

Staphylococcus aureus resistente a meticilina en un hospital general: panorama epidemiológico del 2000 al 2007

José Antonio Álvarez,* América Jazmín Ramírez,* Miriam Mojica-Larrea,*
Jessica del Rocío Huerta,* Jennifer Dayane Guerrero,* Ana Lilia Rolón,** Humberto Medina,*
Juan Manuel Muñoz,* Juan Luis Mosqueda,*,** Alejandro Ernesto Macías,*,** José Sifuentes-Orsorio***

* Facultad de Medicina de León, Universidad de Guanajuato.

** Hospital General Regional de León, Secretaría de Salud.

*** Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán.

Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* at a general hospital: epidemiological overview between 2000-2007

ABSTRACT

Introduction. The high prevalence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) in hospitalized patients is a significant problem due to its associated morbidity and mortality. It is important to know the recent MRSA epidemiology at a General Hospital. **Objectives.** To determine the MRSA epidemiology at a Mexican general hospital from 2000 to 2007, in order to know if there is a significant trend in its proportion. **Material and methods.** Prevalence survey. The resistance to oxacillin was identified by the Kirby-Bauer's method. The specimens were classified by type and year of isolation. Trend statistics were used for analysis. **Results.** *S. aureus* was identified in 1,008 samples, being 301 resistant to oxacillin (30%, 95% Confidence Interval [CI], 25 to 35%). The proportion of MRSA went from 37% (95% CI, 29 to 44%) to 49% (95% CI, 40 to 58%) in the period of study (χ^2 for trends = 6.676, $p < 0.01$). *Specimens with the highest proportion of MRSA were blood and sterile liquids with 32% (95% CI, 26 to 39%), secretions with 29% (95% CI, 24 to 33%), and catheters with 21% (95% CI, 16 to 26%).* **Conclusions.** The proportion of MRSA has increased significantly. This leads to higher costs and morbi-mortality for the hospitalized patients. We require stricter policies to prevent transmission and to control the use of antibiotics.

Key words. *Staphylococcus aureus*. Drug-resistance. Methicillin. Nosocomial.

RESUMEN

Introducción. Preocupa la mayor prevalencia de *Staphylococcus aureus* resistente a Meticilina (SARM) en pacientes hospitalizados, pues se asocia con alta morbi-mortalidad. Es importante conocer la epidemiología de SARM en un hospital general. **Objetivos.** Determinar la epidemiología de SARM en el Hospital General Regional de León Guanajuato (HGRL) durante el periodo de enero del 2000 a diciembre del 2007. Determinar si hay una tendencia significativa en la proporción de SARM entre los años 2000 y 2007. **Material y métodos.** Estudio de prevalencia. Se obtuvieron los datos de todos los SARM identificados por su resistencia a oxacilina por el método de Kirby-Bauer. Las muestras se clasificaron por tipo y se agruparon por año. Se utilizó estadística de tendencias para el análisis. **Resultados.** Se identificó *S. aureus* en 1,008 muestras, encontrándose 301 resistentes a oxacilina (30%, Intervalo de confianza [IC] del 95%, 25 a 35%), durante el periodo 2000-2007. La proporción de SARM se incrementó de 37% (IC95%, 29 a 44%) a 49% (IC95%, 40 a 58%) en el periodo de estudio (χ^2 para tendencias = 6.676, $p < 0.01$). Las muestras con mayor proporción de SARM fueron la sangre y líquidos estériles con 32% (IC95%, 26 a 39%), las secreciones con 29% (IC95%, 24 a 33%) y los catéteres con 21% (IC95%, 16 a 26%). **Conclusiones.** Se incrementó significativamente la proporción de SARM. Esto conduce seguramente a mayor gasto y morbi-mortalidad en pacientes hospitalizados. Se requieren políticas más estrictas de control de la transmisión y uso antibióticos.

Palabras clave. *Staphylococcus aureus*. Resistencia a medicamentos. Meticilina. Nosocomial.

INTRODUCCIÓN

Staphylococcus aureus causa infecciones de diferente severidad, como abscesos de piel e infecciones de heridas, osteomielitis, artritis séptica, endocarditis, neumonía, meningitis, bacteremia y síndrome de choque tóxico.¹⁻⁵ Su incidencia es mayor en pacientes con dispositivos intravasculares y heridas o con inmunosupresión.⁶ En 1960 surgió la primera cepa de *S. aureus* resistente a meticilina (SARM).^{7,8} El elemento central de esta resistencia es la adquisición del gen *mecA*, el cual codifica para una proteína de unión a penicilina (PBP2a), que presenta actividad transpeptidasa y baja afinidad por los antibióticos betalactámicos.^{1,5} Los estafilococos portadores de este gen y de su proteína deben considerarse resistentes a todos los antibióticos betalactámicos sin excepción, incluyendo carbapenemes y cefepime.^{9,10} En las últimas décadas, SARM se reconoce como el mayor patógeno nosocomial a nivel mundial, tanto en la población adulta como en la pediátrica.¹¹⁻¹³

El SARM ha emergido en la comunidad con características clínicas, bacteriológicas y epidemiológicas distintas de las que presenta a nivel nosocomial. Los aislamientos nosocomiales de SARM son usualmente resistentes a múltiples clases de antimicrobianos *in vitro*. Actualmente el SARM de la comunidad muestra resistencia sólo a los beta-lactámicos (penicilinas y cefalosporinas) y macrólidos/azálidos (eritromicina, claritromicina y azitromicina); sin embargo, la resistencia a otros antimicrobianos tales como las fluoroquinolonas y tetraciclinas ocurre con mayor frecuencia. La mayoría de los aislamientos de SARM comunitario muestran susceptibilidad al trimetoprim-sulfametoxazol, gentamicina, tetraciclina y clindamicina.¹⁴ Es preocupante su emergencia y rápida extensión; esto ha originado nuevos retos para su prevención y control en instituciones de salud.^{4,5,15}

