

UNIVERSIDAD DR. JOSÉ MATÍAS DELGADO

RED BIBLIOTECARIA MATÍAS

DERECHOS DE PUBLICACIÓN

DEL REGLAMENTO DE GRADUACIÓN DE LA UNIVERSIDAD DR. JOSÉ MATÍAS DELGADO

Capítulo VI, Art. 46

“Los documentos finales de investigación serán propiedad de la Universidad para fines de divulgación”

PUBLICADO BAJO LA LICENCIA CREATIVE COMMONS

Reconocimiento-NoComercial-SinObraDerivada 3.0 Unported.

http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/deed.es_ES



“No se permite un uso comercial de la obra original ni la generación de obras derivadas.”

Para cualquier otro uso se debe solicitar el permiso a la Universidad

UNIVERSIDAD DR. JOSE MATIAS DELGADO
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
"DR. LUIS EDMUNDO VASQUEZ"
ESCUELA DE MEDICINA



COLONIZACION DE *STAPHYLOCOCCUS AUREUS* METICILINO
RESISTENTE EN PACIENTES HOSPITALIZADOS EN LOS SERVICIOS DE
MEDICINA INTERNA Y CIRUGIA GENERAL DEL HOSPITAL NACIONAL SAN
RAFAEL

Tesis presentada para optar al título de:
DOCTOR EN MEDICINA

Por:
LOIDA EUNICE ARGUMEDO MARTINEZ
JULIA MERCEDES ASTACIO COREA
MARIA FERNANDA CRUZ ZELAYA

Asesora:
DRA. LEONOR MURILLO DE LINARES

ANTIGUO CUSCATLAN, LA LIBERTAD, 19 DE MARZO DE 2015





AUTORIDADES

Dr. David Escobar Galindo
RECTOR

Dr. José Enrique Sorto Campbell
VICERRECTOR ACADEMICO

Dr. José Nicolàs Astacio Soria
DECANO DE LA FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
"DR. LUIS EDMUNDO VASQUEZ"

COMITÉ EVALUADOR:

Dra. Tatiana Guadalupe Ascencio de Romero
PRESIDENTA DEL COMITÉ EVALUADOR

Dra. Zayri geraldine García Meléndez
COMITÉ EVALUADOR

Dra. Eugenia Arèvalo de Alvarado
COMITÉ EVALUADOR

Dra. Leonor Murillo de Linares
ASESORA

ANTIGUO CUSCATLAN, LA LIBERTAD, 19 DE MARZO 2015



ACTA DE EVALUACIÓN DE TESIS POR EL JURADO N°

En la ESCUELA DE MEDICINA DE LA FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD de la UNIVERSIDAD DR. JOSÉ MATÍAS DELGADO,
a las 1 horas con 30 minutos del día 19 del mes de marzo de 2015
reunidos los suscritos miembros del jurado examinador de la Tesis de Grado titulada:

TEMA:

Colonización de Staphylococcus aureus meticilino resistente en pacientes hospitalizados en los servicios de Medicina Interna y Cirugía General del Hospital Nacional San Rafael

Presentada por el (los) la (s) egresados(as):

1. LOIDA EUNICE ARGUMEDO MARTÍNEZ
2. JULIA MERCEDES ASTACIO COREA
3. MARÍA FERNANDA CRUZ ZELAYA

Para optar al Grado de:

DOCTORADO EN MEDICINA

Respectivamente

HACE CONSTAR QUE: Habiendo revisado y evaluado en forma individual su contenido escrito, de conformidad al Art. 41, 42 y 43 del Reglamento de Graduación ACORDARON DECLARARLA:

- APROBADA SIN OBSERVACIONES
 APROBADA CON OBSERVACIONES
 REPROBADA

No habiendo más que hacer constar, damos por terminada la presente acta que firmamos, entregando el original a la Secretaría de esta Unidad Académica.


Dra. Tatiana Guadalupe Ascencio de Romero

Presidente


Dra. Eugenia Arévalo de Alvarado

Primer Vocal


Dra. Zayri Geraldine García Meléndez

Segundo Vocal

RESUMEN

Staphylococcus aureus es una de las causas más frecuentes de infecciones purulentas agudas y nosocomiales.¹ El elemento central de la resistencia a la meticilina en *S. aureus* es la adquisición directa del gen *mecA*, que codifica para una proteína de unión a la penicilina (PBP) la cual presenta baja afinidad para la meticilina y todos los antibióticos β -lactámicos.² **Metodología:** Se realizó un estudio cuasi experimental, con una población de 91 de pacientes, con menos de 24h de ingreso a los servicios de Medicina Interna y cirugía general. Al 100% de las muestras se les realizo por el método convencional todas las pruebas (cultivaron en agar sangre 5%, tinción de Gram, catalasa, coagulasa, difusión en disco de oxacilina) y a 45 muestras el método específico de ORSAB. **Resultados:** De los 91 pacientes estudiados, portadores MRSA fue de 2.19% (difusión de disco). De los 91 pacientes a 45 de ellos, se les realizo subcultivo ORSAB, observado que 12 (26.6 %) resultaron MRSA.

INDICE

INDICE

CAPITULO 1: GENERALIDADES

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	7
JUSTIFICACIÓN	10
OBJETIVOS	12
Objetivo General:	12
Objetivos Específicos:.....	12
PREGUNTA HIPOTETICA	13
INTRODUCCIÓN	14
MARCO TEÓRICO	18
Staphylococcus.....	18
Morfología e Identificación	19
<i>Staphylococcus aureus</i>	21
Factores de virulencia	21
MRSA	27
Presentación clínica de MRSA	28
Mecanismos de transmisión	29
Factores de riesgo	30
MRSA a nivel hospitalario	37
MRSA adquirido en la comunidad.....	39
Mecanismos de resistencia de <i>S. aureus</i> a los antibióticos betalactámicos.....	41
Metodología para el diagnóstico de MRSA.....	44
Detección de resistencia a meticilina.....	48
Medio con base de agar para detección de resistencia a oxacilina (ORSAB).....	51
Impacto económico, estancia hospitalaria y mortalidad por MRSA.....	52
METODOLOGÍA	55
Tipo de Estudio.....	55

Población.....	55
Muestra.....	55
Instrumento y Técnica de recolección de datos	62
Estudio de sensibilidad a oxacilina.....	65
Cronograma de procesamiento de las muestras	68
Procesamiento y análisis de datos:.....	69
RESULTADOS.....	70
DISCUSIÓN	86
CONCLUSIONES	93
RECOMENDACIONES	95
BIBLIOGRAFIA	96
GLOSARIO:.....	105
ANEXOS	106

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

S. aureus es reconocido como uno de los principales patógenos humanos, responsable de gran cantidad de infecciones en la comunidad y de un número importante de infecciones nosocomiales. Es causa de un problema de relevancia pública, epidemiológica y clínica, debido a las altas tasas de mortalidad y morbilidad de esas infecciones.^{8, 9}

La OMS define como infección nosocomial a aquella que ha sido contraída por un paciente 48 horas después de su ingreso hospitalario y que no presentaba manifestaciones clínicas ni se encontraba en periodo de incubación en el momento del ingreso.¹⁰ Varios autores han descrito que en Estados Unidos se reportan Infecciones nosocomiales con una incidencia 3 a 5% y en México hasta el 15%; dato más alarmante aún es la mortalidad causada por esta bacteria, que alcanza un 5%. Un estudio en México publicado en 1996, reporto que de aproximadamente 6 millones de pacientes que recibieron atención médica hospitalaria, un promedio de 700,000 presentaron infección nosocomial y de éstos murieron aproximadamente 40,000.²

Un alto porcentaje de individuos está colonizado por *S. aureus*, lo cual constituye un factor de riesgo para su diseminación.⁵ Dada la diversidad de factores de virulencia que posee, tanto bioquímicos como estructurales, se le considera como un patógeno importante, equipado para colonizar, invadir y diseminarse en el organismo; dichos factores son, en parte, los responsables del amplio espectro de manifestaciones clínicas que puede causar.^{11, 12} En huéspedes susceptibles, las infecciones de origen nosocomial pueden llevar al paciente hasta una bacteremia y finalmente a la muerte. En un meta-análisis

realizado en Australia, en 2012, se reportó una incidencia de bacteremia por *S. aureus* incrementada por factores propios del huésped, como la edad, siendo significativamente más frecuente en ancianos, con datos extremadamente bajos en pacientes pediátricos, aproximadamente 8.4/100,000 casos por año. Otros factores de riesgo asociados con alta incidencia fueron el sexo masculino, etnias afro-americanas, y subgrupos específicos como los que han sido ingresados en unidad de cuidados intensivos, incluyendo pacientes que han necesitado hemodiálisis.¹³

MRSA es la designación que se utiliza para cepas de *S. aureus* resistentes a meticilina, las cuales son también resistentes a varios antibióticos, lo cual provoca un importante impacto para la salud de los pacientes y un serio problema económico. Infecciones causadas por organismos multirresistentes aumentan la morbilidad, estancia hospitalaria, y costos de la atención sanitaria si se compara con infecciones causadas por cepas sensibles.¹⁴

La falta de detección de MRSA, puede traer consecuencias graves en un centro hospitalario y provocar fallas en los tratamientos e implica un alto costo, generado por el uso de múltiples antibióticos de reciente introducción, alta toxicidad, y un mayor riesgo para los pacientes de infectarse con cepas resistentes.^{6, 15}

En El Salvador se ha estudiado poco la colonización por MRSA en pacientes hospitalizados siendo de vital importancia ya que las infecciones por MRSA provocan falla terapéutica y diseminación de organismos multirresistentes en pacientes hospitalizados y personal de salud. En un estudio realizado en nuestro país, en el año 2012, realizado en el Hospital Médico Quirúrgico (ISSS)

y en Hospital nacional San Rafael se identificaron portadores de MRSA, detectando la presencia de dicha bacteria en trabajadores de salud (15.1%) y estudiantes de medicina (18.9%).¹⁶ Esto plantea la posibilidad de que ese personal haya adquirido la infección a partir de los pacientes, y además que constituya una fuente de colonización. Por eso es importante conocer si los pacientes al ingreso a los centros hospitalarios están colonizados, porque podrían ser focos de propagación de infecciones; esta información permitiría aplicar las medidas de control correspondientes.^{15, 17}

JUSTIFICACIÓN

MRSA es una de las principales causas de infecciones nosocomiales que son cada vez más difíciles de combatir por la multiresistencia de estas cepas que obligan a emplear antibióticos que no son los usualmente utilizados.^{6, 18} Pacientes ingresados en unidades de cuidados intensivos están asociados a infecciones por MRSA,^{19, 20} que fluctúan en gravedad, desde infecciones cutáneas leves hasta infecciones graves que ponen en riesgo la vida.^{21, 50}

Generalmente se desconoce el estado de portador de un paciente en el momento del ingreso por lo que se ha propuesto estudiar la prevalencia de pacientes colonizados con MRSA y los factores relacionados con el hecho de ser portador al ingresar en el hospital, ya que estos pacientes son fuente potencial de infección para otros. Asimismo, no existen datos referentes a la epidemiología, clínica y detección de portadores asintomáticos de *S. aureus* y cepas MRSA, potencialmente emergentes en nuestro país, por tal motivo es de vital importancia su estudio.

Es importante analizar que las infecciones por MRSA ocurren clásicamente en individuos con factores relacionados a los servicios de salud (cirugía previa, hospitalización, cateterismo endovenoso, entre otros.)^{22, 50} Diferentes autores sugieren como factores de riesgo que condicionan la colonización por MRSA las hospitalizaciones prolongadas, las intervenciones quirúrgicas, la permanencia en unidades de cuidados intensivos, el uso irracional de antibióticos y la proximidad al personal médico u otros pacientes colonizados o infectados por MRSA, siendo los portadores nasales la fuente fundamental

para su dispersión en el ambiente hospitalario y la comunidad¹⁵. Sin embargo desde los 90s se empezaron a identificar infecciones por MRSA en grupos de personas sin los factores previamente mencionados reconociéndolas como infecciones por MRSA adquiridos en la comunidad (AC) para diferenciarlo de aquellos adquiridos en el hospital (AH).^{22, 23}

La importancia en conocer la diferencia entre las infecciones producidas por MRSA-AC y MRSA -AH es que si bien ambas infecciones tienen en común que son resistentes a la meticilina, presentan diferencias tanto clínicas, fenotípicas, y moleculares, así como de manejo ²². Un ejemplo de esto es que los aislamientos de MRSA (AC) suelen ser resistentes a todos los betalactámicos (penicilina, oxacilina y cefalosporinas) y suelen ser sensibles a los otros antimicrobianos. Esta característica lo distingue de los aislamientos de MRSA-AH, los que comúnmente suelen presentar co-resistencia a múltiples antimicrobianos incluyendo gentamicina, ciprofloxacina y eritromicina.^{22, 24}

En el departamento de estadística y epidemiología del Hospital Nacional San Rafael se registraron un total anual de 119 casos de infecciones nosocomiales para el año 2013 en los diferentes servicios de todo el Hospital, este dato es tabulado por el Sistema Nacional de Vigilancia Epidemiológica de Notificación de Infecciones Sanitarias; las cuales son reportadas con el Vigepes 07. Es importante conocer la causa etiológica de estas infecciones y los antibióticos más adecuados, para poder mejorar la calidad de atención y tratamiento de cada paciente que es ingresado en los diferentes servicios del Hospital.

OBJETIVOS

Objetivo General:

Conocer la prevalencia de colonización de MRSA en pacientes con menos de 24 horas de ingreso a los servicios de Medicina Interna y Cirugía General del Hospital Nacional San Rafael.

Objetivos Específicos:

1. Detectar los pacientes portadores de MRSA durante las primeras 24 horas de ingreso al Hospital Nacional San Rafael (HNSR).
2. Confirmar la resistencia a meticilina de las cepas aisladas
3. Determinar los factores de riesgo de los pacientes (Edad, sexo, antecedente de infección, antibioticoterapia previa, enfermedad por úlceras en piel, reingreso hospitalario, comorbilidades, prisión, pacientes portadores de VIH, contacto en hogar con persona hospitalizada) relacionados con el hecho de ser portadores de MRSA a su ingreso en el hospital.

PREGUNTA HIPOTETICA

¿Cuál es la prevalencia de colonización de MRSA en los pacientes ingresados en los servicios de Medicina Interna hospitalización/observación y Cirugía General del Hospital Nacional San Rafael en periodo de octubre-noviembre de 2014?

INTRODUCCIÓN

Las bacterias del género *Staphylococcus* son cocos gram positivos que tienden a agruparse en estructuras como racimos de uvas. En todo el mundo, *Staphylococcus aureus* es una de las causas más frecuentes de infecciones purulentas agudas.¹ Las infecciones agudas que producen en diferentes órganos, como pulmón, riñón, y hueso, pueden ser focales (abscesos, celulitis) o diseminadas hacia otros órganos. Estas infecciones producen toxicidad sistémica y pueden causar la muerte del paciente en pocos días.^{1, 50}

El elemento central de la resistencia a la meticilina en *S. aureus* es la adquisición directa del gen *mecA*, el cual se encuentra en un elemento genético móvil grande, conocido como casete cromosomal estafilocócico *mec* ("staphylococcal cassette chromosome *mec*", SCC*mec*). Este casete no es endógeno de esta bacteria y se encuentra integrado en el cromosoma. El gen *mecA* codifica para una proteína de unión a la penicilina (PBP) la cual presenta baja afinidad para la meticilina y todos los antibióticos β -lactámicos que se han desarrollado, incluyendo las isoxazolil penicilinas (por ejemplo, la oxacilina).²

Investigadores médicos han encontrado que *S. aureus* ocupa el cuarto lugar entre los microorganismos causantes de infecciones nosocomiales. Diversos estudios de vigilancia de las infecciones nosocomiales en México indican que del 8.3 al 36% de estas infecciones se debe a *S. aureus*. Entre las infecciones nosocomiales en la actualidad se tiene un aumento en el número de brotes epidémicos debido a cepas de *S. aureus* que son resistentes a la meticilina. Varios autores han demostrado que las cepas de *Staphylococcus aureus* meticilino resistente (MRSA) son el patógeno resistente a antibióticos más comúnmente identificado en los hospitales de EUA.²

En la actualidad con las pruebas moleculares de identificación para diferentes cepas, se ha podido demostrar que MRSA es un patógeno que circula a nivel mundial y cuenta con gran capacidad de diseminación global, por lo cual a las diferentes clonas se les ha designado con el nombre de clonas pandémicas. Se han identificado cinco clonas pandémicas: Ibérica, Brasileña, Húngara, Nueva York/Japón y Pediátrica. Ibérica se identificó en España en 1989 y luego se reportó en Portugal, Italia, Reino Unido, Alemania, Bélgica, Suiza, Francia, Polonia, República Checa y EUA. La clona Húngara se identificó por primera vez en hospitales de Hungría en 1998 y después en Tailandia. La clona Nueva York/Japón se reportó como dominante en hospitales de Nueva York en 1998 y posteriormente se encontró en Japón. La clona Pediátrica se identificó en 1992 en un hospital pediátrico de Portugal y después se ha localizado en Polonia, EUA, Argentina, Colombia y Brasil. La clona Brasileña fue identificada en Brasil en 1995 y se ha diseminado en Portugal, Argentina, Uruguay, Chile y República Checa.²

En Australia, en el año 2000, se reportó una prevalencia de MRSA de 10.3% la cual aumentó hasta 15% en el año 2004. En los EEUU en el año 2005, en población infantil se describió una prevalencia de 9.6%³. Posteriormente investigadores describieron que en el año 2006 en Uruguay se reportó el primer brote epidémico por MRSA en dos prisiones, así mismo se han reportado casos en Argentina, Paraguay, Chile, Ecuador, Colombia, Venezuela y Brasil.⁴

Kluytmans y Van Belkum en Holanda en el año de 1997 efectuaron una revisión de artículos científicos acerca de la incidencia y prevalencia de *S. aureus* en fosas nasales, recopilaron datos de estudios realizados en varios

países como Estados Unidos, Nigeria y Austria los porcentajes de portadores de *S. aureus* en la población estudiada fueron de 37.2% en promedio.⁵ Se identificó como factor de riesgo importante para adquirir MRSA la administración de múltiples antibióticos porque produce alteraciones de la flora nasal normal. Un dato importante es que el aumento de la contaminación ambiental por penicilina es un factor de riesgo para la colonización de fosas nasales de pacientes hospitalizados con MRSA y de su transmisión hacia otros pacientes. En forma similar, la administración de tetraciclina a pacientes colonizados con *S. aureus* tetraciclino-resistente provoca la dispersión de este microorganismo en el medio ambiente contribuyendo a su diseminación⁵. El amplio uso de antibióticos a nivel hospitalario, genera una selección de microorganismos multiresistentes, incluyendo MRSA, lo cual dificulta su erradicación y el manejo clínico en los pacientes.

El presente trabajo pretende dar a conocer la prevalencia de pacientes colonizados por MRSA, a su ingreso al HNSR en los servicios de Medicina Interna y Cirugía General. La detección de este microorganismo es de vital importancia, porque se asocia a infecciones nosocomiales de diferente severidad, como abscesos de piel, infecciones de heridas, osteomielitis, artritis séptica, endocarditis, neumonía, meningitis, bacteremia y síndrome de choque tóxico, entre otros. Los pacientes que ingresan colonizados por esta bacteria pueden ser una fuente importante de infección para el personal de salud y para otros pacientes. Debido a su multirresistencia adquirida el espectro de antimicrobianos útiles para su manejo está prácticamente reducido a Vancomicina, el cual es un antibiótico de alto costo⁶.

