Denmark. Copenhagen, Denmark: Danish Zoonosis Centre; 1999.

286. Vandembroucke-Grauls CMJE. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* control in hospitals: the Dutch experience. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1996; 17:512-513.
287. Verhoef J, Beaujean D, Block H, et al. A Dutch approach to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1999; 18:461-466.
288. Harbarth S, Martin Y, Rohner P, Henry N, Auckenthaler R, Pittet D. Effect of delayed infection control measures on a hospital outbreak of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *J Hosp Infect* 2004;46:43-49.
289. Thompson RL, Cabezudo I, Wenzel RP. Epidemiology of nosocomial infections caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Ann Intern Med* 1982; 97:309-317.
290. 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.
291. Krarchmer TB, Cook EM, Lovato JF, et al. Active surveillance cultures for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and vancomycin-resistant *enterococci* decreased the incidence of new colonization. Presented at the 13th Annual Meeting of the Society for Healthcare Epidemiology of America; April 5-8, 2003; Arlingtonton, VA.
292. Barret SP, Mummery RV, Chattopadhyay B. Trying to control MRSA causes more problems than it solves. *J Hosp Infection* 1998; 39: 85-9
293. Saiman L, O'Keefe M, Graham PL 3rd, et al. Hospital transmission of community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* among postpartum women. *Clin Infect Dis* 2003; 37:1313-1319.

294. Boyce JM, Havill NL, Kohan C, Dumigan DG, Ligi CE. Do infection control measures work for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*?. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2004; 25:395-401.
295. Loeb M, Main C, Walker-Dilks C, Eady A. Antimicrobial drugs for treating methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* colonization (Cochrane review). En *The Cochrane Library*, issue 4. John Wiley and Sons, Ltd. Chichester, Reino Unido, 2003.
296. Laupland KB, Conley JM. Treatment of *Staphylococcus aureus* colonization and prophylaxis for infection with topical intranasal mupirocin: an evidence-based review. *Clin Infect Dis* 2003; 37:933-8.
297. Cookson BD. The emergence of mupirocin resistance: a challenge to infection control and antibiotic prescribing practice. *J Antimicrob Chemother* 1998; 41:11-8.
298. Parras F, Guerrero MC, Bouza E, Blázquez MJ, Moreno S, Cruz Menarguez M, Cercenado E. Comparative Study of Mupirocin and Oral Co-trimoxazole plus Topical Fusidic Acid in Eradication of Nasal Carriage of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother* 1995; 39: 175-9.
299. Preheim LC, Rimland D, Bittner MJ. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in Veterans Administration Medical Centers. *Infect Control*. 1987; 8:191-4.
300. Lepelletier D, Richet H. Surveillance and control of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in French Hospitals. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2001;22:677-82.

301. Hails J, Kwaku F, Wilson AP, Bellingan G, Singer M. Large variation in MRSA policies, procedures and prevalence in English intensive care units: a questionnaire analysis. *Intensive Care Med.* 2003; 29:481-3.
302. Burd M, Humphreys H, Glynn G, Mitchell E, McDonald P, Johnson H, et al. Control and the prevention of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in hospitals in Ireland: North/South Study of MRSA in Ireland 1999. *J Hosp Infect.* 2003; 53:297-303.
303. Struelens MJ, Ronveaux O, Jans B, Mertens R. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* epidemiology and control in Belgian hospitals, 1991 to 1995. *Groupement pour le Depistage, l'Etude et la Prevention des Infections Hospitalieres. Infect Control Hosp Epidemiol* 1996; 17: 503-508.
304. Richet HM, Benbachir M, Brown DE, Giamarellou H, Gould I, Gubina M, et al. Are there regional variations in the diagnosis, surveillance, and control of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*? *Infect Control Hosp Epidemiol* 2003; 24: 334-341.
305. McCabe WR, Jackson GG. Gram-negative bacteraemia. Etiology and ecology. *Arch Intern Med* 1962; 110: 847-855.
306. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method for classifying comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis* 1987; 40:373-383.
307. Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE. APACHE II: a severity of disease classification system. *Crit Care Med* 1985; 13:818-29.
308. Garner JS, Jarvis WR, Emori TG, Horan TC, Hughes JM. CDC definitions for nosocomial infections, 1998. *Am J Infect Control* 1988; 16:128-140.

309. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference: definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Crit Care Med* 1992 Jun; 20 (6):864-74.
310. Rodríguez-Baño J, Pascual A, Muniain MA, Ramírez E, García L, Martínez-Martínez L, et al. Description of endemic multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* and efficacy of a control program. In: Abstracts of the 40th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy; Toronto, Ontario, Canada; 2000 September 17-20. Abstract 1725. Toronto (Ontario), Canada. American Society for Microbiology; 2000.
311. Soll DR, Lockhart SR, Pujol C. Laboratory procedures for the epidemiological analysis of microorganisms. En: Murray PR, Baron EJ, Jorgensen JH, Pfaller MA, Tenover FC, Tenover FC (ED). *Manual of Clinical Microbiology*. 8ª Edición. American Society for Microbiology. Washington DC. 2003; pp 139-161.
312. Tenover FC, Arbeit RD, Goering RB, Mickelsen BA, Murray BE, Persing DH, Swaminathan B. Interpreting chromosomal DNA restriction patterns produce by pulsed-field gel electrophoresis: criteria for bacterial strain typing. *J Clin Microbiol* 1995; 33: 2233-2239.
313. Coque MT, Domínguez MA, Vázquez J, Vila J. Métodos moleculares de tipificación epidemiológica en bacteriología. En: Catón R, Cercenado E, editores. *Procedimientos en Microbiología Clínica. Recomendaciones de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología*

Clínica. Disponible en:

<http://www.seimc.org/documentos/protocolos/microbiologia/>.

314. Wagner AK, Soumerai SB, Zhang F, Ross-Degnan D. Segmented regression analysis of interrupted time series studies in medication use research. *J Clin Pharm Ther* 2002; 27: 299-309.
315. Goldmann DA, Weinstein RA, Wenzel RP, Tablan OC, Duma RJ, Gaynes RP et al. Strategies to prevent and control the emergence and spread of antimicrobial-resistant microorganisms in hospitals. A challenge to hospital leadership. *JAMA*, 1996; 275:234-40.
316. Shlaes DM, Gerding DN, John JF Jr, Craig WA, Bornstein DL, Duncan RA, et al. Society for Healthcare Epidemiology of America and Infectious Diseases Society of America Joint Committee on the Prevention of Antimicrobial Resistance: guidelines for the prevention of antimicrobial resistance in hospitals. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 1997; 18:275-91.
317. Safdar N, Maki DG. The commonality of risk factors for nosocomial colonization and infection with antimicrobial-resistant *Staphylococcus aureus*, *enterococcus*, gram-negative bacilli, *Clostridium difficile*, and *Candida*. *Ann Intern Med*. 2002; 136:834-44.
318. Tiemersma EW, Bronzwaer S, Lyytikäinen O, Degener JE, Schrijnemakers P, Bruinsma N, et al. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in Europe, 1999-2002. *Emerg Infect Dis*. 2004; 10: 1627-34.
319. Centres for Disease Control and Prevention. National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) System report: data summary from January 1992 to June 2002, issued August 2003. *Am J Infect Control*. 2003; 31:481-98.

320. Parras F, Rodríguez M, Bouza E, Muñoz P, Cercenado E, et al. Brote epidémico de *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (SARM) en un hospital general. Informe preliminar. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 1991; 4:200-7.
321. Trilla A, Marco F, Moreno A, Prat A, Soriano E, Jiménez de Anta MT y el Comité de Control de Infecciones. Epidemiología clínica de un brote de infección nosocomial por *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina: eficacia de las medidas de control. *Med Clin (Barc)*. 1993; 100:205-9.
322. Gastmeier P, Schwab F, Geffers C, Rüdén H. To isolate or not to isolate? Analysis of data from German Nosocomial Surveillance System regarding the placement of patients with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in private rooms in intensive care units. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2004; 25:109-13.
323. Tomic V, Svetina Sorli S, Trinkaus D, Sorli J, Widmer A, Trampuz A. Comprehensive strategy to prevent nosocomial spread of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in a highly endemic setting. *Arch Intern Med*. 2004; 164: 2038-43.
324. Kotilainen P, Routamaa M, Peltonen R, Oksi J, Rintala E, Meurman O, et al. Elimination of epidemic methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* from a university hospital and district institutions, Finland. *Emerg Infect Dis*. 2003; 9: 169-75.
325. Cooper BS, Stone SP, Kibbler CC, Cookson BD, Roberts JA, Medely GF, et al. Isolation measures in the hospital management of MRSA: a systematic review of the literature. *BMJ*. 2004; 329:533-9.

326. Wenzel RP, Nettleman MD, Jones RN, Pfaller MA. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: implications for the 1990s and effective control measures. *Am J Med.* 1991; 91 Suppl 3 B: 221-7.
327. 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: 473-7.
328. Chaix C, Durand-Zaleski I, Alberti C, Brun-Buisson C. Control of endemic methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. A cost-benefit analysis in an intensive care unit. *JAMA.* 1999; 282:1745-51.
329. Giruo 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.* 1997; 27:543-50.
330. Salgado CD, Farr BM. What proportion of hospital patients colonized with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* are identified by clinical microbiological cultures?. *Infect Control Hosp. Epidemiol* 2006; 27: 116-21.
331. Morgan M, Salmont R, Keppie N, Evans-Williams D, Hosein I, Looker DN. All Wales surveillance of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA): the first year's study. *J Hosp. Infect* 1999; 173-9.
332. Chaves F, García-Martínez J, de Miguel S, Sanz F, Otero JR. Epidemiology and clonality of methicillin-resistant and methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* causing bacteriemia in a tertiary-care hospital in Spain. *Infect Control Hosp. Epidemiol* 2005; 26:150-6.