Según datos de la OPS (Organización Panamericana de la Salud) El Salvador forma parte de la Red Latinoamericana de Vigilancia de Resistencia a los Antimicrobianos, cuyo financiamiento proviene principalmente de la Agencia de los Estados Unidos para el Desarrollo Internacional y proporciona datos sobre las cepas de *S. aureus* aisladas en los hospitales. El Salvador informó en el año 2007 resistencia a meticilina en más del 50% de las cepas estudiadas en el país. Este alto porcentaje de resistencia a meticilina, tiene implicaciones importantes en la elección adecuada de los antibióticos que se deberán usar para el tratamiento de estos pacientes, y en las medidas de control que se deberán aplicar para prevenir las infecciones nosocomiales por esas cepas⁷.

En nuestro país a la fecha no se encuentran suficientes investigaciones documentadas relacionadas a la prevalencia de infecciones causadas por MRSA o de pacientes portadores, posiblemente debido a que la vigilancia epidemiológica de las enfermedades causadas por este patógeno ha estado relegada, porque no se le ha dado la importancia que se merece. Por lo anterior se consideró necesario realizar la presente investigación que permitirá conocer la prevalencia de MRSA en pacientes que ingresan en el HNSR así como los factores asociados a su presencia.

MARCO TEÓRICO

Staphylococcus

Los *Staphylococcus* son células esféricas gram positivas por lo general dispuestas en racimos irregulares. Se desarrollan rápidamente, en muchos tipos de medios y tienen actividad metabólica, fermentan carbohidratos, y producen pigmentos que varían desde un color blanco hasta amarillo intenso. Algunos son miembros de la microflora normal de la piel, y las mucosas del ser humano; otros producen, formación de abscesos, diversas infecciones piógenas e incluso septicemia. Los *Staphylococcus* patógenos suelen producir hemólisis, coagulan el plasma, producen enzimas y toxinas extracelulares.²¹

Género

El género *Staphylococcus* tiene por lo menos 40 especies. Las tres especies de importancia clínica que se observan más a menudo son *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, y *Staphylococcus saprophyticus*. *S. aureus*, es coagulasa positivo, lo que lo distingue de otras especies. Es un patógeno importante en el ser humano, casi todas las personas presentan una infección por *S. aureus* durante la vida, la cual fluctúa en gravedad desde una intoxicación alimentaria o infecciones cutáneas leves hasta infecciones graves que ponen en riesgo la vida. Los *Staphylococcus* coagulasa-negativos forman parte de la microflora humana normal y causando infecciones a pacientes con dispositivos implantados como prótesis articulares, derivaciones, y catéteres intravasculares.²¹

Morfología e Identificación

A. Microorganismos típicos

Los *Staphylococcus* son bacterias esféricas por lo que se conoce con el término de cocos, con aproximadamente 1 micrómetro de diámetro dispuestas en racimos irregulares. También se observan cocos individuales, pares, tétradas y cadenas en medios de cultivos líquidos. Los más jóvenes son intensamente gram positivos; al envejecer, muchas células se vuelven gram negativas. Los *Staphylococcus* no son móviles, y no forman esporas y bajo la influencia de fármacos como la penicilina, experimentan lisis.²¹

B. Cultivo

Los *Staphylococcus* crecen rápidamente en casi todos los medios bacteriológicos bajo condiciones aerobias o micro aerófilas. Se desarrollan con más rapidez a temperatura de 37°C, pero producen mejor pigmentación a una temperatura ambiente (20 a 25°C). Las colonias en medios sólidos son redondas, lisas, elevadas y brillantes. *S. aureus* suele formar colonias de color gris a amarillo dorado profundo, esto depende también del medio de cultivo utilizado.²¹

C. Características de crecimiento

Los *Staphylococcus* producen catalasa, lo cual los distingue de los estreptococos, así mismo fermentan lentamente muchos carbohidratos y producen ácido láctico pero no gas. Su actividad proteolítica es variable de una

cepa a otra y se ve manifestada por la producción sustancias extracelulares, toxinas y enzimas.²¹

Los *Staphylococcus* son relativamente resistentes a la desecación, calor (resisten una temperatura de 50°C durante 30 minutos) y a cloruro de sodio al 9% son inhibidos fácilmente por determinadas sustancias químicas, por ejemplo, hexaclorofeno al 3%.²¹

D. Estructura antigénica

Contienen polisacáridos y proteínas antigénicas así como otras sustancias importantes en la estructura de la pared celular. El peptidoglucano, un polímero de polisacárido que contiene subunidades ligadas, proporciona el exoesqueleto rígido de la pared celular, es destruido por ácidos potentes o por la exposición a lisozimas; es importante en la patogenia de la infección porque induce la producción de interleucina-1(pirógeno endógeno) y anticuerpos opsónizantes por parte de linfocitos y puede ser quimioatrayente para los leucocitos polimorfonucleares, tiene actividad endotóxica y activa el complemento.²¹

Los ácidos teicoicos, son polímeros de fosfato de glicerol, vinculados al peptidoglucano y pueden ser antigénicos. Los anticuerpos, anti ácido teicoico detectables mediante difusión en gel pueden encontrarse en pacientes con endocarditis activa debido a *S. aureus*.²¹

La proteína A es un componente de la pared celular de las cepas de *S. aureus* y es además una proteína de superficie que se ha caracterizado entre un grupo de adhesinas denominadas componentes de superficie microbianos, que reconocen las moléculas de matriz adhesiva (MSCRAMMS microbial surface components recognizing adhesive matrix molecules). La adherencia bacteriana

a las células anfitrionas es mediada por MSCRAMMS y estos son factores de virulencia importantes.²¹

Staphylococcus aureus

S. aureus se distingue de otras especies de *Staphylococcus* por la pigmentación dorada de sus colonias, la producción de coagulasa, fermentación de manitol, y pruebas de desoxirribonucleasa.¹² Los seres humanos son reservorios naturales de esta bacteria, un 30 a 50% de humanos sanos están colonizados con esta bacteria lo que incrementa su riesgo de desarrollar enfermedad¹², siendo esta más frecuente en pacientes con diabetes mellitus tipo 1, personas que usan drogas IV, pacientes en hemodiálisis, postquirúrgicos y con síndrome de inmunodeficiencia adquirida.¹²

Factores de virulencia

S. aureus posee un alto grado de patogenicidad y es responsable de una amplia gama de enfermedades. Produce lesiones superficiales de la piel y abscesos localizados en otros sitios. Causa infecciones del sistema nervioso central e infecciones profundas como osteomielitis y endocarditis. En varios estudios se ha reportado que es un microorganismo causante de infecciones respiratorias y del tracto urinario y es uno de los principales agentes de infecciones nosocomiales, así mismo causa intoxicación alimentaria al liberar sus enterotoxinas en los alimentos. Además produce el síndrome del shock tóxico al liberar superantígenos en el torrente sanguíneo.²

S. aureus produce una gran variedad de proteínas que contribuyen a su capacidad para colonizar y causar enfermedades en el ser humano. Casi todas las cepas de *S. aureus* producen un grupo de enzimas y citotoxinas. Estudios

describen que *S. aureus* posee cuatro importantes hemolisinas (alfa, beta, gamma y delta), nucleasas, proteasas, lipasas, hialuronidasas y colagenasas. La función principal de estas proteínas puede ser la de ayudar a degradar los tejidos locales del huésped para convertirlos en nutrientes para las bacterias. Algunas cepas producen proteínas adicionales como la toxina 1 del síndrome del shock tóxico (TSST-1), las enterotoxinas estafilocócicas (SE), las toxinas exfoliativas (ETA y ETB) y la leucocidina.^{2, 25}

Tabla 1.

Principales factores de virulencia de *S. aureus*

Estructurales	Enzimas	Toxinas
Peptidoglucano	Catalasa	Toxina α (Hemolisina α)
Proteína A	Hialuronidasa	Hemolisina β
Factores de adhesión	Lipasas	Hemolisina γ
Ácidos teicoicos	Coagulasa	Hemolisina δ
Polisacáridos capsulares	Nucleasas	Leucocidina de Pantone-Valentine (PVL)
	Proteasas	Enterotoxinas estafilocócicas (SE)
	Estafilocinasa	Toxina 1 del síndrome del shock tóxico (TSST-1)
	Colagenasa	Toxinas exfoliativas (ETA y ETB)

Fuente: Bustos-Martinez J.A., Hamdan-Partida A., Gutierrez-Cardenas M. (2006). *Staphylococcus aureus*: la reemergencia de un patógeno en la comunidad. *Revista Biomed.*

Varios autores han clasificado los factores de virulencia en tres categorías:

1. Los involucrados en la adherencia a la célula huésped o matriz extracelular, como las proteínas de unión a fibrinógeno, fibronectina, colágeno y coagulasa.
2. Aquellos que están involucrados en la evasión de las defensas del huésped, como las enterotoxinas estafilocócicas; la TSST-1, leucocidina de Panton-Valentine (PVL), proteína A, lipasas, y polisacáridos capsulares.
3. Los involucrados en la invasión de la célula huésped y penetración de los tejidos, como la toxina α , hemolisinas β , γ y δ .²

Entre los factores de virulencia más importantes, se encuentran:

a) Coagulasa

Producida por *S. aureus* existe en dos formas, una forma fija y una forma libre. La coagulasa unida a la pared celular del *Staphylococcus* se une a la protrombina, este complejo transforma el fibrinógeno en fibrina insoluble y esto provoca la aglomeración de los *Staphylococcus*. La coagulasa libre reacciona con el factor reactivo de la coagulasa (CRF), presente en el plasma, dando lugar a un complejo análogo a la trombina que reacciona con el fibrinógeno formando el coágulo de fibrina. La coagulasa se utiliza como marcador de la virulencia y permite diferenciar a *S. aureus* (coagulasa positivo) de otras especies estafilocócicas (coagulasa negativas). Su importancia radica en que esta enzima causa la formación de una capa de fibrina alrededor del absceso estafilocócico, localizando la infección y protegiendo a la bacteria de la fagocitosis.² Esta enzima es característica importante del *S. aureus* y se utiliza para su identificación.

b) Enterotoxinas estafilocócicas (SE)

Forman parte del grupo de toxinas conocidas como superantígenos toxina pirogénicos (PTSAgs), tienen actividad biológica de pirogenicidad y superantigenicidad. Cuando se consumen alimentos contaminados con *S. aureus*, las SE causan gastroenteritis, estimulan el peristaltismo intestinal y ejercen un efecto sobre el sistema nervioso central, que se manifiesta por vómitos, los cuales acompañan a la enfermedad gastrointestinal.²

c) Toxina 1 del síndrome del shock tóxico

Esta toxina es producida por *S. aureus*, suprime la quimiotaxis de neutrófilos, induce la función supresora de los linfocitos T y bloquea el sistema reticuloendotelial. La toxina actúa como superantígeno estimulando la liberación de varias citocinas, prostaglandinas y leucotrienos. Los síntomas típicos del síndrome del shock tóxico son: fiebre alta, dolor de cabeza, vómito, diarrea, mialgias y rash eritematoso. En adultos puede producir síndrome de dificultad respiratoria, coagulación intravascular y falla renal. El síndrome del shock tóxico puede ser menstrual, y está asociado con el uso de tampones, o bien pueden producirse por abscesos, celulitis, bursitis e infecciones posparto.²

d) Toxina α o hemolisina α

Es considerada como el prototipo de las citotoxinas formadoras de poros, es citolítica para monocitos, linfocitos, eritrocitos, plaquetas y células endoteliales, es una proteína heterogénea que ejerce su acción sobre una amplia gama de membranas celulares. La toxina α es secretada por *S. aureus* y se integra en la membrana de las células blanco, capaces de lisar las células eucariontes. Los poros que produce permiten la entrada y salida de moléculas pequeñas

produciendo la muerte de las células nucleadas y la lisis osmótica de los eritrocitos. Además de romper la integridad celular aumenta la permeabilidad vascular. El efecto final en el hospedero es el edema pulmonar o síndrome de dificultad respiratoria.² Tiene un efecto letal sobre una variedad de membranas celulares eucariotas, incluyendo la de PMN humanos, así como también la de eritrocitos de diferentes especies animales. Es dermonecrótica si se inyecta en forma subcutánea y letal para animales si se administra en forma intravenosa. Es responsable de la zona de hemólisis observada alrededor de las colonias de *S. aureus*.^{1, 39}

e) Hemolisina β

Posee actividad de fosfolipasa C (hidrolasas), la cual es específica para la esfingomielina, que se encuentra en las membranas celulares, es encargada de degradarla y por lo tanto es tóxica para muchas clases de células, incluidas los eritrocitos humanos. La diferencia en la susceptibilidad de los eritrocitos a la hemolisina β se debe al diferente contenido de esfingomielina en los eritrocitos. Su función durante la enfermedad no está determinada claramente. Sin embargo, se ha visto que le produce una ventaja selectiva a la bacteria.^{2, 1, 39}

f) Hemolisina γ , δ

Afecta a neutrófilos, macrófagos y a una gran variedad de eritrocitos de mamíferos. Su efecto podría ser debido a la inducción de la liberación de mediadores de la inflamación. La hemolisina δ es capaz de causar daño en la membrana de un gran número de células de mamíferos. El 97% de las cepas de *S. aureus* produce hemolisina δ , siendo esta capaz de hidrolizar eritrocitos y otras células, se ha descrito que produce lisis de membrana celular.²

g) Leucocidina de Panton-Valentine (PVL)

Ocurre en menos del 5% de las cepas de *S. aureus*. La leucocidina es citotóxica para los monocitos, macrófagos y leucocitos polimorfonucleares del humano. La leucocidina es una proteína que forma poros en la membrana plasmática de los leucocitos, lo cual provoca un aumento en la permeabilidad y eventualmente produce la lisis de la célula; posteriormente esta lisis de leucocitos produce la liberación de mediadores de la inflamación, con una consecuente respuesta inflamatoria grave.²

Tabla 2.

Principales factores de virulencia de *S. aureus*

Determinante de patogenicidad	Propiedades
Componentes de la pared celular <ul style="list-style-type: none">▪ Peptidoglicano▪ Ácidos teicoicos▪ Proteína A▪ Cápsula mucoide	Activación del complemento Antifagocítica Antifagocítica Adherencia
Enzimas <ul style="list-style-type: none">▪ Coagulasa▪ Estafiloquinasas▪ Hialuronidasa▪ Lipasas	Formación de absceso Destrucción del coágulo Invasión hística Colonización
Toxinas <ul style="list-style-type: none">▪ Hemolisinas▪ Leucocidina ▪ Toxina exfoliativa▪ Toxina del shock tóxico▪ Enterotoxinas	Rotura de la membrana celular Alteración de la permeabilidad celular de fagocitos Epidermólisis Shock Intoxicación alimentaria

Fuente: Seija., V. Temas de bacteriología y virología médica. Sección III etiopatología microbiológica. Género *Staphylococcus*

MRSA

Antecedentes históricos y Epidemiología

Según autores en la década de los años 50 con la introducción de penicilinas y sulfonamidas, los estreptococos fueron desplazados por los *Staphylococcus* como agentes principales de infección hospitalaria. Posteriormente en los años 70, pasaron a predominar los bacilos gram negativos, situación que revirtió con la utilización de aminoglucósidos y cefalosporinas. ²⁶

El uso de catéteres endovenosos y terapia inmunosupresora favorecieron la aparición de infecciones por cocos gram positivos especialmente *S. aureus*. Así en 1941 las infecciones eran erradicadas con penicilina, pero poco después de su introducción Spink reportó el aislamiento de una cepa resistente por producción de betalactamasas. Dos décadas más tarde 60% de las cepas intrahospitalarias son ya resistentes a penicilinas. ²⁶

Se ha reportado que en el año 1959 apareció la meticilina, una penicilina semisintética, como antimicrobiano de elección para estas cepas y en 1961 Jevons, en Londres realizó el primer reporte de MRSA destacándolo como importante causa de infección nosocomial en Europa. Durante el quinquenio 1975-1980 se extendió a Estados Unidos provocando graves infecciones hospitalarias. De los años 70 en adelante aumentó la incidencia en Irlanda y en los inicios de la década de los 80 se extendió a Japón, reportándose en la actualidad en distintos lugares del mundo. ^{2,26}

Investigaciones apoyan que en un principio MRSA estaba relacionado casi exclusivamente con infecciones de origen nosocomial o asociados a contactos con el sistema sanitario. En los últimos años ha habido un incremento de este

tipo de infecciones adquiridas en la comunidad en pacientes sin factores de riesgo conocidos. Este incremento de MRSA en la comunidad se ha notificado en diferentes países y áreas geográficas. El estado de portador facilita la persistencia de *S. aureus*. La localización más frecuente es el vestíbulo nasal, que constituye el reservorio de *S. aureus* en el organismo, y su importancia radica, en que con frecuencia precede o se asocia a colonización o infección por MRSA. ^{27, 28}

Otaolea Santacoloma y Eiros Bouhan ²⁸ han descrito índices de portadores nasales tras seleccionar una población al azar, en Holanda un 30% ⁴⁰ de portadores nasales, en Turquía un 28% ⁴¹, en Dublín 40% ⁴² y en Italia un 30.5% ⁴³ de portadores. Así mismo distintos autores han mencionado un incremento paulatino en cuanto la prevalencia de MRSA. Londoño y G. Ortiz mencionan que en España hubo un incremento de hasta 1.5% en 1986 llegando a cifras hasta 18 -23 % en el año 1996 ⁸.

Presentación clínica de MRSA

- **Portador:** la persona es asintomática, de forma transitoria o permanente y MRSA se puede encontrar alojado en la mucosa nasal o en piel. Es una población habitualmente sana que es desconocedora, en la mayoría de los casos, de su condición de portador MRSA. ²⁹
- **Colonización:** MRSA habita en lugares anatómicos (piel, tejidos blandos, aparato respiratorio u orina), sin que provoque signos o síntomas de enfermedad, aunque potencialmente puede provocarlos. ²⁹
- **Infección:** MRSA provoca una infección localizada (piel, tejidos blandos, aparato respiratorio, urinario, etc) o diseminada (bacteremia, sepsis). Se trata

de pacientes habitualmente vulnerables con pluripatología crónica, deterioro funcional, reingresos hospitalarios frecuentes, inmunodepresión, portadores de dispositivos invasivos (catéteres intravenosos, sondas urinarias permanentes, traqueotomía) y uso prolongado de antibióticos.²⁹

Se ha identificado que el estado de portador/colonización está considerado como un factor de mayor riesgo para desarrollar infecciones por dicho patógeno.²⁹

Mecanismos de transmisión

Existen dos mecanismos, que pueden presentarse de forma independiente o conjunta, destacando las manos como el principal vehículo transmisor de MRSA.²⁹

Por contacto: es el mecanismo de transmisión más común, e implica relación física inmediata entre la fuente de infección y el paciente susceptible. Existen dos tipos:

- **Contacto directo:** los microorganismos pasan directamente de una persona a otra sin un objeto o persona intermedio contaminado.
- **Contacto indirecto:** a través de un objeto o persona que actúa como intermediario.

Por gotas: Los microorganismos viajan hasta las mucosas del receptor en gotas que se producen al hablar, toser, estornudar y durante la aplicación de ciertas técnicas como broncoscopias y aspirado de secreciones. Requiere un contacto estrecho entre la fuente y el huésped receptor ya que las gotas, por su

tamaño (mayor a 5 micras), no permanecen suspendidas en el aire y viajan normalmente a distancias menores de un metro. ²⁹

Factores de riesgo

En un estudio realizado en EE.UU. en el año 2006 por Gregory J. Moran y cols. Identificaron múltiples factores de riesgo asociados a la infección por MRSA, realizaron un estudio prospectivo e incluyeron pacientes que tenían infecciones de tejidos blandos y piel que se presentaban a las unidades de emergencia de 11 ciudades distintas durante el mes de agosto 2004. Fueron incluidos un total de 422 pacientes, de los cuales 62% eran hombres. Pudieron aislar *S. aureus* de 320 pacientes (76%) de estos 249 eran MSRA (59%). MRSA fue identificado como la causa más común de infecciones de piel y tejidos blandos en 10 de las 11 unidades de emergencias. Identificaron características específicas asociadas con el aislamiento de MRSA comparadas con el aislamiento de otras bacterias, (tabla 3) incluyeron el uso de antibióticos un mes antes del estudio, la presencia de abscesos, historia previa de infección por MRSA, historia de contacto con personas con infección de piel similar, presencia de comorbilidades, todos estos factores estaban asociados a la infección por MRSA, aunque el 48 % de los pacientes no pudieron asociarse a ningún factor de riesgo, excepto la presencia de absceso al momento del estudio. En cuanto a los antecedentes de los pacientes, más del 80% de pacientes con infecciones de piel y tejidos blandos asociadas a MRSA habían recibido antibioticoterapia empírica previa. ³⁰

Tabla 3

Potenciales factores de riesgo para infección de MRSA, comparados con otras bacterias, en pacientes con infección purulenta de tejidos blandos y piel en 11 unidades de emergencia en Los Estados Unidos de América.

Risk Factor	MRSA (N=249)	Other Bacteria (N=135)	Odds Ratio (95% CI) [†]
	<i>no./total no. (%)</i>		
Race or ethnic group			
Non-Hispanic white	61/247 (25)	37/135 (27)	1.0 [‡]
Non-Hispanic black	134/247 (54)	53/135 (39)	1.6 (0.9–2.6)
Hispanic	48/247 (19)	36/135 (27)	0.8 (0.4–1.5)
Other	4/247 (2)	9/135 (7)	0.3 (0.1–0.9) [§]
Intravenous-drug user	26/244 (11)	11/135 (8)	1.3 (0.6–3.0)
Taken any antibiotic in past mo	84/245 (34)	24/134 (18)	2.4 (1.4–4.1) [§]
Taking antibiotic for the infection	61/244 (25)	24/134 (18)	1.5 (0.9–2.7)
Prison or jail in past yr	53/244 (22)	19/135 (14)	1.7 (0.9–3.1)
Competitive sports involving contact in past mo	21/246 (9)	8/135 (6)	1.5 (0.6–3.8)
Homeless in past yr	40/246 (16)	17/135 (13)	1.3 (0.7–2.6)
Abscess	203/243 (84)	97/131 (74)	1.8 (1.0–3.1) [§]
Spontaneous infection (no apparent precipitating factor)	100/248 (40)	49/135 (36)	1.2 (0.8–1.9)
Reported spider bite	71/248 (29)	17/135 (13)	2.8 (1.5–5.3) [§]
Underlying illness	25/249 (10)	34/135 (25)	0.3 (0.2–0.6) [§]
HIV infection	11/249 (4)	4/135 (3)	1.5 (0.5–4.9)
History of MRSA infection	28/242 (12)	5/132 (4)	3.3 (1.2–10.1) [§]
Hospitalized in past yr	43/247 (17)	32/135 (24)	0.7 (0.4–1.2)
Resident in long-term care facility	2/244 (1)	2/134 (1)	0.6 (0.0–7.6)
Health care worker	17/244 (7)	5/135 (4)	1.9 (0.7–6.9)
Homosexual male contact	7/132 (5)	5/79 (6)	0.8 (0.2–3.4)
Close contact with person with similar infection	43/245 (18)	8/135 (6)	3.4 (1.5–8.1) [§]
Household contact with MRSA infection	15/245 (6)	3/131 (2)	2.8 (0.8–15.2)
Household contact with health care exposure [¶]	46/249 (18)	30/135 (22)	0.8 (0.5–1.4)
Household contact with jail exposure	42/243 (17)	15/131 (11)	1.6 (0.8–3.2)
Household contact with intravenous-drug use	27/245 (11)	11/133 (8)	1.4 (0.6–3.1)

* CI denotes confidence interval, and HIV human immunodeficiency virus.

[†] Missing data were excluded in these calculations. Information regarding race was missing for two patients.

[‡] This group served as the reference group for other race variables.

[§] P<0.05.

[¶] This category includes hospitalization or residence in a long-term care facility in past year, employment as a health care worker, receipt of dialysis, or presence of an indwelling catheter or tube.

Fuente: Moran, G.J., Krishnadasan A., Gorwitz, R. J., Fosheim, G.E., McDougal, L.K., Carey, R.B., Talan, D.A. (2006). Methicillin-Resistant *S. aureus* infections among patients in the emergency department. *The New England Journal of Medicine*

Edad

Sebastian J. van Hal, y otro autores han descrito la edad como el predictor más consistente de todas las causas relacionados con mortalidad en los primeros 30 días de una infección en pacientes con bacteremia por *Staphylococcus aureus* (SAB). La mortalidad se incrementó desde un 6% en pacientes jóvenes hasta el 57% en adultos mayores a 85 años. Esto representa aproximadamente 1.3 veces mayor riesgo de muerte por SAB por cada diez años de vida. El incremento de la mortalidad puede estar asociado a factores propios del hospedador.¹³ Sin embargo se describe que en otro estudio caso-control, encontraron que la edad permaneció como un predictor de la mortalidad a pesar de la presencia de pacientes adultos mayores (65 años), la mortalidad incrementada por SAB asociada con la edad estaba directamente ligada a los cambios en el huésped como consecuencia del proceso de envejecimiento, y así la edad permanece como un factor significativo de riesgo cuando se examinaban las otra variables.¹³

Género

Estudios han demostrado que en general el sexo masculino tiene más incidencia en desarrollar una septicemia por *S. aureus*, sin embargo a pesar de esto, numerosos estudios demuestran que la mortalidad es mayor para mujeres y que tienen mayor riesgo de ser portadoras de MRSA-AC^{44, 46}. Algunas razones por las que el género puede jugar un papel importante son: estilos de vida saludables adoptados por mujeres, tipo de clona de MRSA infectante o diferencias hormonales.^{13, 2}

Etnia

Estudios han demostrado que las poblaciones afroamericanas tienen un mayor riesgo de sufrir septicemia por *S. aureus* comparado con pacientes caucásicos, a la vez mencionan una alta incidencia en población indígena. A pesar de esto el impacto de la mortalidad relacionado con la etnia no está claramente determinado.¹³ Gregory y cols. Han descrito el grupo étnico como factor de riesgo de infección por MRSA, siendo la raza negra no hispanos con mayor porcentaje de riesgo (59%) y los hispánicos (19%) con un menor porcentaje de riesgo de la población estudiada.³⁰

Presencia de comorbilidades

Asimismo autores han descrito que una o más comorbilidades están asociadas a mortalidad por SAB; estas incluyen la presencia de alcoholismo, inmunosupresión, cirrosis, insuficiencia cardiaca congestiva, falla renal que requiere hemodiálisis, y la presencia de múltiples patologías.¹³

Privación de libertad

En octubre del 2000, el departamento de salud de Mississippi, notificó que desde 1999, 31 reclusos habían adquirido infección de tejidos blandos y piel asociada a MRSA.⁴⁴ Se realizó una investigación acerca de este caso, y los resultados indicaron que la infección por MRSA era transmitida de persona a persona entre los reclusos de la prisión y que el número de portadores asintomáticos era extremadamente alto. Definieron como caso de MRSA a una lesión de piel o tejidos blandos, sintomática (secreción purulenta, dolorosa) que afectaba a los reclusos, de la cual se había aislado MRSA del sitio de infección. Cincuenta y nueve reclusos concordaban con definición de caso 78%

eran mujeres con edades promedio de 33 años, y con una media de estancia en prisión de 397 días. Se pudieron recolectar antecedentes de 76% de los reclusos, de los cuales un 7% habían estado hospitalizados un año antes de presentar la infección, 58% tenían infecciones en las piernas y 16% en brazos, 33% presentaban forunculosis, 27% infecciones de piel, 24% infecciones ulcerativas, 47% presentaban celulitis, y un 4% presentaban infección sistémica que requería de ingreso hospitalario.⁴⁴

Se recolectó muestras de fosas nasales de 1,757 reclusos de los cuales identificaron como portadores nasales de MRSA a 86 reclusos (4.9%). Siendo mucho más alto el porcentaje en mujeres (5.9%) que en hombres (2.5%). Concluyeron que el contacto cercano entre los reclusos juega un papel importante en el riesgo de adquisición de infecciones de piel o la transmisión de microorganismos infectantes, en este caso MRSA. Para prevenir infecciones entre los reclusos deben tener buenas prácticas higiénicas, así como también el manejo adecuado de úlceras y lesiones de piel.⁴⁴

MRSA en pacientes portadores de VIH

Kyle J. Popovich, Robert A. Weinstein publicaron en año 2010 estudio retrospectivo acerca de MRSA-AC en pacientes VIH (+), fueron estudiados pacientes con infecciones de piel y tejidos blandos (SSTIs) asociados a MRSA-AC que recibieron atención médica durante el periodo 2000-2007 en Cook County Health and Hospitals System en Chicago, Illinois. La definición de caso para MRSA-AC incluía pacientes con SSTIs en pacientes ambulatorios,

que llegaron a la unidad de emergencia y pacientes con menos de 72hrs de hospitalización.⁴⁵

La incidencia de MRSA-AC SSTs fue seis veces mayor en pacientes infectados con VIH que en pacientes VIH negativos, 996 por cada 10,000 pacientes infectados con VIH versus 157 por cada 100,000 pacientes no infectados con VIH. El estudio se dividió en dos periodos y demostraron que la incidencia de MRSA-AC SSTs entre los pacientes infectados con VIH ha aumentado significativamente desde los años 2000-2003 (primer periodo del estudio), hasta los años 2004-2007 (segundo periodo del estudio), las cifras iban desde 411 hasta 1474 casos por 100,000 pacientes infectados por VIH. La cepa predominante que identificaron por electroforesis fue USA300 que representaba el 86 % de los aislamientos. Concluyeron que pacientes VIH (+) tienen un alto riesgo de infección por MRSA-AC, y se necesita mayores esfuerzos de prevención por parte de las redes comunitarias.⁴⁵

Antibioticoterapia previa y otros factores de riesgo.

Jam-Tay Wang y Chun-Hsing Fang y cols. En el año 2009 en Taiwan, realizaron un estudio acerca de la prevalencia y factores de riesgo en pacientes colonizados con MRSA en la comunidad del Norte de Taiwan. El estudio se realizó desde el 1º de Octubre 2007 - 31 Diciembre 2007, fueron incluidos pacientes adultos que asistían a tres diferentes centros de salud, se tomaron muestras mediante hisopados nasales de cada persona; los que eran portadores de MRSA se invitaba a sus familiares a participar en el estudio y también se les tomaba muestras mediante hisopados nasales. Durante los tres

meses se incluyeron 3,098 personas en el estudio. Entre ellos 686 eran portadores nasales de *S. aureus*. Un total de 119 de estas 686 eran portadores de MRSA y 567 eran portadores de MSSA (*Staphylococcus aureus* sensible a meticilina).⁴⁶

Entre los resultados indicaron que el rango de colonización de portadores para MRSA-AC fue de 3.6 %. Entre los factores de riesgo se encontraban que las personas portadoras de MRSA (2.6 %) tenían menos de una educación básica, a comparación de portadores de MSSA (0.65%). En el parámetro de sexo 58% fueron mujeres portadoras de MRSA y 42% fueron hombres; a diferencia de las mujeres portadoras de MSSA que representaban un 51.2% y los hombres un 48.8%. Las personas que eran trabajadores de la salud presentaban un 13.3% para MRSA y un 8.1% para MSSA, pacientes con enfermedades crónicas 36.5% para MRSA y un 32.7% MSSA. Un dato significativo fue historia de antibioticoterapia un año previo (30.1 %) en pacientes colonizados con MRSA, versus un 17.1% para pacientes colonizados con MSSA. El porcentaje de pacientes infectados con MRSA/ MSSA que tenían un familiar menor de 7 años en su hogar fue 44.8% y 21.7% respectivamente. Concluyeron que la presencia de un familiar en el hogar menor de 7 años y el uso de antibiótico en el año previo al estudio representan factores de riesgo para la colonización de MRSA comparados con los pacientes colonizados con MSSA. Otra conclusión fue que el uso de antibióticos está asociado directamente con la presencia de MRSA, ya que su uso provoca una presión selectiva y facilita la colonización de patógenos resistentes como MRSA.⁴⁶

Hemodiálisis

Estudios han determinado que la infección es la mayor causa principal de mortalidad y segunda causa más común de muerte en pacientes con hemodiálisis, siendo *S. aureus* el patógeno más frecuentemente aislado, causando infecciones vasculares que frecuentemente es asociado bacteremia, autores han descrito la importancia de ser portador nasal de *S. aureus* y desarrollo de infección en pacientes con hemodiálisis, el rango de infección resultó ser mayor en pacientes portadores en todos los estudios ⁵.

Otros factores de riesgo descritos para la colonización e infección por MRSA son: Hospitalización prolongada y reingresos frecuentes, estancia en unidades de alto riesgo, tratamiento antibiótico previo, presencia de úlceras cutáneas, uso de sondas o catéteres, pluripatología crónica²⁹.

MRSA a nivel hospitalario

El Sistema Nacional de Vigilancia de Infecciones Nosocomiales (National Nosocomial Infectious Surveillance System, NNIS) ²⁰ de EE. UU. Determinó que en pacientes hospitalizados la prevalencia de cepas MRSA se incrementó del 4% en 1980 hasta 31.9% en 1996. En 2001 se tenía un 55% de prevalencia y para el 2004, llegó al 60.7%. En algunos hospitales se han reportado incidencias tan elevadas como hasta del 80%^{2,20}.

Las cepas MRSA son el patógeno resistente a antibióticos más comúnmente identificado en los hospitales de EE.UU. A estas cepas se les denomina MRSA adquiridas en hospitales (MRSA-AH) ^{2,20}.

Monina Klevens y Melissa A. Morrison realizaron un estudio en el año 2007 en Los Estados Unidos, acerca de la vigilancia poblacional para determinar la incidencia y distribución de infecciones invasivas por MRSA en 9 establecimientos diferentes que eran participantes de Vigilancia Bacteriana Activa (ABC)/ Red de Programa de Infecciones Emergentes desde julio 2004 hasta diciembre 2005. Los antecedentes de los participantes con MRSA fueron investigados y clasificados como asociados a asistencia médica (ya sea atención hospitalaria o en la comunidad) o asociados a la comunidad (pacientes sin factores de riesgo establecidos de infección por MRSA asociada a atención médica). Se observaron 8987 casos de infección invasiva por MRSA, la mayoría fueron asociadas a cuidados médicos con un 58.4% (los cuales incluyen cuidados hospitalarios e infecciones adquiridas que habían recibido cuidados médicos a nivel de la comunidad) y a infecciones de origen intrahospitalario con un 26.6%. Según los antecedentes médicos los pacientes con infecciones nosocomiales tenían más de un factor de riesgo para infección de MRSA. Encontraron que el factor de riesgo más común entre las infecciones adquiridas en la comunidad y de origen hospitalario fue la historia de hospitalización previa con un 76.6% y 57.7% respectivamente, seguido por historia de intervenciones quirúrgicas con un 37% y 37.6%. Determinaron que las patologías asociadas a infección invasiva por MRSA fueron bacteremia con un 75.2%, neumonía 13.3%, celulitis 9.7%, osteomielitis 7.5%, endocarditis, 6.3% y shock séptico 4.3%. Casi todos los casos eran de pacientes hospitalizados (92.7%) y el porcentaje de mortalidad de estos fue 17.8%, y un 19.9% desarrollaron infecciones invasivas recurrentes.⁵⁰

Concluyeron en base a los 8,987 pacientes observados con infección por MRSA y las 1,598 muertes intrahospitalarias relacionadas a infecciones MRSA, estimaron que ocurrieron 94,360 casos de infección invasiva por MRSA en los estados Unidos en el año 2005, de estas infecciones 18,650 casos estaban asociados a mortalidad. La tasa estandarizada de incidencia para infección invasiva por MRSA para el año 2005 fue de 31.8 pacientes de cada 100,000.⁵⁰

MRSA adquirido en la comunidad

MRSA surgió en la década de 1960 como una causa importante de infección entre los pacientes expuestos a la bacteria en centros hospitalarios. En la actualidad, se han reportado infecciones por MRSA entre personas sin dicha exposición hospitalaria (MRSA asociado a la comunidad o MRSA-AC). Autores describen que se han reportado brotes de MRSA-AC entre personas privadas de libertad, usuarios de drogas por vía intravenosa, atletas, reclutas militares y los hombres que tienen relaciones sexuales con otros hombres. MRSA-AC ha sido asociado principalmente a infecciones de piel y tejidos blandos pero también como causa de sepsis y neumonía necrotizante.³⁰

García-Agudo y cols. Han descrito que a lo largo de los tres últimos años los aislamientos de *S. aureus* han aumentado paulatinamente así como el porcentaje de cepas resistentes de origen comunitario. Observaron un incremento acelerado de MRSA-AC desde el año 2007 (26,8%) al 2008 (35,4%) y moderado hasta el 2009 (36,3%). Actualmente la resistencia a meticilina engloba a más de un tercio de los aislamientos de *S. aureus* en

infecciones comunitarias. Este incremento podría ser debido, en parte, a la transferencia de cepas MRSA desde el medio hospitalario al extrahospitalario⁵¹.

Las cepas MRSA-AC se aíslan en pacientes sin factores de riesgo y principalmente a partir de exudados de heridas (abscesos, forunculosis o celulitis)^{37, 45, 51}, a diferencia de las cepas hospitalarias (MRSA-AH) que proceden de pacientes con determinados factores de riesgo (catéteres, hemodiálisis, antibioticoterapia prolongada, larga estancia hospitalaria) que presentan bacteremia, infección del sitio operatorio, infecciones respiratorias y del tracto urinario.^{50, 51, 14}

En comparación con MRSA-AH, las cepas de MRSA-AC tienden a ser resistentes a menor número de antibióticos, producen diferentes toxinas y tienen diferentes tipos de complejos de genes, conocido como casete cromosomal estafiloccico *Mec* (SCCmec). Este complejo contiene el gen *mecA* que es el que le confiere la resistencia a meticilina.³⁰

Las cepas MRSA-AC distribuidas globalmente tienen atributos comunes. En la tabla 4, se mencionan las principales características y sus diferencias con las cepas MRSA-AH. Desde el punto de vista microbiológico las cepas MRSA-AC son genéticamente diferentes del clásico MRSA que se conoce del ámbito hospitalario. Poseen atributos de virulencia específicos.²

Tabla 4.

Principales características y diferencias entre las cepas

MRSA-AH y MRSA-AC

Cepas MRSA hospitalarias (HA-MRSA)	Cepas MRSA adquiridas en la comunidad (CA-MRSA)
Resistentes a múltiples antibióticos	Resistentes por lo general sólo a antibióticos β -lactámicos y ocasionalmente a eritromicina
Contienen SCCmec tipos I, II y III	Contienen SCCmec tipos IV y V
Presentan una gran cantidad de toxinas	Presentan sólo unas pocas toxinas en especial la Leucocidina Pantón-Valentine
Producen una gran cantidad de procesos infecciosos	Producen principalmente infecciones en la piel y tejidos blandos, neumonía necrotizante y septicemia
Cepas aisladas en pacientes con factores de riesgo nosocomiales	Cepas aisladas en la comunidad en pacientes que no tienen los factores de riesgo de una infección nosocomial
Cinco clonas pandémicas: Ibérica, Brasileña, Húngara, Nueva York/Japón y Pediátrica	Dos clonas principales, la USA300 y la USA400.