333. Chaberny IF, Ziesing S, Mattner F, Bärwolff S, Brandt C, Eckmanns T, et al. The burden of MRSA in four German university hospitals. *Int J Hyg Environ Health* 2005; 208:447-53.
334. Suh K, Toyé B, Jessamine P, Chan F, Ramotar K. Epidemiology of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in three Canadian tertiary care centers. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1998; 19:395-400.
335. Johnson Z, Fitzpatrick P, Haynes C, et al. National survey of MRSA: Ireland, 1995. *J Hosp Infect* 1997; 35:175-184.
336. Montesinos I, Slido E, Delgado T, Lecuona M, Sierra A. Epidemiology of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* at a university hospital in the Canary Islands. *Infect Control Hosp. Epidemiol* 2003; 24: 667-72.
337. Frénay HME, Vanderbroucke-Grauls CMJE, Molkenboer MJCH, Verhoef J. Long term carriage and transmission of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* after discharge from hospital. *J Hosp Infect* 1992; 22:207-215.
338. Sandford MD, Widmer AF, Bale MJ, Jones RN, Wenzel RP. Efficient detection and long-term persistent carriage of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Clin Infect Dis* 1994; 19:1123-1128.
339. Parras F, Guerrero G. Importancia clínica de las infecciones causadas por *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 1992; 10(suppl 3):S39-S42.
340. Givney R, Vickery A, Holliday A, Pegler M, Benn R. Evolution of endemic methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* population in an Australian hospital from 1967 to 1996. *J Clin Microbiol* 1998; 36:552-6.

341. Roberts RB, de Lencastre A, Eisner W, Severina EP, Shopsin B, Kreiswirth BN, et al. Molecular epidemiology of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in 12 New York hospitals. *J Infect Dis* 1998; 164-71.
342. Pérez-Roth E, Lorenzo-Díaz F, Batista N, Moreno A, Méndez-Álvarez S. Tracking methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* clones during a 5-year period (1998 to 2002) in a Spanish hospital. *J Clin Microbiol* 2004; 42: 4649-56.
343. Charbonneau P, Parienti JJ, Thibon P, Ramakers M, Daubin C, du Cheyron D, et al. Fluorquinolone use and methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolation rates in hospitalized patients: a quasi experimental study. *Clin Infect Dis* 2006; 42:778-84.
344. Madaras-Kelly KJ, Remington RE, Lewis PG, Stevens DL. Evaluation of an intervention designed to decrease the rate of nosocomial methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection by encouraging decreased fluorquinolona use. *Infect Control Hosp. Epidemiol* 2006; 27:155-69.
345. Coia JE, Duckworth GJ, Edwards DI, Farrington M, Fry C, Humphereys H, et al. Guidelines for the control and prevention of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) in health care facilities. *J Hosp Infect* 2006; 63S: S-1-S-44.
346. Pan A, Carnevale G, Catenazzi P, Colombini P, Crema L, Dolcetti L, et al. Trends in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) bloodstream infections: effect of the MRSA “search and destroy” strategy in a hospital with hyperendemic MRSA. *Infect Control Hosp. Epidemiol* 2005; 26:127-33.

347. Hardy KJ, Oppenheim BA, Gossain S, Gao F, Hawkey PM. A study of the relationship between environmental contamination with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) and patients' acquisition of MRSA. *Infect Control Epidemiol* 2006; 27: 127-32.
348. MacDonald A, Dinah F, Mackenzie D, Wilson A. Performance feedback of hand hygiene, using alcohol gel as the skin decontaminant, reduces the number of inpatients newly affected by MRSA and antibiotics costs. *J Hosp Infect* 2004; 56: 56-63.
349. Fridkin SK, Edwards JR, Pichette SC, Prior ER, McGowan JE, Tenover FC, et al. Determinants of vancomycin use in adult intensive care units in 41 United States hospitals. *Clin Infect Dis* 1999; 28:1119-25.
350. Harris AD, Bradham DD, Baumgartner M, Zuckerman IH, Fink JC, Perencevich EN. The use and interpretation of quasi-experimental studies in infectious diseases. *Clin Infect Dis* 2004; 38:1586-91.