Fuente: Bustos-Martínez, Hamdan-Partida. *Staphylococcus aureus*: la reemergencia de un patógeno en la comunidad. *Revista Biomed.*

Mecanismos de resistencia de *S. aureus* a los antibióticos betalactámicos.

Diferentes estudios han descrito 3 mecanismos que explican la resistencia de *S. aureus* a betalactámicos: hiperproducción de beta lactamasa, modificación de las PBPs (proteínas ligadoras a la penicilina) y resistencia intrínseca a meticilina. No se conoce muy bien el significado clínico de los dos primeros mecanismos, pero el último es el más importante y ampliamente estudiado.²⁶

- Hiperproducción de Beta lactamasa o resistencia borderline:** fue descrita inicialmente por McDougal. Su mecanismo es una hiperproducción de

penicilinasa estafilocócica normal mediada por plásmidos. Estas cepas producen altas cantidades de enzimas, lo que hace que la oxacilina y la meticilina, que fueron desarrolladas para resistir la acción hidrolítica de las penicilinasas, sean lentas aunque apreciablemente degradadas, presentando una resistencia límite a oxacilina con una concentración inhibitoria mínima (CIM) de 1-2 mcg/ml y meticilina de 2-4 mcg/ml. Esta resistencia se encuentra avalada por la ausencia de PBP 2a en su pared celular y por la observación de que la asociación con ácido clavulánico o sulbactam disminuye las CIMs de oxacilina y meticilina varias veces. Las cepas hiperproductoras de betalactamasas pertenecen casi exclusivamente al fagogrupo 94/96 y poseen un plásmido común de beta lactamasa de 17.2 Kb que codifica a la beta lactamasa estafilocócica del tipo A. Se cree que la acción de resistencia no es sólo debida a una hiperproducción, sino también a una nueva beta lactamasa cuyo gen no se ha identificado aún.²⁶

2. **Modificación de las PBPs:** descrito por Tomasz y colaboradores, corresponde a una modificación mínima de las PBPs 1, 2 y 4 de peso molecular normal pero con baja afinidad por antibióticos betalactámicos. Al igual que el mecanismo anterior la resistencia observada es limitada.²⁶
3. **Resistencia intrínseca a meticilina:** este tipo de resistencia se debe a la incorporación en el ADN bacteriano de un gen, el *mecA*. Este gen es un trozo de ADN cromosomal adicional de 30 a 50 Kb, que posee dos elementos regulatorios (*mecR1* y *mecI*) que controlan la transcripción del gen *mecA*. Posee varias características a destacar: ²⁶

- Es el responsable de la inducción de la síntesis de una proteína ligadora de penicilina transpeptidasa supernumeraria: PBP 2a ó PBP 2, capaz de mantener la integridad de la pared celular durante el crecimiento y la división celular cuando las enzimas habituales son inhibidas por los antibióticos beta lactámicos. Esta proteína se caracteriza por presentar muy baja afinidad por meticilina y todos los betalactámicos. Estudios experimentales muestran que las cepas sensibles a meticilina carecen de PBP 2a.²⁶
- La expresión del gen puede ser constitutivo o inducible. Se ha sugerido que *mecA* y su ADN asociado son elementos móviles, probablemente los plásmidos de beta lactamasas pueden proveer un sitio de inserción temporal para el transposón que contiene el *mec*.²⁶
- Su región promotora constituida por los 300 primeros nucleótidos más los genes regulatorios, es similar en secuencia a las regiones análogas de las beta lactamasas estafilocócicas. Los genes regulatorios *mecI* y *mecR1* reprimen (*mecI*) o conducen (*mecR1*) la expresión del *mecA*. Las cepas de MRSA aisladas en 1980 no tienen deleciones de genes regulatorios pero presentan polimorfismo en el *mecI* y mutaciones en el promotor *mecA*.²⁶
- Está altamente conservado entre las distintas especies del género *Staphylococcus*.²⁶
- Su origen es desconocido: todos los MRSA son descendientes clonales de las cepas ancestrales que adquirieron el gen *mec*, desconociendo su forma de adquisición, probablemente fue por transposición a partir de *Staphylococcus coagulasa* (-) o como consecuencia de un evento de

recombinación en que se fusionaron alrededor de 300 pares de bases de un gen de beta lactamasa estafilocócica y parte de un gen que codifica para PBP de un organismo desconocido se cree tal vez *E. coli*.²⁶

Metodología para el diagnóstico de MRSA

Según la Genotypic Classification of Medically Important Bacteria, el género *Staphylococcus* pertenece a la clase *Firmicutes*, se encuentra clasificado en la categoría A2 la cual la describe como una bacteria con bajo contenido de G+C en su ADN. Fenotípicamente lo podemos identificar como bacterias aeróbicas, catalasa positivas, gram positivas, con tolerancia al NaCl, y fermentadoras del manitol. La característica que nos permite diferenciar a *S. aureus* de otros *Staphylococcus* es la prueba de coagulasa la cual es positiva.^{47, 48, 49}

S. aureus lo podemos encontrar como flora normal de nuestro organismo principalmente en piel, oídos, ojos, tracto respiratorio y en menor porcentaje en tracto gastrointestinal y genitourinario.^{47, 48, 49}

En cultivos en crecimiento, las células de *S. aureus* son uniformemente gram positivas, de tamaño de aproximadamente de 0.5-1.5 micrómetros de diámetro y se apiñan entre sí en racimos con la precisión de las bolas de billar. En cultivos viejos y cultivos provenientes de lesiones ya tratadas y en proceso de mejoría o en presencia de algunos antibióticos, a menudo las células se vuelven de tamaño más variable y muchas pierden su positividad a coloración de Gram.^{47, 48, 49}

Colección y transporte de las muestras al laboratorio

Las muestras deben ser transportadas al laboratorio lo más pronto posible, menor o igual a 2 horas después de su obtención de fosas nasales y si es de piel menos de 24h. Se puede utilizar como dispositivo de obtención un hisopo o torunda humedecido en solución salina estéril la cual se introduce más o menos 2.5cm de profundidad en las fosas nasales. Las bacterias del género *Staphylococcus* no necesitan ningún método especial o precauciones requeridas para su colección, transporte o almacenamiento ya que son relativamente resistentes a climas secos y cambios moderados de temperatura.

47, 48, 49

En este estudio, dado que requeríamos la mayor sensibilidad de aislamiento, utilizamos un procedimiento de enriquecimiento consistente en colocar los hisopos con la muestra una vez colectados en tubos con caldo de Mueller Hinton + 7% NaCl los cuales fueron incubados por 18 a 24 horas.^{47, 48, 49}

Preparación de las muestras para el cultivo primario

Sin importar de donde se haya obtenido la muestra es necesario inocular en un medio de agar sangre (preferiblemente de sangre de carnero). Posterior a su incubación en agar-sangre durante la noche, *S. aureus* produce colonias blancas que tienden a adoptar un color amarillo dorado con el paso del tiempo. Casi todas las cepas tienen un borde de hemólisis beta claro que rodea a la colonia.^{47, 48, 49}

El estudio más usado para distinguir *S. aureus* de otros *Staphylococcus* es la producción de coagulasa, que se fija de manera no enzimática a la protrombina. Este proceso se evidencia al incubar los *Staphylococcus* en plasma: en cuestión de horas se produce un coágulo de fibrina. La emulsión densa de células de *S. aureus* en agua también se aglutina de inmediato al mezclarse con plasma debido a la fijación directa del fibrinógeno a un factor sobre la superficie celular. Esta es la base de una prueba rápida de laboratorio denominada prueba de aglutinación en laminilla, que tiene una correlación elevada con la coagulasa.^{47, 48, 49}

Comprobación de la especie

Se basa en la morfología de cocos gram positivos en racimos, producción de catalasa, fermentación del manitol y producción de coagulasa.

- **Producción de catalasa:** en la prueba de catalasa se utiliza el peróxido de hidrogeno (H_2O_2) para determinar si una bacteria produce la enzima catalasa. El género *Staphylococcus* es productor de esta enzima por lo tanto la prueba es positiva.^{47, 48, 49}
- **Producción de ácidos a partir de carbohidratos:** la producción de ácidos puede ser fácilmente detectadas utilizando un método con agar. BD Mannitol Salt Agar es uno de los métodos utilizados para el aislamiento selectivo de *Staphylococcus* y para la detección de *S. aureus* a partir de muestras clínicas. El agar manitol salado es una fórmula diseñada por Chapman para la diferenciación de *Staphylococcus* positivos a coagulasa (*S. aureus*) de los *Staphylococcus* negativos a la coagulasa. El agar manitol salado contiene peptonas y

extractos de carne bovina, que suministran los nutrientes esenciales. Una concentración de cloruro sódico de 7,5% tiene como resultado una inhibición parcial o completa de los organismos bacterianos diferentes de los *Staphylococcus*. La fermentación de manitol, indicada por el cambio del indicador rojo fenol, facilita la diferenciación de la especie de *Staphylococcus*. Los *Staphylococcus* positivos a la coagulasa (por ejemplo, *S. aureus*) producen colonias de color amarillo y un medio circundante del mismo color, mientras que los *Staphylococcus* negativos a la coagulasa producen colonias de color rojo y no producen cambio de color en el indicador de rojo fenol. ^{47, 48, 49}

- **Producción de Coagulasa:** la habilidad de formar coágulo a partir de plasma, continúa siendo uno de los criterios ampliamente más usados para la identificación de *Staphylococcus* asociado con infecciones agudas, en humanos y animales *S. aureus* y solamente en animales *S. intermedius* y *S. hyicus*. Esta actividad se debe a la presencia de coagulasa, la cual es secretada durante el crecimiento bacteriano. Se coloca 0.5ml de plasma de conejo en un tubo estéril, luego se inocula con el asa estéril una porción de la bacteria en el tubo, se incuba a 35°C por 4h. Se debe observar si hay formación del coagulo en intervalos durante las primeras 4 horas ya que algunos *Staphylococcus* producen fibrinolisisina la cual puede lisar el coagulo. Cualquier grado de coagulabilidad constituye una prueba positiva. Cualquier precipitado fibroso o floculento no es un verdadero coágulo y se debe catalogar como prueba negativa

- **Hemolisis:** diferencias en la actividad hemolítica de ciertas especies puede ser demostrada con agar de sangre bovina (5% agar sangre) otra alternativa puede ser agares de sangre de humanos u ovejas. La mayoría de cepas de *S. aureus* demuestran una rápida hemolisis en las primeras 24-36 horas. La mayoría del resto de cepas de otras especies pueden no producir o llegar a producir una leve hemolisis.^{47, 48, 49}

Detección de resistencia a meticilina

Dada la alta heterogeneidad (variabilidad en la expresión de resistencia) en las cepas que llevan el genotipo *mecA*, la detección de la resistencia en el laboratorio sigue siendo problemática. Las técnicas a utilizar deben detectar una anomalía en una población de 100,000 ó 1,000,000 de individuos, por lo que deben de manejarse con precaución los factores físicos y químicos que influyen: osmolaridad del medio, luz visible (las cepas pigmentadas incubadas en la oscuridad aumentan la expresión 1,7 veces y las cepas apigmentadas son 6,000 veces más resistentes a la meticilina) pH del medio (no existiendo resistencia a un pH de 5,2 pero si a 7,4), agentes quelantes, temperatura de incubación, presencia de antibióticos betalactámicos, etc.²⁶

Hartzman y Tomas han sugerido la presencia de un factor adicional, producto de un gen regulador, que actuaría regulando la expresión fenotípica de la resistencia, al que inicialmente denominaron factor X. En aquellas cepas en que la expresión de la resistencia es condicionada por temperatura alta, el elemento sensible a esta no sería en realidad la PBP2a sino el factor X cuya acción sería controlar transducción y transcripción e interviniendo en la regulación de la

actividad autolítica, o en la síntesis de la pared celular de cepas de MRSA.²⁶ Las condiciones ideales que permiten la detección en el laboratorio de cepas resistentes a oxacilina son: pH neutro, medios hipertónicos, temperatura de incubación menor o igual a 35°C, incubaciones por al menos 24 horas e inóculos densos. Sin embargo P. Castillo, que comparó distintos métodos de detección de MRSA in vitro, concluye que la variante más importante es el suplemento de NaCl 4% al medio de cultivo. Pese a los numerosos trabajos realizados, no existe en la actualidad uniformidad de criterios sobre que modificación es la determinante principal. El factor de concentración salina pareciera ser decisivo para detectar las cepas hetero-resistentes, no ejerciendo gran influencia la temperatura de incubación ni el tamaño del inóculo, a pesar que según Hackbart la temperatura permite diferenciar dos tipos de cepas: homogéneas y heterogéneas. Las primeras tienen una expresión de resistencia uniforme en el 100% de la población independientemente de la temperatura de incubación que puede ser de 37°C ó 42°C. Son cepas infrecuentes con CIM elevada. En cambio las heterogéneas son dependientes de la temperatura con mejor expresión a 30°C que 37°C y nula a 42°C.²⁶

Existe aún una mayor eficiencia al adicionar al agar Mueller Hinton con NaCl 4% la oxacilina 6mcg/ml en condiciones estandarizadas. La sensibilidad de este método se aproxima al 100% para la detección de resistencia a meticilina. Otro método utilizado para la detección de MRSA es la difusión en disco para la cual investigadores como Drew et., recomiendan una temperatura de incubación menor a 35°C y discos de oxacilina de 1 mcg o de meticilina de 5 mcg. Es el método más confiable para la detección, teniendo baja especificidad. El NaCl adicionado al agar o la incubación mayor a 48 horas

mejoran la sensibilidad en desventaja de la especificidad. Los resultados obtenidos son comparables con el método de micro-dilución en caldo utilizado por Barry y Badal para demostrar la hetero-resistencia en este tipo de cepas. El test de disolución bajo condiciones apropiadas detecta más del 95% de las cepas resistentes.²⁶

El NCCLS (Clinical Laboratory Standards Institute) recomienda emplear caldo Mueller Hinton suplementado con NaCl al 2% y un inóculo de 5×10^5 UFC/ml con 24 horas de incubación. Solo en *Staphylococcus coagulasa* negativo es necesario prolongar a 48 horas para maximizar la sensibilidad del test ²⁶. Existen técnicas fenotípicas como fago-tipificación, tipificación por electroforesis de proteínas, inmunoblot, y serotipificación capsular. Entre otras se encuentran las técnicas genéticas, que se basan en la tipificación del ADN plasmidial, análisis del ADN cromosomal por enzimas de restricción, electroforesis de campo pulsado, southern blot y RCP enfocada a la detección del antígeno *mecA*, considerado como el gold standard para detectar resistencia a meticilina.²⁶

Estudios epidemiológicos en los cuales se desea simplificar el aislamiento de la bacteria se usan medios selectivos y diferenciales, que permiten identificar con facilidad las colonias sospechosas resistentes a la oxacilina y fermentadoras del manitol, como los medios de ORSAB, chromagar, oxoid. etc.²⁶

Medio con base de agar para detección de resistencia a oxacilina (ORSAB)

Este medio usa anilina azul para demostrar la fermentación del manitol en *Staphylococcus*. El suplemento de dos antibióticos (oxacilina 2.0 mg/L polimixina B 50.000 UI/L) y la presencia de 5.5% NaCl tienen el potencial de inhibir el crecimiento de microorganismos que no sean *Staphylococcus* y seleccionar el crecimiento de los que sean resistentes a meticilina.³⁵

Un estudio realizado en Toronto Canadá publicado en el año 2001, por A. Simor , realizan la comparación de dos medios de cultivo para la detección de MRSA en 455 muestras, comparaban ORSAB versus un medio de agar manitol salado suplementado 2.0 mcg/ml de oxacilina (MSA). Los resultados demostraron que después de 48 horas de cultivo la detección de MRSA fue de un 98% versus 96% en ORSAB y MSA respectivamente. Concluyeron que ORSAB debería ser considerado un medio útil para la detección y aislamiento de MRSA en muestras clínicas.³⁵

En otro estudio realizado en Habana, Cuba, por A. Zayas-Tamayo, realizaron detección mediante un sistema DIRAMIC y comparación con otros métodos, incluyendo ORSAB, para la detección de MRSA, la sensibilidad de los medios de difusión de disco utilizando oxacilina, ORSAB y el ensayo de aglutinación de látex fue de un 100%.³²

Crecimiento en medio agar cromogénico selectivo (ORSAB)

Las colonias aisladas se tiñen de azul intenso, debido al componente azul anilina y dado que el medio contiene oxacilina en concentración 2mg/L + polimixina B 50,000UI/L y una concentración de NaCl 5.5% solo crecen *S. aureus* resistentes a meticilina. Las penicilinas son inactivadas por las beta lactamasas (también conocidas como penicilinasas), unas proteasas que hidrolizan el anillo beta lactámico. Menos del 5% de los aislamientos permanecen sensibles a penicilinas. La resistencia a la meticilina confiere resistencia a todas las penicilinas y cefalosporinas. La oxacilina es un antibiótico betalactámico, de espectro reducido del grupo de las penicilinas, por lo que se indica en el tratamiento de infecciones causadas por bacterias Gram positivas, en particular las especies de *Staphylococcus* que suelen ser resistentes a otras penicilinas.¹²

Impacto económico, estancia hospitalaria y mortalidad por MRSA

Estudios han descrito que *S. aureus* es la causa más común de infecciones nosocomiales notificadas en el sistema de Nacional de Vigilancia de Infecciones Nosocomiales de Los Estados Unidos de América (NNIS).^{20, 14} Dada la alta incidencia de infecciones causadas por MRSA, es importante para los médicos y administradores de hospitales cuantificar el impacto en la salud y el impacto económico de estas infecciones nosocomiales.¹⁴

Un estudio publicado en 2005 por la Universidad de Chicago, reportó que la duración media de la estancia intrahospitalaria después del desarrollo de

bacteremia por *S. aureus* en los pacientes fue 7,5 días. Los pacientes con bacteremia por MRSA tuvieron una estancia más prolongada que los pacientes con bacteremia por MSSA, 9 días frente a 7 días respectivamente. Otros predictores asociados a una mayor estancia fueron la enfermedad pulmonar crónica, la diabetes, mayor número de comorbilidades, presencia de material protésico, adquisición nosocomial de la bacteremia e ingreso previo en la UCI por diagnóstico de bacteremia por *S. aureus*.¹⁴

En Canadá se ha identificado a MRSA con poca frecuencia, aunque se han reportado brotes en varios centros de salud, el organismo no había sido categorizado como endémico en ningún Hospital de este país. Sin embargo, en los últimos 5 años, la vigilancia nacional llevada a cabo por el Programa de Vigilancia de Infecciones Nosocomiales de Canadá (CNISP) ha documentado un aumento significativo en el número de pacientes colonizados o infectados con MRSA. En 1995, las tasas de infección por MRSA reportadas por el CNISP en hospitales centinelas fueron una media del 0,9% de todos los aislados de *S. aureus* y una media de 0,30 casos por cada 1.000 admisiones. Para el año de 1999, la tasa se había elevado a 6,0% y 4,12 casos por 1.000 admisiones, respectivamente.³¹

La incidencia de infecciones por MRSA en pacientes hospitalizados está asociada a la elevación de costos hospitalarios debido a que la estancia es más prolongada, el tratamiento es de mayor costo y se generan gastos adicionales relacionados a las medidas de prevención utilizadas. Estudios realizados en EE.UU. han estimado costos atribuidos a estancias hospitalarias por pacientes con MRSA en un rango de \$7,781 a \$34,000 por caso de infección.³¹

Kim y cols., realizaron su estudio en un periodo de 2 años, en Sunnybrook and Women's College Health Sciences Centre, un Hospital del tercer nivel de atención en Toronto, Ontario, Canadá, el cual reportó que los pacientes infectados por MRSA tuvieron una media de 39 (rango 6-112) días de estancia hospitalaria con un promedio de 28 (rango 1-56) días de aislamiento. El total de costos asociados con infección de MRSA durante los 2 años de estudio fue de \$287,200 para una media de \$14,360 por cada caso de infección, en el cual 95% representó gastos de hospitalización (enfermería, farmacia, lavandería, etc) 4% tratamiento antimicrobiano y 1% gastos de laboratorio. El total de días de pacientes colonizados por MRSA pero sin infección fue de 44 (rango 1-523) días; y una media de 21 (rango 1-220) días se mantuvieron en aislamiento. El total de costos de pacientes colonizados fue de \$128,095 con una media de \$1,363 por admisión. El total de costos durante los 2 años de estudio fue de \$525,108. Por lo tanto asumiendo que de un 10-20% de pacientes colonizados por MRSA desarrollarán infección causada por este patógeno, se estimó una carga económica de MRSA en Canadá que varía de \$41.7 a \$58.7 millones de dólares canadienses. Basado en un rango de mortalidad del 15-30% se puede anticipar que de 195 a 783 casos de infección por MRSA resultan en un fatal déficit económico anual para Canadá.³¹

METODOLOGÍA

Tipo de Estudio: Cuasi experimental

Población

Diana: Pacientes del Servicio de Medicina Interna y Cirugía General ingresados en hospitalización de cada servicio y en Observación de la unidad de emergencia.

Accesible: Pacientes del Servicio de Medicina Interna y Cirugía General ingresados en hospitalización de cada servicio y en Observación de la unidad de emergencia los días lunes con menos de 24h desde su ingreso, en el período comprendido desde 27 de Octubre y 24 de Noviembre 2014.

Muestra

Marco muestral: En base a listados de pacientes ingresados en los servicios de Medicina Interna, Cirugía General y Observación Emergencia.

Unidad de análisis:

- Pacientes del Servicio de Medicina Interna y Cirugía general ingresados en hospitalización de cada servicio y en Observación de la unidad de emergencia.
- Hoja de Cuestionario
- Expediente clínico, para conocer diagnóstico de ingreso.

Selección de la muestra: Muestreo probabilístico aleatorio simple. Utilizando la formula equiprobabilística se seleccionó una muestra de un tamaño n de una población N cada elemento tiene una probabilidad de inclusión igual

conocida como n/N , donde nuestra n serán 87 pacientes, que representan el 95% del intervalo de confianza, y N serán los 112 que representan nuestra población aproximada de pacientes ingresados, correspondientes a un mes (dato fue proporcionado por el departamento de estadística del HNSR). Al aplicar la fórmula $(n/N) 87/112$ nos dará un resultado de una constante de 0.77 que representara el 77% de las muestras que serán tomadas cada lunes. De los pacientes ingresados correspondientes se colocaran los números de expediente de cada uno en papeles individuales y se introducirán en una tómbola, posteriormente se tomara el 77% al azar del total de ingresos de ese día, hasta completar el número de la muestra n . Con este método todos los pacientes tendrán la misma probabilidad de ser elegidos

Tamaño de la muestra: Para calcular el tamaño de la muestra se utilizó el programa estadístico Open Epi versión3, tomando en cuenta el número de pacientes que ingresaron en las tres áreas de trabajo, totalizando 112 pacientes tomados durante el mes de septiembre, cuya frecuencia hipotética en la población es de 50% (según un estudio realizado en el país en el año 2007⁷), cuyo límite de confianza es de 5%, con un efecto de diseño igual a 1.0. Para obtener un IC 95%, el tamaño de la muestra será 87 pacientes.

Tabla 5.

Tamaño de la muestra para la frecuencia en una población

Tamaño de la población (para el factor de corrección de la población finita o fcp) (N) :	112
frecuencia % hipotética del factor del resultado en la población (p) :	50%+/-5
Límites de confianza como % de 100(absoluto +/-%)(d):	5%
Efecto de diseño (para encuestas en grupo- <i>EDFF</i>):	1

Tamaño muestral (n) para Varios Niveles de Confianza

Intervalo Confianza (%)	Tamaño de la muestra
95%	87
80%	67
90%	80
97%	91
99%	96
99.9%	102
99.99%	105

Fuente: tomado del programa Open Epi versión 3.

Criterios de inclusión:

- Tener menos de 24 horas de ingreso hospitalario.
- Estar ingresado en el servicio de Medicina Interna en hospitalización u Observación del HNSR
- Estar ingresado en el servicio de Cirugía General en hospitalización u Observación del HNSR.
- Aceptar y firmar el consentimiento informado

Criterios de Exclusión:

- Paciente ingresado por más de 24 horas

- Pacientes que no estén ingresados en los servicios de Medicina Interna y Cirugía General del HNSR.
- Pacientes que se nieguen a colaborar con el estudio y que no firmen el consentimiento informado.

Tabla 6.
Operacionalización de variables

Variable	Tipo de Variable	Definición Operacional	Indicador
<i>Paciente colonizado con S. aureus</i>	Cualitativa	Paciente al que se le toman muestras de fosas nasales, axilas e ingles que después de haber realizado pruebas correspondientes, resulta positivo para <i>S. aureus</i> (bacteria coco gram positiva, catalasa y coagulasa positiva)	Presencia o Ausencia
Paciente colonizado con MRSA	Cualitativa	Paciente colonizado con MRSA. (bacteria coco gram positiva, catalasa y coagulasa (+) con	Presente o Ausente

		resistencia a oxacilina)	
Sexo	Cualitativa	Características biológicas que definen al espectro humano, como masculino o femenino. Se asociara género como factor de riesgo para ser colonizado por MRSA.	Femenino / masculino
Edad	Cualitativa	Tiempo transcurrido desde el nacimiento de un individuo hasta el momento de referencia.	Nº en años.
Nacionalidad	Cualitativa	Condición particular de los habitantes una nación.	País de procedencia
Antibioticoterapia previa (menos de 6 meses)	Cualitativa	Consumo previo de algún tipo de antibiótico	Si o No
Comorbilidad	Cualitativa	Trastorno que acompaña a una enfermedad primaria.	Posee o no alguna patología concomitante.
Portador de VIH	Cualitativa	Paciente portador del virus	Portador VIH /

		de inmunodeficiencia humana.	No portador VIH
Privado de libertad	Cualitativa	Persona que está o ha estado recluida en una cárcel, cumpliendo una condena judicial que le priva de libertad.	Si o No
Antecedentes de infecciones respiratorias	Cualitativa	Infecciones que afectan órganos del tracto respiratorio	Si o No
Reingreso Hospitalario	Cualitativo	Persona que ha necesitado hospitalización en más de una ocasión.	Si o No
Ulceras en piel	Cualitativa	Lesión que implica pérdida de las capas de la piel y/ o mucosas cuya profundidad puede oscilar desde una erosión superficial hasta afectación de la hipodermis.	Si o no
Susceptibilidad a Oxacilina	Cuantitativa y Cualitativa	Interpretación de los diámetros de las zonas de inhibición.	Sensible,

		<p>Para <i>S. aureus</i>, se considera sensible las cepas que muestran un diámetro de inhibición mayor o igual a 13 mm.</p> <p>Se considera resistentes las que muestran un diámetro de inhibición menor a 10mm.</p> <p>Sensibilidad intermedia entre 11-12 mm de diámetro.</p>	<p>Resistente</p> <p>Intermedio</p>
--	--	---	-------------------------------------

Identificación de los sujetos a ser incluidos en el estudio.

El equipo investigador, se desplazó a las instalaciones de los servicios de Cirugía General, Medicina Interna y Observación del HNSR, a partir del lunes 27 de octubre y todos los lunes de cada semana correspondientes al mes de noviembre. Se revisaron los expedientes de los pacientes ingresados para determinar el tiempo de ingreso y a ellos se les informó sobre el proyecto y se les pidió el consentimiento de su participación.

Consentimiento informado

El instrumento de estudio fue aprobado por el comité de ética del HNR para su utilización en la investigación.

A cada paciente se le explicó en qué consistía el estudio y si deseaban participar en él. Los pacientes que aceptaron participar firmaron el documento de consentimiento informado y fueron incluidos en el estudio (anexo 1).

Instrumento y Técnica de recolección de datos

Se utilizó un formulario diseñado a propósito, para obtener los datos de identificación y sobre los factores de riesgo de los pacientes que se estudiaron (Anexo 2). Esos formularios fueron identificados con un número correlativo y los pacientes fueron entrevistados, completando los datos del cuestionario.

Colección de las Muestras:

Se rotularon los tubos que contenían el medio MH+NaCl 7% (medio de enriquecimiento para el género *Staphylococcus*) con los números correlativos correspondientes a los pacientes que reunían los criterios de inclusión y que habían sido entrevistados.

Posteriormente uno de los miembros del equipo de investigación se equipó para la toma de las muestras, utilizando guantes descartables por cada paciente, mascarilla y gorro. Una vez finalizada la toma de muestra de cada

paciente se realizó lavado de manos con agua y jabón y con alcohol gel, antes de continuar con el siguiente paciente.

Se tomaron muestras de fosas nasales, axilas e ingles con la metodología que se detalla a continuación:

- **Hisopado Nasal:** se insertó un hisopo estéril seco de poliéster en cada una de las fosas nasales, paralelamente al paladar, frotándolo contra la mucosa nasal y retirándolo suavemente realizando un movimiento rotatorio. Posteriormente se introdujo en un tubo identificado previamente y se cerró con el tapón rosca.
- **Muestra de Axila:** con otro hisopo estéril se frotó suavemente la piel en ambas axilas, con movimientos de arriba hacia abajo, y se introdujo en el mismo tubo y se cerró con el tapón de rosca
- **Muestra de Ingle:** con un tercer hisopo estéril se procedió a frotar suavemente de arriba hacia abajo en ambas ingles. Posteriormente se agregó al tubo donde se encontraban las dos muestras tomadas con anterioridad y fue colocado en una hielera.

Transporte de las muestras:

Todos los tubos con las muestras colectadas fueron depositados en la hielera, y se transportaron al laboratorio de la Universidad Dr. José Matías Delgado al finalizar la colección de ese día, las cuales fueron colocadas en estufa bacteriológica a 35°C por 18 a 24 horas. Los formularios correspondientes a cada paciente fueron guardados en el sitio asignado en el laboratorio.

Subcultivo de las muestras:

Después del periodo de incubación, cada muestra fue subcultivada por el método de estrías, a partir del tubo con MH+NaCl 7% a una placa de agar Sangre de carnero al 5% (AS), e incubada en estufa bacteriológica a 35°C por 18-24 horas. 45 (49.4%) muestras fueron también subcultivadas a medio selectivo cromogénico ORSAB. Este medio contiene oxacilina en concentración de 2mg/L, polimixina 50,000UI/L y NaCl 5.5% para permitir el crecimiento solo de las cepas resistentes a meticilina; contiene también azul de anilina (indicador de ph) que reacciona con los ácidos producidos por la fermentación de manitol por las cepas MRSA.³² Todas las cepas debidamente identificadas fueron incubadas en estufa bacteriológica a 35°C por 18 a 24 horas.

Lectura de las placas inoculadas:

- Después del tiempo de la incubación se examinaron las placas, buscando en AS colonias con morfología similar a *S. aureus*: lisas, circulares, elevadas y brillantes que pueden ser blancas o doradas y pueden o no mostrar hemólisis,¹
². También se examinaron las placas de ORSAB buscando colonias circulares, puntiformes, azul intenso, sospechosas de ser MRSA.
- Las colonias sospechosas de ser *S. aureus* fueron estudiadas por examen directo coloreado con Gram, para ver la morfología de las bacterias. Aquellas con cocos gram positivos en racimos fueron subcultivadas en medio de TSA para su posterior estudio, que incluyó prueba de catalasa en lamina con H₂O₂ al 30% y prueba de coagulasa. Las que fueron positivas a ambas pruebas

fueron clasificada como *S. aureus* y se les realizo prueba de sensibilidad por difusión a la oxacilina en Agar Mueller Hinton.

- Todos los resultados obtenidos para cada muestra fueron anotados en el formulario respectivo.

Estudio de sensibilidad a oxacilina

Preparación del inóculo

- De las muestras que resultaron coagulasa positivas, con un asa debidamente esterilizada se procedió a tomar un pequeño inóculo, una muestra aproximadamente de 4 colonias, a partir del subcultivo en medio TSA.
- Se introdujo el inóculo en tubos estériles con solución salina previamente identificados, agitándose suavemente hasta obtener un cultivo homogéneo.
- Se compara con tubo 0.5 de escala de Mc Farland y se realizó una comparación visual con el estándar. Para ello, se colocaron los tubos contra un fondo blanco. Esta suspensión contenía aproximadamente $1 \text{ a } 2 \times 10^8$ UFC/ml del microorganismo.

Inoculación de placa

- Verificando la turbidez correcta se procedió a tomar un hisopo estéril e introducirlo en el tubo y de esta manera humedecerlo con la suspensión, eliminando el exceso en las paredes del tubo.

- Posteriormente el hisopo se utilizó para inocular la placa de Petri con medio de agar MH. por el método de estrías, se realizó la siembra en la placa, cubriéndola por completo en 4 ángulos diferentes, en sentido de las agujas del reloj, evitando el contacto con el borde de la placa.
- Al tener las placas ya inoculadas se esperó más o menos 10 minutos y luego se colocó con una pinza estéril un disco de oxacilina en el centro de cada placa dejándolos caer desde aproximadamente 3cm de altura, posteriormente haciendo una leve presión en el centro del disco para fijarlo al medio.
- Se incubaron las placas en estufa bacteriológica a 35°C por 24 horas para luego ser correctamente leídos sus diámetros de inhibición.

Lectura de la placa

- Posterior a 24 horas completas de incubación se examinó cada placa y se midió los diámetros de las zonas de inhibición. Si las placas fueron satisfactoriamente hisopadas y el inóculo fue el correcto, las zonas de inhibición serán uniformemente circulares y habrá desarrollo confluyente.
- Se utilizó luz transmitida para examinar un ligero crecimiento de cepas meticilino resistentes dentro de las zonas de inhibición. Cualquier desarrollo dentro de la zona de inhibición es indicativo de meticilino resistencia.

Tabla 7.

Diámetros de inhibición de *S. aureus*

Droga	Carga del disco	Diámetro de zona (mm)			CIM equivalente ($\mu\text{g/ml}$)	
		R	I	S	R	S
Oxacilina Frente a <i>S. aureus</i>	1 μg	≤ 10	11-12	≥ 13	≥ 4	≤ 2

Fuente: manual de procedimientos para la determinación de la sensibilidad a los antimicrobianos en bacterias aisladas de humanos. Departamento de bacteriología, servicio de antimicrobianos. Buenos Aires, Argentina.

Tabla 8.

Cronograma de procesamiento de las muestras

DÍA 1	DÍA 2	DÍA 3	DÍA 4	DÍA 5
<p>-Selección de pacientes, llenado de formulario y consentimiento informado.</p> <p>-Toma de muestras.</p> <p>-Identificación adecuada de las muestras.</p> <p>-Transporte de muestras al laboratorio de microbiología de la UJMD.</p> <p>-Incubación de muestras en estufa a 35°C por 24 h.</p>	<p>-Sub-cultivo de muestras mediante siembra por estrías en medio Agar sangre y medio selectivo ORSAB.</p> <p>-Incubación en estufa por 24 h.</p>	<p>- Observación de crecimiento de placas incubadas.</p> <p>-Se realizaron subcultivos en tubos de TSA.</p> <p>-Coloración de GRAM</p> <p>-Prueba de Catalasa</p> <p>-Prueba de Coagulasa</p> <p>-Incubación por 18-24 h.</p>	<p>-Lectura de prueba coagulasa.</p> <p>-Prueba de sensibilidad a oxacilina</p> <p>-Incubación en estufa por 24 h.</p>	<p>-Medición de halos de inhibición</p> <p>-Reporte de resultados</p>

Procesamiento y análisis de datos:

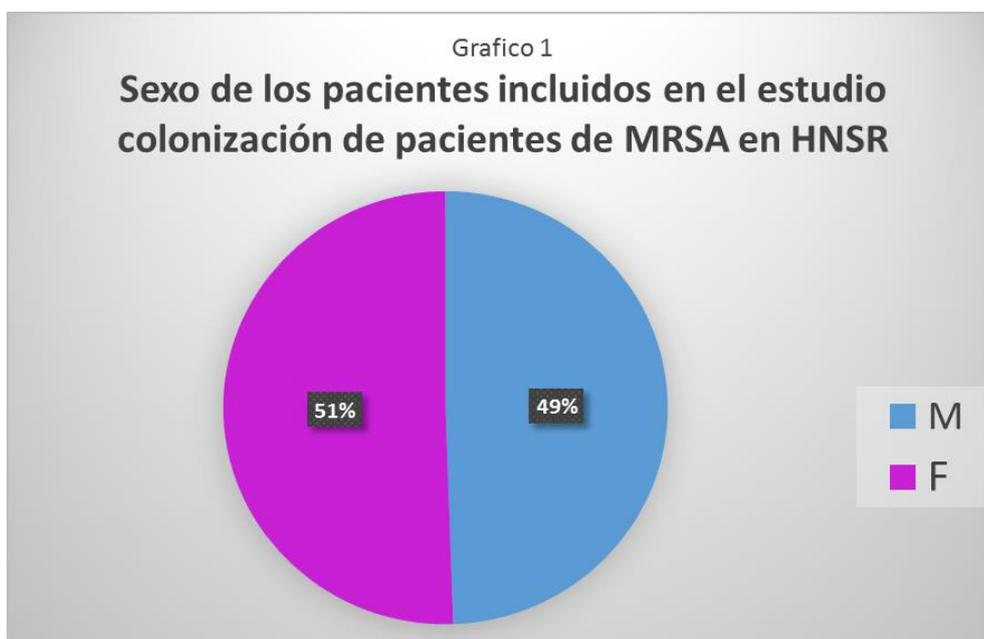
Para la recopilación de los datos se utilizó una hoja de cálculo del programa Microsoft Excel, versión 2013. El análisis de los datos se realizó por medio de estadística descriptiva, usando tablas y gráficos para representar los resultados obtenidos.

RESULTADOS

Se estudió un total de 91 pacientes ingresados en los servicios de hospitalización y observación de Medicina Interna y Cirugía General del Hospital San Rafael con 24 horas o menos de estar ingresados en dichos servicios, a quienes se les recolectó información sobre su exposición a factores de riesgo y diagnóstico de ingreso y posteriormente se les tomo muestras de fosas nasales, axilas e ingles para estudio bacteriológicos.

CARACTERISTICAS DE LA POBLACION ESTUDIADA

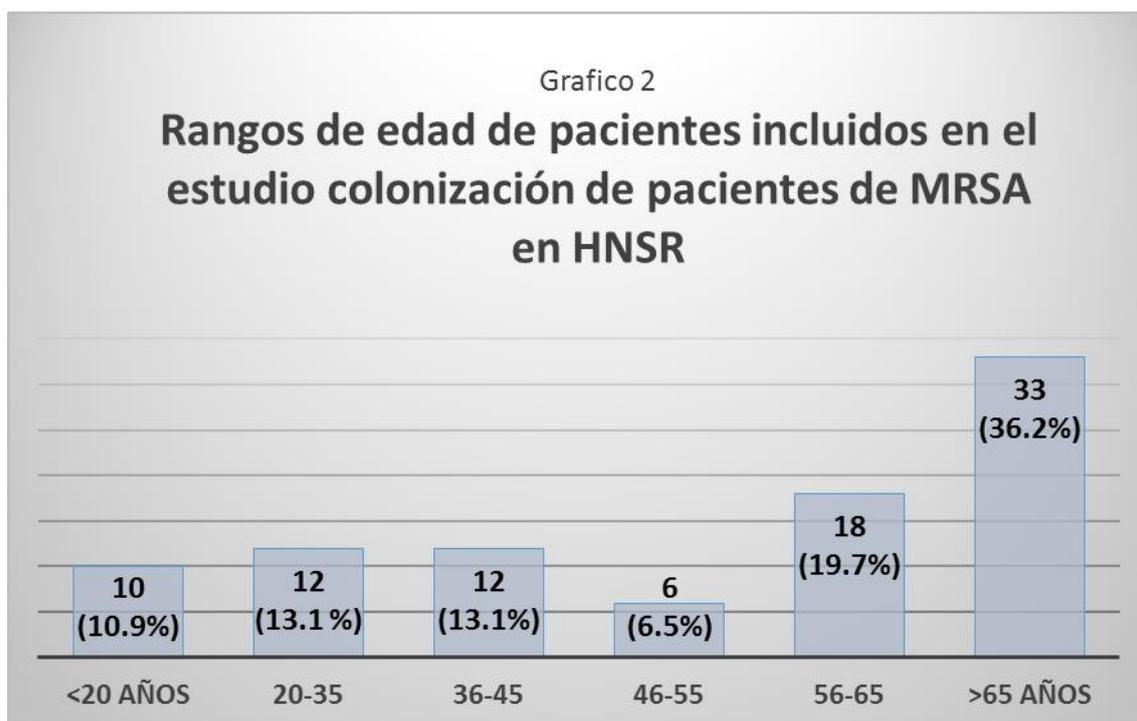
De los 91 pacientes estudiados 45 (49 %) fueron del sexo masculino y 46 (51%) del sexo femenino.



Fuente: tomado de datos recopilados con cuestionario: Índice de portadores de MRSA en pacientes del HNSR en el año 2014.

* Datos referentes a los 91 pacientes estudiados

Los rangos de edad variaron entre 12 y 90 años de edad, predominando el grupo de adultos mayores de 65 años con 33 (36.2%), seguido del rango de 56-65 con 18 (19.7%), menores de 20 años con 10 (10.9%), de 20-35 con 12 (13.1%), de 36-46 con 12 (13.1%) de 46-55 con 6 (6.55%).

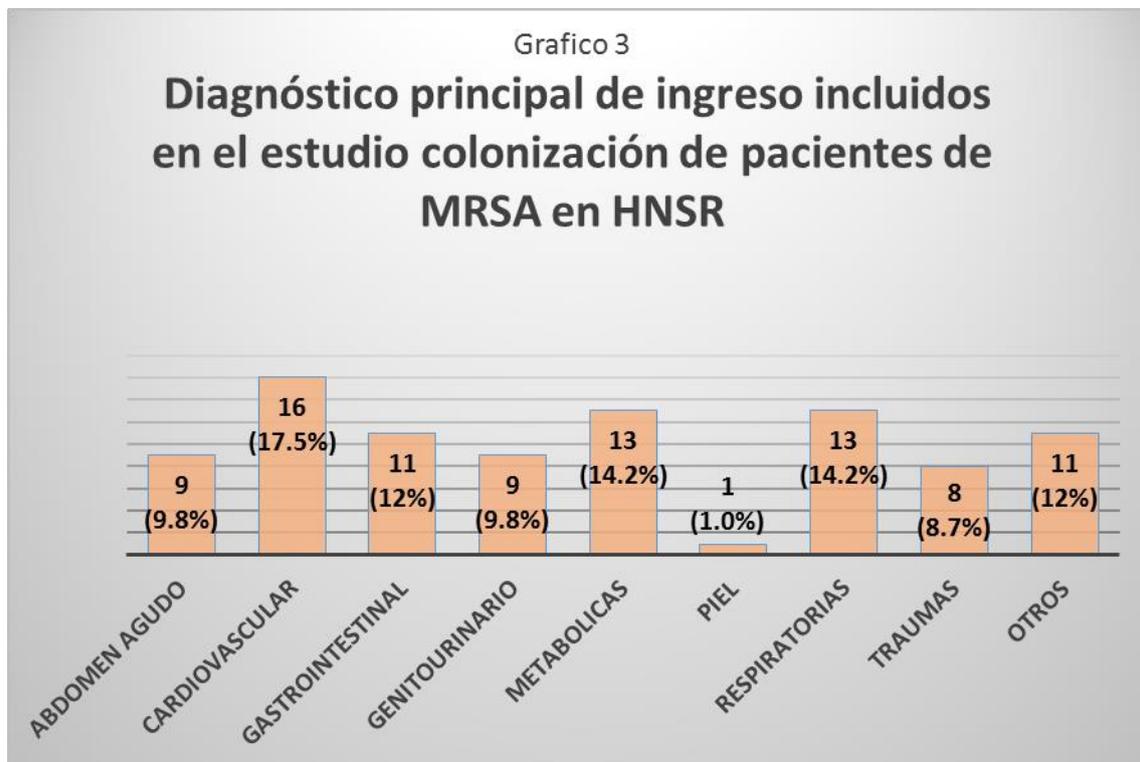


Fuente: tomado de datos recopilados con cuestionario: Índice de portadores de MRSA en pacientes del HNSR en el año 2014.

* Datos referentes a los 91 pacientes estudiados.

Los diagnósticos de ingreso fueron variados y se agruparon por patologías: metabólicas 13 (14.2%): diabetes mellitus, pie diabético; cardiovasculares 16 (17.5%): crisis hipertensivas, fibrilación auricular de respuesta ventricular alta (FARVA); gastrointestinales 11(12%): enfermedad ácido péptica, hepatopatías alcohólica y no alcohólica, sangrado de tubo digestivo superior; abdomen agudo 9 (9.8%) por colecistitis, apendicitis aguda o víscera hueca perforada; traumas 8(8.7%) (trauma craneoencefálico, trauma de tórax, etc.);

genitourinario 9 (9.8%) fistula vesical, insuficiencia renal, infección de vías urinarias, cólico nefrítico, piel 1 (1%): celulitis, respiratorias 13 (14.2%) : EPOC exacerbada, crisis asmática severa, neumonía, tuberculosis pulmonar, insuficiencia respiratoria aguda, otros 11 (12%): hemangioma, síndrome confusional agudo, sospecha de dengue, epilepsia, desequilibrio hidroelectrolítico, hernia inguinal, celulitis, masa tiroidea, síndrome convulsivo.



Fuente: tomado de datos recopilados con cuestionario: Índice de portadores de MRSA en pacientes del HNSR en el año 2014.

* Datos referentes a los 91 pacientes estudiados.

En cuanto a los factores de riesgo de los pacientes en estudio el porcentaje más alto fueron las comorbilidades 38 (41.7%) antecedentes de infección previa 31 (34%), antecedente de antibióticos ≤ 6 meses previos 30 (32.9%), enfermedad por ulcera en piel 6 (6.5%), reingresos ≤ 6 meses 4 (4.3%), antecedente de prisión en ultimo año 3 (3.2%), enfermedades respiratorias ≤ 3 meses 3 (3.2%)

Referente a la localización de la ulcera en piel que presentaron como antecedente 6 pacientes, el sitio anatómico más común fue el piel 4 (66.6%) y en pierna 2 (33.3%)

Tabla 9

Factores de riesgo detectados en el estudio colonización de pacientes de MRSA en HNSR

Factor de riesgo	Nº pacientes	%
Antecedente de infección	31	34.0
Antecedente de ATB ≤ 6 meses	30	32.9
Comorbilidad	38	41.7
Antecedente de enfermedad por ulcera en piel	6	6.5
Reingresos ≤ 6 meses	4	4.3
Prisión en el último año	3	3.2
Enfermedades respiratoria ≤ 3 meses	3	3.2

Fuente: tomado de datos recopilados con cuestionario: Índice de portadores de MRSA en pacientes del HNSR en el año 2014.

* Datos referentes a los 91 pacientes estudiados

De los 31 pacientes que tenían antecedentes de infección se clasifico según su localización, siendo la de mayor porcentaje las localizadas en el tracto urinario 16 (17.5%): infecciones de vías urinarias, faringe 3 (9.6%): faringoamigdalitis aguda, pulmonar 3 (9.6%): neumonía, bronquitis aguda, tuberculosis pulmonar, piel 2 (6.4%) acné, celulitis, gastrointestinales 1 (3.2) gastroenteritis aguda.

Tabla 10

Localización de infección de pacientes con antecedente de infección detectados en el estudio colonización de pacientes de MRSA en HNSR

Localización de infección	Nº de pacientes	%
Vías urinarias	16	17.5
Faringe	3	9.6
Pulmonar	3	9.6
Piel	2	6.4
Gastrointestinales	1	3.2

Fuente: tomado de datos recopilados con cuestionario: Índice de portadores de MRSA en pacientes del HNSR en el año 2014.

* Datos referentes a los 31 pacientes que presentaron el antecedente de infección.

Referente a las comorbilidades presentadas por los 38 pacientes que tenían este antecedente, las cardiovasculares predominaron con 21 (55.2%): hipertensión arterial, insuficiencia cardiaca congestiva, soplo cardiaco, cardiopatía; metabólicas 10 (26.3%): diabetes mellitus tipo 2 e insuficiencia de glándulas suprarrenales; Gastrointestinales 4 (10.5%): sangrado de tubo digestivo superior y cirrosis hepática; otros 7 (18.4%) síndrome anémico, enfermedad de Parkinson; etilista crónico 4 (10.5%).

Tabla 11

**Comorbilidades detectadas en pacientes incluidos en el estudio
colonización de pacientes de MRSA en HNSR**

Comorbilidad	Nº de pacientes	%
Cardiovasculares	21	55.2
Metabólicas	10	26.3
Gastrointestinales	4	10.5
Otros	7	18.4
Etilista Crónico	4	10.5

Fuente: tomado de datos recopilados con cuestionario: Índice de portadores de MRSA en pacientes del HNSR en el año 2014.

* Datos referentes a los 38 pacientes que presentaron el antecedente de comorbilidad.

De los 91 pacientes en estudio, 30 (32.9%) tenían historia de antibioticoterapia previa, 3 pacientes habían tomado varios antibióticos y 7 no recordaban el nombre del antibiótico que habían tomado. En detalle: penicilina (1), amoxicilina (8), oxacilina (1), ciprofloxacina (6), levofloxacina (1), TMP/SMX (3), amikacina (3) gentamicina (1), ceftriaxona (3), nitrofurantoina (1) y antifímicos (1).

Tabla 12

Tipo ATB utilizado 6 meses previos detectadas en el estudio colonización de pacientes de MRSA en HNSR

Grupo de antibiótico	Nº de pacientes
Betalactámicos	10
Fluoroquinolonas	7
Aminoglucosidos	4
Cefalosporinas	3
TMP-SMX	3
Nitrofurantoina	1
Antifímicos	1
No recuerda nombre	7

Fuente: tomado de datos recopilados con cuestionario: Índice de portadores de MRSA en pacientes del HNSR en el año 2014.

* Tres de los 30 pacientes con antecedente de antibioticoterapia 6 meses previa, habían tomado antibióticos combinados.

RESULTADOS DEL ESTUDIO BACTERIOLOGICO

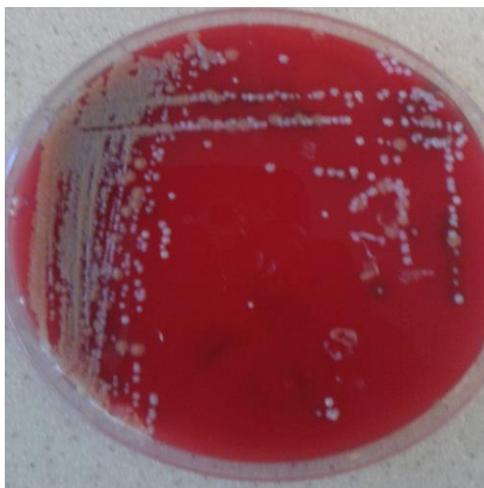


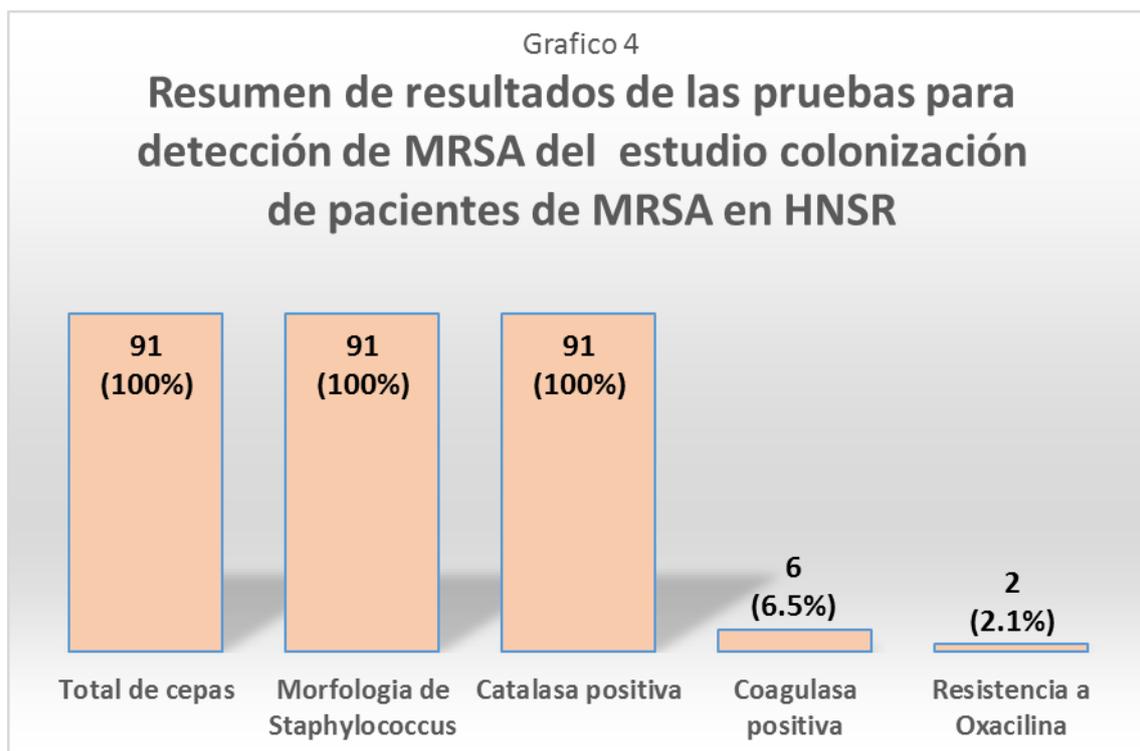
Figura 1. Colonias doradas y blancas en placa con medio de agar sangre.

Todas las muestras fueron inicialmente inoculadas en caldo de Mueller Hinton más NaCl 7%, con el propósito de aumentar los aislamientos de bacterias de ese género. Posteriormente fueron inoculadas en Agar sangre e incubadas a 35°C. De todos los pacientes se aislaron colonias con morfología compatible a la de los *Staphylococcus*, colonias pequeñas, circulares, en su mayoría blancas, lisas, brillantes, de bordes definidos, 2 de ellas de color dorado y el resto de color blanco (figura 1), así mismo solamente 2 colonias presentaron hemolisis característica para *S. aureus*.

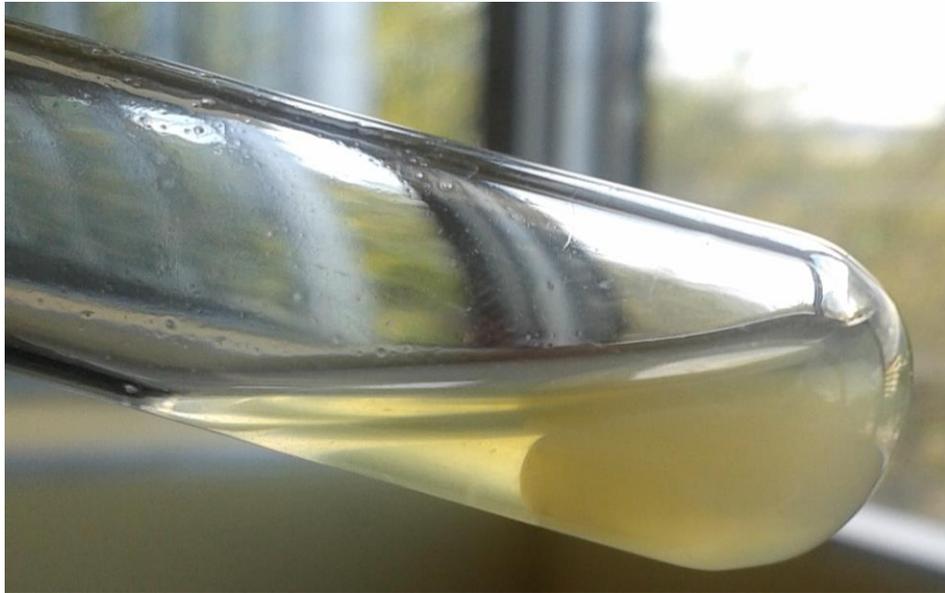


Figuras 2 y 3. Muestras N° 47 y 50 respectivamente. Se observan en ambas placas la hemolisis producida por *S. aureus*. Ambas muestras pertenecían a pacientes portadores de MRSA.

Al estudio microscópico con coloración de gram, todas las bacterias de esas colonias mostraron morfología de cocos gram positivos en racimos, compatible con la de las bacterias del género *Staphylococcus*, por lo que se les practicó prueba de catalasa en lámina (figura 2), con peróxido de hidrógeno, habiendo dado todas resultado positivo. La prueba de coagulasa (figura 3) en tubo con plasma humano se hizo a las 91 colonias estudiadas de las cuales solo 6 (6.59%) fueron coagulasa positivas, habiendo sido identificados por consiguiente como *S. aureus*. A estas 6 muestras se les realizó la prueba de resistencia a oxacilina por el método de difusión, la cual es sabido que se correlaciona con la sensibilidad de la bacteria a la metilicina, habiendo resultado resistentes solo 2 (2.19%) que fueron clasificadas como MRSA.

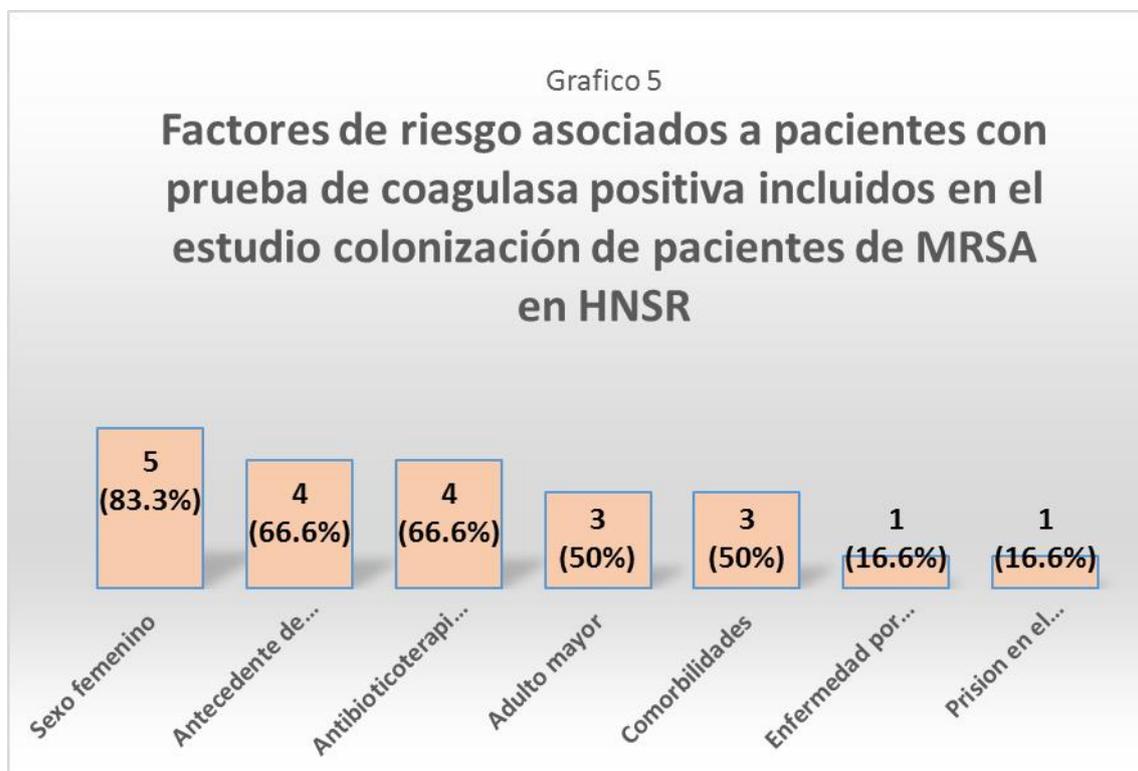


Fuente: datos tomados de los 91 pacientes incluidos en el estudio



Figuras 2 y 3. Arriba: prueba de catalasa positiva. Se observación la formación de burbujas debido a la descomposición del peróxido de hidrógeno por parte de la catalasa. Abajo: Prueba de coagulasa positiva. Se observa la formación del coagulo de fibrina producida por *S. aureus*.

Las 6 cepas identificadas como *S. aureus* por ser coagulasa positivas, tenían los factores de riesgo que se muestran en el gráfico 5. Con un porcentaje de 83.3% se encontraba a la cabeza el sexo femenino, seguido de antecedente de infección y antibioticoterapia previa (66.6%), adulto mayor y comorbilidades (50%) y por último los antecedentes de enfermedad por ulcera en piel y prisión en el último año ambas con un 16.6%.



Fuente: tomado de datos recopilados con cuestionario: Índice de portadores de MRSA en pacientes del HNSR en el año 2014.

* Datos referentes a los 6 pacientes que presentaron prueba de coagulasa positiva.

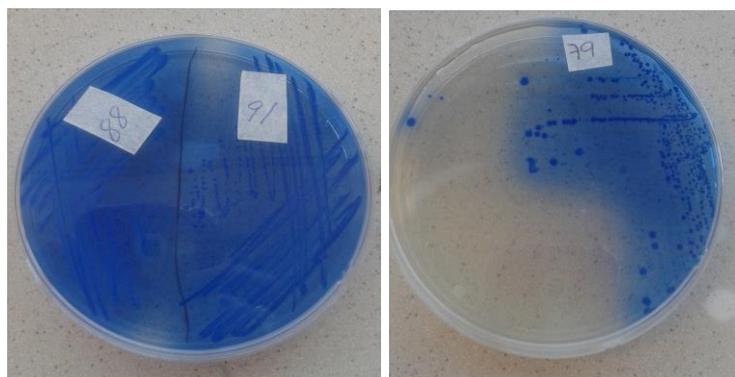
Tabla 13
**Características de pacientes detectados como portadores de MRSA por
 método de difusión de disco**

Nº	Sexo	Edad	Diagnostico principal	Antecedente de infección	Antibiotico-terapia	Comorbi- lidades	Contacto hogar persona hospitalizada
47	F	40	Crisis asmática Severa	IVU repetición	Gentamicina	Asma bronquial	No
50	F	89	Pielonefritis	IVU repetición	Ciprofloxacina Amikacina Nitrofurantoina	Ninguna	Si

Nº	Morfología colonias	Coloración Gram	Catalasa	Coagulasa	P. Sensibilidad Oxacilina	ORSAB
47	Cocos	Gram +	Positiva	Positiva	Resistente	Positivo
50	Cocos	Gram +	Positiva	Positiva	Resistente	Positivo

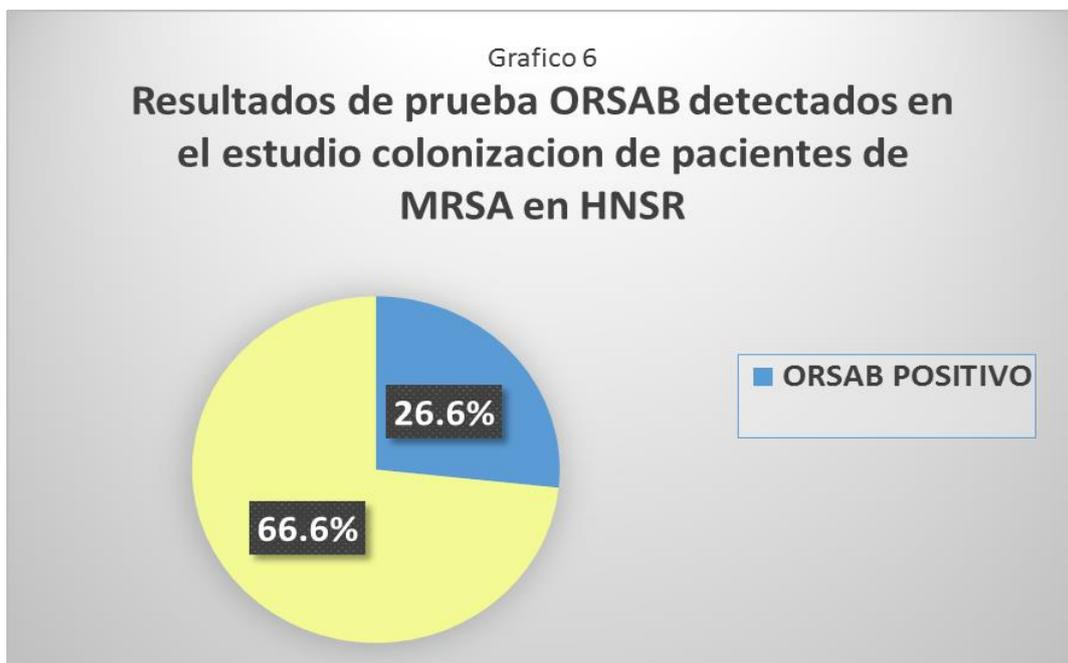
Fuente: tomado de datos recopilados con cuestionario: Índice de portadores de MRSA en pacientes del HNSR en el año 2014, y tabulador de resultados.

Resultados del subcultivo en Medio Selectivo ORSAB



Figuras 4 y 5. Muestras subcultivadas en placas con medio ORSAB. Se observan coloreadas de azul intenso indicando su positividad para MRSA.

De los 91 pacientes a 45 de ellos, además de los procedimientos mencionados anteriormente, se les realizó subcultivo en medio selectivo y diferencial ORSAB, utilizando el mismo esquema de estudio ya descrito. 12 (26.6 %) de los pacientes mostraron colonias lisas, pequeñas, circulares de color azul intenso, tales como las descritas para MRSA en ese medio, que por su alta concentración de NaCl inhibe el crecimiento de bacterias de otros géneros; el azul de anilina agregado al medio es un indicador que cambia a color azul al ocurrir la fermentación del manitol por los *Staphylococcus* (figuras 4 y 5). Este medio permite el crecimiento solo de cepas meticilino resistente.



Fuente: tomado de datos recopilados con cuestionario: Índice de portadores de MRSA en pacientes del HNSR en el año 2014.

* Datos referentes a los 45 pacientes que se les realizó prueba de ORSAB.

Tabla 14

Características de los pacientes en quienes se detectó MRSA con medio selectivo ORSAB

N	Numero de Muestra	Edad (años)	Sexo	Diagnóstico de Ingreso	Ant. infección/ Comorbilidad	Antibioticoterapia/ últimos 6 meses
1	47	40	F	Crisis asmática severa	IVU a repetición	Gentamicina
2	50	89	F	Pielonefritis	IVU a repetición	Amikacina Nitrofurantoina
3	51	58	M	Neumonía	Sospecha de Tuberculosis pulmonar	Amoxicilina+Ac. Clavulanico
4	55	53	F	Cetoacidosis diabética	Infección de Vías urinarias	No recuerda nombre de antibiótico
5	57	18	M	Trauma cráneo encefálico	Ninguno	Ninguno
6	61	77	F	Crisis hipertensiva	Ninguno	Ninguno
7	63	69	F	Pie diabético	Hipertensión Arterial	Ciprofloxacina
8	71	50	F	Sangrado de tubo digestivo superior	Faringoamigdalitis Hipertensión Arterial	Amoxicilina
9	79	69	F	EPOC exacerbada	Tuberculosis pulmonar	Ninguno
10	87	68	F	Hernia Inguinal	Ninguno	Ninguno
11	88	76	M	Trauma cráneo encefálico+Trauma de tórax	Ninguno	Ninguno
12	91	83	M	Tuberculosis pulmonar	Ninguno	Ninguno

Fuente: 12 pacientes que dieron resultados positivos a la prueba ORSAB

En la tabla 14 se detallan los pacientes que fueron identificados como portadores de MRSA mediante el cultivo en medio ORSAB. Las características predominantes de los 12 pacientes fueron: sexo femenino 8 pacientes (66.6%),

antecedente de infección de vías urinarias 3 pacientes (25%) e historia de tratamiento previo con antibióticos en los últimos seis meses 6 pacientes (30%). La edad promedio fue 62.5 años, siendo el rango desde 18 hasta 89 años, predominando adultos mayores 7 pacientes (58.3%)

Se identificó en los pacientes colonizados con MRSA los antibióticos que habían usado previamente. De los 12 pacientes que resultaron positivos en el medio ORSAB 10 (83.3 %) tenían antecedente de uso de antibioticoterapia previa, habiendo recibido aminoglucósidos 3 de ellos (25%) nitrofurantoina 1 (8.3%), quinolonas 2(16.6%), amoxicilina 2 (16.6%), cefalosporinas 1 (8.3%), y 1 (8.3%) que no recordaba el nombre del antibiótico.

La confirmación de la susceptibilidad a meticilina fue confirmada por prueba de difusión con oxacilina solo en 2 de esos pacientes

DISCUSIÓN

En este estudio se identificó la presencia de MRSA en pacientes provenientes de la comunidad, ingresados en los servicios de Medicina Interna y Cirugía General del Hospital San Rafael en el periodo comprendido en las 24 horas previas. De los 91 pacientes estudiados, el porcentaje de portadores de MRSA fue de 2.19%, por el método convencional de cultivo en Agar Sangre y de 4.4% por el método de cultivo en medio de ORSAB. Esos resultados contrastan con los obtenidos en otro estudio realizado a 66 trabajadores de salud y 37 estudiantes de medicina de 2 hospitales de San Salvador en el año 2012, en el cual se obtuvo un porcentaje de 16% de portadores de MRSA en los 103 individuos estudiados. Es conveniente aclarar que el personal de salud estudiado en 2012 tenía al menos 4 meses y algunos hasta 14 años de trabajar en el mismo hospital, lo cual incide en la prevalencia de portadores de MRSA en los establecimientos en los cuales esa bacteria causa infecciones. En cambio los porcentajes de portadores en la comunidad, son siempre bajos^{16, 38,}²⁸ aumentando después de su ingreso al hospital lo cual no es el caso en estos pacientes que fueron estudiados cuando su estancia en el hospital no había sobrepasado las 24 horas. Hubiera sido muy interesante investigar si estos mismos individuos negativos, después de 5 o más días de hospitalización, habían modificado su status a portadores, evidenciando el riesgo que existe de infectarse con la bacteria y ser colonizado dentro del hospital durante su estancia.

Además, aunque el porcentaje de positivos es bajo, nos muestra que esta bacteria considerada eminentemente hospitalaria, también puede vivir en la comunidad, pudiendo ser fuente de infección para otras personas o para el personal de salud que los atiende, creando una cadena de contagio entre portadores, habitantes de la comunidad y personal de salud^{16, 51}.

Otaolea, L y Ortiz de Lejarazu, en España en 2007, analizaron 174 muestras de hisopado nasal de pacientes de un centro de adultos mayores; 34 muestras (19.5%) resultaron positivas para *S. aureus* y 140 (80.5%) resultaron negativas, solamente 2 muestras (5.9%) presentaron resistencia a meticilina es decir eran MRSA. Dichos resultados son compatibles con los nuestros ya que de un total de 91 muestras solamente 6 (6.5%) resultaron positivo para *S. aureus* y de estos solo 2 (2.19%) fueron identificados como MRSA. También cabe mencionar que ambos estudios tienen en común que los pacientes participantes no habían estado ingresados por más de 24h en dichos centros (28).

Shibabaw, Tamrat Abebe, en Etiopia en el año 2013 realizaron una investigación con el personal de salud de un Hospital del Noreste, en una muestra de 118 participantes a quienes se les colectó hisopado nasal, 28.8% fueron identificados como portadores de *S. aureus* y de ellos un 12.7 % fueron MRSA³⁴, lo que muestra el riesgo para el personal de salud de adquirir la infección y propagarla.

En el cuestionario que se usó para entrevistar a los pacientes, se identificaron diferentes factores de riesgo a los que habían sido expuestos, los cuales pueden jugar un papel crucial para el desarrollo de crecimiento bacteriano específicamente de MRSA. Dentro de ellos con mayor porcentaje se encontraban el antecedente de infecciones de vías urinarias, comorbilidades, antibioticoterapia previa, sexo femenino y edad avanzada.

La antibioticoterapia previa es un factor importante en el riesgo de la presencia de MRSA (36). En nuestro estudio, las dos muestras positivas a MRSA fueron de pacientes que tenían como factor común haber utilizado terapia con antimicrobianos por infección de vías urinarias. En un estudio retrospectivo realizado en EEUU en 2002 en pacientes hospitalizados se identificó como factor de riesgo la antibioticoterapia previa en el 86% de pacientes con MRSA comparado con 53.7% con MSSA. Pacientes que recibieron tratamiento con quinolonas (levofloxacina) presentaron un riesgo mayor de infección por MRSA (36). En nuestro estudio las pacientes positivas a MRSA habían recibido antibioticoterapia previa, por numerosas IVU recurrentes a lo largo del año (más de tres).

En la década de 1990 se describió *S. aureus* resistente a la meticilina adquirido en la comunidad (MRSA AC) como patógeno emergente en individuos sin factores de riesgo conocidos.³⁷ En la actualidad, en Estados Unidos el MRSA-AC es el principal agente etiológico de las infecciones de la piel y las partes blandas.³⁷ Frick, M.A., Moraga-Llop, F. A., Bartolome R., y cols en Barcelona, España estudiaron pacientes menores de 16 años con al menos un cultivo

positivo para MRSA-AC atendidos en el área pediátrica del Hospital Universitario, durante el período comprendido entre agosto de 2006 y enero de 2009. Se recogieron datos demográficos, clínicos, microbiológicos y epidemiológicos de cada paciente mediante revisión de las historias clínicas. Se definió como MRSA-AC cualquier cepa de *S. aureus* aislada en un paciente ambulatorio o en las primeras 48 h de ingreso en el hospital, sin antecedentes de infección o colonización por *S. aureus* resistente a la meticilina en el año previo, ni de hospitalización o ingreso en un centro sociosanitario de larga estancia, de diálisis o cirugía y no portador de un dispositivo intravascular o percutáneo. Los resultados fueron 15 aislamientos positivos para MRSA-AC de 12 pacientes sin factores de riesgo de los cuales 8 requirieron ingreso. La mitad de los enfermos eran de población no autóctona (Rumania, Ecuador) la afectación de piel y partes blandas fue la forma clínica más frecuente (92%), solo dos tuvieron bacteremia. Se determinó que 2 cepas tenían resistencia a macrólidos asociada a la resistencia a meticilina y una de ellas también a lincosamidas; se detectó una agrupación familiar en los individuos positivos a MRSA-AC. En 10 casos se investigó el estado de portador a familiares de los pacientes mediante frotis nasales y cutáneos, el cual fue confirmado en 6 de ellos. El drenaje de las lesiones fue el tratamiento de elección en el 67% de los pacientes y dada a su buena evolución no necesitaron antibióticos. Concluyeron que a pesar que la incidencia de MRSA-AC aún es baja, el control de la propagación de estas infecciones constituye un nuevo reto. Se debe reforzar la vigilancia epidemiológica y realizar estudios para determinar la prevalencia de la colonización y de las infecciones causadas por este

microorganismo, de modo que se puedan definir estrategias de prevención de su transmisión en la comunidad.³⁷

En nuestro estudio identificamos con certeza 2 muestras positivas a MRSA-AC obtenidas de 2 pacientes que tenían menos de 24 horas de ingreso en el Hospital, lo que descarta la posibilidad de que dichas bacterias fueran de origen nosocomial. Hubiera sido interesante investigar en el grupo familiar de estos pacientes, el estado de portador de MRSA para documentar el verdadero origen de esas cepas.

En Lima, Perú, en el año 2010, en 3 hospitales se aislaron 276 cepas de *S. aureus*, 81 provenían de consultorios externos y 195 de pacientes hospitalizados, la mayoría provenían de hemocultivos, heridas de piel y tejidos blandos, con 90 y 86 cepas respectivamente. De estos 160 fueron resistentes a meticilina (58%); la distribución de las cepas MRSA y MSSA fue significativamente diferente según el hospital de origen, procedencia del paciente, y procedencia de la cepa. Los MRSA fueron más frecuentes en pacientes hospitalizados (66,2%) en las cepas aisladas de las bacteremias y de las infecciones de piel y tejidos blandos. Fueron menos frecuentes en las cepas provenientes de vías respiratorias altas. De las cepas MRSA aisladas, 9 (5,6%) fueron catalogadas como adquiridas en la comunidad (MRSA-AC), 129 (80,6%) fueron adquiridas en el hospital (MRSA- AH) y 22 (13,8%) resultaron indeterminadas al no cumplir con los criterios. De las cepas MRSA-AC, 5 fueron aisladas de infecciones en piel y tejidos blandos, 3 de infecciones de vías respiratorias bajas y una cepa de hemocultivo. Estos resultados permitieron concluir que MRSA de origen comunitario tiene una prevalencia

menor que la de origen nosocomial, sin embargo el patógeno está presente en el medio y amerita programas de vigilancia epidemiológica para determinar la magnitud del problema de salud que causa y la implementación de medidas que permitan su control, sobre todo si existe el riesgo de que estas cepas se diseminen de la comunidad al ambiente hospitalario causando niveles altos de mortalidad y consecuencias mucho más severas dado el mayor compromiso de los pacientes hospitalizados.³⁸ Esto es importante, porque aunque se ha reportado una menor virulencia y una mayor susceptibilidad a los antibióticos de parte de las cepas de la comunidad, es aconsejable mantener a estas cepas siempre en estudio por su variabilidad genética, que las puede transformar en cepas más peligrosas.

Los resultados obtenidos con el medio ORSAB demuestran que de un total de 45 pacientes 12 de ellos presentaron cultivos que fueron MRSA positivos es decir un 26.6%, al compararlo con el 2.1% de las muestras positivas para MRSA con el método convencional, podemos evidenciar una diferencia bastante grande por lo que podemos decir que hubieron algunos detalles en cuanto a la realización de las pruebas convencionales que pudieron alterar los resultados finales, tales como la falta de experiencia, ejecución de las pruebas, etc. Que con el método ORSAB este tipo de errores pueden ser disminuidos debido a la facilidad de realización del propio método el cual deja un menor margen de error y por consiguiente un mejor tamizaje de las colonias verdaderamente patógenas. Decimos entonces que los resultados obtenidos con el método ORSAB nos muestran que la incidencia de MRSA no es tan baja así también la eficacia del método para detección de portadores.

En cuanto a la variabilidad de los resultados obtenidos con las diferentes técnicas estudiadas, tales como el cultivo en agar sangre y el cultivo en medio ORSAB, esto ilustra la diversidad de resultados que se pueden obtener con diversas metodologías, que ameritan un análisis más cuidadoso y un estudio con mayor seguimiento del paciente para determinar los métodos más prácticos y eficaces para la detección. Para el caso, el método tradicional del cultivo en Agar Sangre, da resultados tan poco selectivos que es difícil seleccionar entre el gran número de colonias que crecen, las que corresponden a las cepas patógenas, sobre todo cuando se utilizan muestras como el hisopado nasal extremadamente rico en bacterias. Por lo cual es preferible utilizar un medio selectivo y diferencial, para facilitar el tamizaje de gran número de pacientes y la identificación preliminar. Medios como ORSAB y otros medios cromogénicos son de gran utilidad en este respecto a nivel del ambiente hospitalario, debiendo realizarse después la confirmación de la identificación de los aislamientos y la evaluación de su importancia clínica.

CONCLUSIONES

- Factores de riesgo como el uso de antibioticoterapia previa juega un papel importante en la adquisición de infección por MRSA ya que el uso de antibióticos empíricos le proporciona a la bacteria la capacidad de adaptarse y volverse resistente a los antibióticos de uso regular.
- Las comorbilidades y antecedentes de infecciones previas, como infecciones recurrentes de vías urinarias y el uso asociado de antibióticos para el tratamiento de estas, son un factor de riesgo que presentan la mayoría de nuestros pacientes al momento de ingreso, que les proporciona vulnerabilidad para adquirir infecciones MRSA.
- Los adultos mayores son un grupo de riesgo para ser portadores de MRSA lo que los convierte en un grupo vulnerable y potencialmente en riesgo para adquirir o desarrollar infecciones por este patógeno.
- La incidencia de portadores de MRSA-AC aún es baja, pero se necesita de programas de vigilancia epidemiológica para evitar que esta cifra incremente.
- Los portadores de MRSA son una fuente importante de propagación de infección en el ambiente comunitario, familiar y hasta hospitalario.
- El medio selectivo y diferencial ORSAB es un medio de tamizaje efectivo para identificar cepas positivas a MRSA a partir de muestras tomadas de pacientes.

- La prevalencia de pacientes portadores MRSA que ingresan a los servicios de Medicina Interna y Cirugía General fue de 2.1% durante el periodo del estudio de 4 semanas del mes de Noviembre 2014.
- En nuestro país es muy limitada la identificación de MRSA y otros patógenos, por lo que sobre todo a nivel de hospitales se recomienda la implementación de programas que permitan la identificación fenotípica, genotípica y si es posible molecular de estas bacterias de tanta importancia nosocomial.

RECOMENDACIONES

- Sería conveniente redactar un protocolo primario para la identificación de portadores de MRSA en el Hospital San Rafael, el cual incluya como primer grupo aquellos pacientes de alto riesgo o con más de 2 comorbilidades en su estancia hospitalaria. Posteriormente este protocolo puede adaptarse para que en el futuro cada paciente que ingrese al hospital tenga esta medida como un examen de rutina, de esta forma administrar la antibioticoterapia adecuada a cada paciente y disminuyendo los costos y haciendo un mejor uso de los recursos hospitalarios.
- El personal médico del hospital debería ser examinado de forma rutinaria. de igual manera que los pacientes, como una forma de prevención y medida de seguridad, tanto para ellos mismos como para los pacientes, ya que ellos pueden ser portadores de MRSA y pueden ser una fuente de diseminación de infecciones nosocomiales.
- Se deberían realizar muchas más investigaciones sobre este patógeno, su propagación tanto en los hospitales como en las comunidades, realizando estudios que identifiquen portadores. Es relevante tomar muestras a los pacientes en el momento del ingreso hospitalario y posteriormente una segunda muestra a la semana de estancia intrahospitalaria. Así mismo incluir a miembros del hogar de cada uno de los pacientes en el estudio.

BIBLIOGRAFIA

1. Ryan, K. J., Ray, G., (2005). Bacterias patógenas. Ryan, K. (Eds.), *Microbiología Médica: Una introducción a las enfermedades infecciosas*. (285-289). Mexico: McGraw-Hill.
2. Bustos-Martinez, J.A., Hamdan-Partida, A., Gutierrez-Cardenas, M. (2006). *Staphylococcus aureus*: la reemergencia de un patógeno en la comunidad. *Revista Biomed*, 17, 287-299.
3. Platzer, L., Aranís, C., Beltrán, C., Ximena, Fonseca A., García . (2010) Colonización nasal bacteriana en población sana de la ciudad de Santiago de Chile: ¿Existe portación de *Staphylococcus aureus* meticilino resistente comunitario?, *Revista de Otorrinolaringología y Cirugía de Cabeza y cuello*, 70, 109-116.
4. Garcí, C. A. (2011). *Staphylococcus aureus* meticilino resistente adquirido en la comunidad. *Acta Med Per* 28(2), 159-161.
5. Kluytmans, J., van Belkum, A., Verbrugh, H. (1997). Nasal Carriage of *Staphylococcus aureus*: Epidemiology, Underlying Mechanisms, and Associated Risks. *Clinical Microbiology Reviews*, 10 (3), 505-508.

6. Mendoza, C., Barrientos, C., Panizza, EU., Concha, B., Romero, P., Barahona, C., T.M., Rahmann, E., T.M. Montealegre, S. (2000). Prevención de la infección intrahospitalaria por *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina mediante el manejo de portadores, Epidemiología, *Revista Chilena de Infectología* ;17 (2),129-134

7. www.paho.org, El Salvador. Hand Hygiene Reduces Health Care-Associated Infections, Pan American Health Organization, [acceso: 13 de Mayo de 2014] Disponible en: [Http://www.paho.org/PAHO-USAID/index.php?option=com_content&view=article&id=5352%3Ael-salvador-hand-hygiene-reduces-health-care-associated-infection&catid=3096%3Asuccess-stories&Itemid=3455&lang=es](http://www.paho.org/PAHO-USAID/index.php?option=com_content&view=article&id=5352%3Ael-salvador-hand-hygiene-reduces-health-care-associated-infection&catid=3096%3Asuccess-stories&Itemid=3455&lang=es)

8. Londoño, J., Ortiz G., Gaviria A., (2006). Prevalencia de *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina en personal de la unidad de terapia intensiva de la Clínica Universitaria Bolivariana, Medellín 2004, *Asociación Colombiana de Infectología*, 10 (10-3) 160-166.

9. Castro-Orozco R, Villafañe-Ferrer, L., Álvarez-Rivera, E., Martínez, M., Rambaut-Donado, C., Vitola-Heins G.(2012) *Staphylococcus aureus* meticilino resistente en niños escolares de Cartagena. *Revista de salud pública*. 12, (3), 454-463.

10. Duce, G., Fabry, J., Nicolle, L. (2002). Epidemiología de las infecciones nosocomiales, *Guía Práctica Prevención de enfermedades nosocomiales, 2a Edición*. Organización Mundial de la Salud, 12, 4-5.
11. Jiménez, J., Correa M. (2009). *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina: bases moleculares de la resistencia, epidemiología y tipificación, *IATREIA*, 22 (2), 147-158
12. Lowy, FD. (1998). *Staphylococcus aureus* infections. *New England Journal of Medicine*, 339, (8), 520-532.
13. Van Hal, S. J., Jensen, S. O., Vaska, V. L., (2012). Predictors of Mortality in *Staphylococcus aureus* Bacteremia. *Clinical Microbiology Review*, 25 (2), 362-363.
14. Cosgrove, S. E., Qi, Y., Kaye, K., (2005). *EChicago Journals*, 26, 166-173.
15. Guzman, M. C., Lozada, R. A. (2007). Detección de *Staphylococcus aureus* meticilino-resistentes aislados de pacientes con infecciones nosocomiales y adquiridas en la comunidad. *Revista de Sociedad Venezolana de Microbiología*, 27: 45-46.
16. Murillo de Linares, L., Ascencio, T. (2012). Detección de portadores de *Staphylococcus aureus* meticilino-resistente (MRSA), y *Acinetobacter*

baumanii/calcoaceticus en personal de salud y estudiantes de medicina en Hospitales de San Salvador.

17. Chambers, H. F. (1997). Methicillin Resistance in Staphylococci: Molecular and Biochemical Basis and Clinical Implications. *Clinical Microbiology Reviews*, 10 (4), 728.

18. Enright, M., D., Robinson A., Randle, G., Feil E., Grundmann, H., Spratt, B., (2002). The evolutionary history of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA), *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 99, (11), 7687–7692.

19. Cosgrove, S. E., Sakoulas, G., Perencevich, E.L. (2003). Comparasion of Mortality Associated with Methicillin-Resistant and Methicillin-Susceptible *Sthaphylococcus aureus* Bacteremia: A Meta-analysis. *Oxford Journals*, 36, 53-58.

20. Cardo, D., Horan. T., (2004). National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) System Report, data summary from January 1992 through June 2004, issued October 2004 a report from the NNIS System. *American Journal of Infection Control*, 32 (8), 470-472.

21. Brooks, G., Garroll, K., Butel, J., Morse, S., Mietzner, T. (2012) *Staphylococcus*. Microbiología Médica, 25 edición, (185-193), *Mc Graw Hill*, isbn 978-0-07-162496-1.

22. García, C. A. (2011). *Staphylococcus aureus* meticilino resistente adquirido en la comunidad. *Acta Med Per* 28(2), 159-161.
23. Adler, A.; Temper, V.; Block, S. C.; Abramson, N. and Moses A. E. (2006) Panton-Valentine Leukocidin producing *Staphylococcus aureus*. *Emerging Infectious Diseases*, 12, (11), 1789-1790.
24. Monorey, S., Heller, L., (2006) Staphylococcal Cassette Chromosome mec and Panton-Valentine Leukocidin Characterization of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Clones. *Journal of Clinical Microbiology*. 43 (3) 1019-1021.
25. Dinges, M., Orwin, P. Schlievert. (2011). Exotoxins of *Staphylococcus aureus*. *Clinical microbiology reviews*, 13, (1),
26. Gil D de M. M. (2000). *Staphylococcus aureus*: Microbiología y aspectos moleculares de la resistencia a meticilina. *Revista Chilena Infecciones* 17, (2), 145-152.
27. Davis, K., Stewart, J. Crouch H., Florez C., Hospenthal D.(2004) Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) Nares Colonization at Hospital Admission and Its Effect on Subsequent MRSA Infection. *CID* 2004:39: 776-782.

28. Otaolea, L., Ortiz de Lejarazu., (2007) Estudio epidemiológico de portadores nasales de *Staphylococcus aureus* en centros de mayores. *Revista Española Quimioterapia*, 20 (3) ,339-345.

29. Azurtza, F. Berroeta, M^a Esparza, I. Lanzeta, C. Sannino, A. Zabaleta, K. Lahuerta "Actualización de la guía de actuación ante el *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (SARM) y otros microorganismos multirresistentes en centros gerontológicos, sociosanitarios y de personas con discapacidad", DONOSTIA OSPITALEA - HOSPITAL DONOSTIA, Donostia-San Sebastián, 2011, SS-513-2011

http://www.osakidetza.euskadi.net/r85-sida01/es/contenidos/informacion/hd_publicaciones/es_hdon/adjuntos/Guia_Sarm_C.pdf

30. Morán, G.J., Krishnadasan A., Gorwitz, R. J., Fosheim, G.E., McDougal, L.K., Carey, R.B., Talan, D.A. (2006). Methicillin-Resistant *S. aureus* infections among patients in the emergency department. *The New England Journal of Medicine*, 355, 666-674.

31. Kim, T., Paul I., Simor, A.E. (2001). The economic impact of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in Canadian hospitals. *Chicago Journals*, 22, (2) 99-103.

32. Zayas, A. M., Barreras, G., Alvarez, E. (2013). Detección mediante el Sistema DIRAMIC de *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (SARM) y comparación con otros métodos utilizado en la práctica clínica. *Revista CENIC Ciencias Biológicas*, 44 (2), 4.
33. Baron, E.J.; Peterson, L.R; Finegold, S.M. (1994). Bailey and Scott's Diagnostic Microbiology. St Louis, Missouri: *Mosby*, 323.
34. Shibabaw, A., Abebe, T., (2013). Nasal carriage rate of methicillin resistant *Staphylococcus aureus* among Dessie Referral Hospital Health Care Workers; Dessie, Northeast Ethiopia. *Antimicrobial Resistance and Infection Control*, 2 (25), 5.
35. Simor, E., Goodfellow, J. (2001). Evaluation of a New Medium, Oxacilin Resistance Screening Agar base, for the Detection of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* from Clinical specimens. *Journal of Clinical Microbiology*, 39 (9) 3422.
36. Graffunder, E., Venezia, R. (2002) Risks factors associated with nosocomial methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) infection including previous use of antimicrobials. *Journal of antimicrobial chemotherapy*, (49), 1000-1003.
37. Frick, M.A., Moraga-Llop, F. A., Bartolome R., Larrosa N., Campis M., Roman Y., Vindel A., Figueras C, (2010). Infecciones por *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina adquirido en la comunidad en niños. *Enfermedades infecciosas y microbiología clínica Elsevier Doym*, (10) 1016.

38. Tamariz, J., Agapito J., (2010) *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina adquirido en la comunidad aislados en tres hospitales de Lima-Peru. *Rev. Med Hered* (21) 4-8.
39. Seija, V. Temas de bacteriología y virología médica. Sección III etiopatogenia microbiológica. *Genero estaphylococcus*, (16) 257-261.
40. Noble, W., (1967) Carriage of *Staphylococcus aureus* in random samples of a normal population *Journal of Hygien*, (65) 567.
41. Karabier, N., (1991) *staphylococcus aureus* nasal carriage in normal population and hospital laboratory personnel, *Mykrobiyol Bult*, (25) 187.
42. Shuhaibar, M., (1992). The prevalence, antibiotic susceptibility and phage-type of nasally carried *Staphylococcus aureus* in the Dublin community, *Irish Journal of Medical Science*. 161(10)
43. Zanell, G., Sansoni, A., Cresti, S. (2002). *Staphylococcus aureus* nasal carriage in the community: a survey from central Italy. *Epidemiology and Infection*, (129), pp 417-420. Doi: 10.1017/S0950268802007434.
44. MMWR, (2002). Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Skin or Soft Tissue Infections in a State Prison Mississippi 2000. *JAMA* (287) 2, 181-182.
45. Popovich, K., Weinstein, R. (2010). Community-Associated Methicillin resistant *Staphylococcus aureus* and HIV: intersecting epidemics. *Oxford Journals CID* (50) 982-983.

46. Wang, J., Liao, C.H. Prevalence of and risk factors for colonization by methicillin resistant *Staphylococcus aureus* among adults in community settings in Taiwan. *Journal of Clinical Microbiology* (47) 9, 2957-2961.
47. Murray, P.R. (1996). Section 1-5. Taxonomic Classification of medically important microbes. *American Society of Microbiology pocket guide to Clinical Microbiology*. 3, 6, 32, 68, 119, 121. EE.UU. ASM press.
48. Lennette, E. H. (1980) Section 2, Capitulo 7 Staphylococci. (Kloss W. W., Smith P. B.) *Manual of clinical Microbiology third edition*. 83-87. Washington D. C. ASM press.
49. Murray, P.R., Baron E.J., Jorgensen H.J., Landr M. L., Pfaller M. A.,(2007) Gram positive cocci, Staphylococcus, Micrococcus, and other catalase- positive cocci.(Bannerman T. L. and Peacock S.J.) *Manual of clinical Microbiology ninth edition Vol. 1* 390-404. Washington D.C. ASM press.
50. Klevens, M., Morrison, M., Nadle, J. (2007) Invasive Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Infections in the United States. *JAMA* (298) 15, 1766-1769.
51. Garcia-Agudo, L., (2011). Sensibilidad a antimicrobianos de cepas de *Staphylococcus aureus* resistente a metilina procedentes de pacientes ambulatorios. *Revista Española de Quimioterapia* (2) 24, 92-93.

GLOSARIO:

A

Agar sangre: medio de cultivo para crecimiento bacteriano a partir de sangre de origen bovino.

C

CIM: concentración inhibitoria mínima.

F

FARVA: fibrilación auricular de respuesta ventricular alta.

H

H₂O₂: peróxido de hidrogeno.

K

Kb: kilo bases.

M

MRSA: *Staphylococcus aureus* meticilino resistente.

MRSA AC: *Staphylococcus aureus* meticilino resistente adquirido en la comunidad.

MRSA AH: *Staphylococcus aureus* meticilino resistente adquirido en el hospital.

P

PBP: proteínas ligadoras a la penicilina.

ANEXOS

Anexo1.

Consentimiento informado para el estudio de colonización de *Staphylococcus aureus* meticilino resistente en pacientes hospitalizados en los servicios de Medicina Interna y Cirugía General del Hospital Nacional San Rafael.

Lea la siguiente información para estar seguro que comprende perfectamente el objetivo del estudio que se realizara y firme en caso que esté de acuerdo a participar en el estudio. De manera resumida el objetivo es conocer la prevalencia de colonización de MRSA en pacientes de los servicios de Medicina Interna y Cirugía General del HNSR.

Procedimiento: se tomarán tres muestras de distintos sitios anatómicos: fosas nasales, axilas e ingles, con tres distintos hisopos estériles.

Beneficios: no recibirá ningún beneficio por el hecho de participar en el estudio, ya que los resultados tendrán interés científico para los investigadores y el hospital.

Gastos: los gastos serán totalmente asumidos por los investigadores, y como donante de la muestra no tiene ninguna responsabilidad en este hecho.

Confidencialidad: se garantiza la confidencialidad, eso quiere decir que siempre se guardara en anónimo de los datos. Por eso los resultados se almacenan en archivos específicos creados para ese fin y estarán protegidos con las medidas de seguridad exigidos en la legislación vigente. Estos datos no se incluyen en su historia clínica. Los resultados obtenidos podrán ser consultados por los investigadores del estudio y ser publicados en revistas científicas sin que consten de los datos personales de los donantes.

En cualquier momento, puede solicitar sus datos personales, así como revocar esta autorización. Para ello tiene que realizar una comunicación escrita dirigida a _____ (investigadores del estudio). Su petición será atendida de forma inmediata y en último caso se destruirán las muestras tomadas en este estudio de investigación.

Consentimiento

Después de haber leído y comprendido el objetivo del estudio, y haber resuelto las dudas que tenía, doy mi conformidad para participar en él.

Lugar y fecha, _____ de _____ de 2014

Firma: _____

Paciente

Medico que informa

Anexo 2.

**INDICE DE PORTADORES DE STAPHYLOCOCCUS AUREUS METICILINO RESISTENTE EN
PACIENTES DEL HOSPITAL NACIONAL SAN RAFAEL**

Número de expediente: _____ Núm. Correlativo: _____

Edad: _____ Sexo: Femenino Masculino Nacionalidad: _____

Servicio de hospitalización: Medicina Interna Cirugía observación

Factores de riesgo

Antecedentes de infección: No Si Localización: _____

Tratamiento: _____

Enfermedades por úlceras: si no localización: _____

Antibiótico en los últimos 6 meses: si no

(Nombre, dosis, intervalo, adm. y duración) _____

Comorbilidades: si no cuál? _____

Prisión en último año: si no VIH(+): si no

Enfermedades respiratorias en <3 meses: si no cuál? _____

Reingresos en <6 meses: si no

Contacto en hogar con persona hospitalizada: si no

Fecha de toma de muestra: _____ Responsable: _____

Diagnóstico de ingreso:

Determinación de MRSA

Subcultivo en medio cromogénico: Negativo Positivo

Coloración gram: Positivo Negativo

Catalasa: Negativa Positiva Coagulasa: Negativa Positiva

Antibiograma: Sensible a: _____

Resistente a: _____

Comentario: _____