Existe una relación directa entre el uso de antimicrobianos y la diseminación de SARM en los hospitales.^{12,16} La aparición de fenotipos de resistencia bacteriana se liga con el uso clínico de agentes antimicrobianos a los cuales la bacteria expresa resistencia.¹² Las infecciones por SARM son frecuentemente tratadas con glicopéptidos (vancomicina y teicoplanina), linezolid, daptomicina o rifampicina, en combinación con otros antimicrobianos.¹⁷ Los factores de riesgo que se asocian con la adquisición de SARM nosocomial incluyen: cirugía reciente, hospitalización prolongada en lugares de alto riesgo, tales como salas de rehabilitación, unidades de cuidados intensivos o neonatales, salas de diálisis o por la

presencia de prótesis, derivaciones percutáneas y catéteres, así como por estar en contacto con pacientes colonizados por SARM, por recibir terapia con múltiples antibióticos y por presentar comorbilidades crónico-degenerativas.^{3,12,14,18,19}

La prevalencia de SARM ha estado incrementándose en los hospitales mexicanos durante los últimos años. De acuerdo con diferentes estudios realizados en 1980, 1990 y 2000, se estimó que la prevalencia de SARM en hospitales mexicanos varía de 7 a 30%.²⁰ En nuestro hospital, efectuamos un estudio de prevalencia de SARM que comprendió los años de 1990 a 1992, por lo que contamos con un buen marco de referencia para comparar contra la prevalencia actual, toda vez que hasta la fecha utilizamos los mismos métodos de diagnóstico. Debido a que nuestro hospital es similar en sus condiciones a muchos hospitales de países en desarrollo, consideramos que nuestras observaciones representan una alerta sobre este problema.

MATERIAL Y MÉTODOS

Institución

Estudio observacional de prevalencia para determinar la proporción de SARM en muestras biológicas obtenidas de pacientes del Hospital General Regional de León Guanajuato (HGRL). Éste es un hospital de referencia regional, de 193 camas censables, con un promedio de 685 egresos no obstétricos con más de 72 horas por mes; cuenta con una unidad de enseñanza y residencias médicas para las principales especialidades pediátricas y de adultos. La prevención y control de infecciones, así como el control de antibióticos, se efectúa por un comité que cuenta con un presidente infectólogo y dos enfermeras que efectúan vigilancia activa universal.

Origen de los datos

Se incluyeron todas las muestras biológicas trabajadas y compiladas en la base de datos del programa WHONET del laboratorio de microbiología durante el periodo de enero del 2000 a diciembre del 2007 y que tuvieron desarrollo de *S. aureus*. No se incluyeron muestras de pacientes no hospitalizados o aislamientos consecutivos de un mismo paciente.

Análisis microbiológico

Se determinó que el aislado de espécimen biológico era *S. aureus* por métodos microbiológicos con-

vencionales basados en propiedades bioquímicas, tales como la producción de catalasa, coagulasa libre y ligada, además de la tolerancia al medio de sal y manitol. Se determinó la resistencia a oxacilina por el método de difusión en placa de Kirby-Bauer, de acuerdo con los estándares del NCCLS.^{6,21}

Análisis estadístico

Los datos obtenidos se agruparon por su resistencia a oxacilina, por el tipo de espécimen y por el año de la toma para ser mostrados en tablas. Se calcularon las proporciones con su intervalo de confianza del 95% (IC95%) y se utilizó χ^2 de tendencias para analizar el periodo.

RESULTADOS

Durante el periodo 2000-2007 se identificó *S. aureus* en 1,008 muestras, de los cuales 301 fueron resistentes a la oxacilina (30%; IC95%, 25 a 35%).

En el periodo de estudio se observó que la proporción de SARM en pacientes hospitalizados se incrementó de 37% (IC95%, 29 a 44%) en el año 2000 a 49% (IC95%, 40 a 58%) en el año 2007 (χ^2 para tendencias = 6.676, $p < 0.01$). El aumento de la proporción de SARM se observa principalmente en el año 2007; si se excluye éste, la proporción de SARM en el periodo comprendido entre el año 2000 al 2006 mostró un incremento que no alcanza la significancia estadística (χ^2 para tendencias = 3.111, $p = 0.078$). Los resultados por años se muestran en el cuadro 1.

Referente a especímenes clínicos habitualmente estériles, durante el periodo analizado se obtuvieron 202 aislamientos de *S. aureus* en sangre y otros líquidos corporales (excluyendo al líquido de diálisis peritoneal), de los cuales 65 especímenes mostraron resistencia a la meticilina (32%; IC95%, 26 a 39%). El análisis de tendencias para estos especímenes mostró un incremento en la proporción de SARM de 46% (IC95%, 25 a 66%) en el año 2000 a 65%

Cuadro 1. Proporción anual de SARM en el periodo de 2000 a 2007 en un hospital general.

Año	Aislamientos con <i>S. aureus</i>	SARM	Proporción de SARM (%)	IC95%
2000	162	59	37	29 a 44
2001	196	42	21	16 a 27
2002	143	23	16	10 a 22
2003	107	23	22	14 a 30
2004	118	41	35	26 a 43
2005	69	25	36	24 a 47
2006	95	29	31	21 a 40
2007	118	58	49	40 a 58
Total	1,008	301		

χ^2 para tendencias = 6.676, $p < 0.01$.

Cuadro 2. Análisis de tendencias en la proporción de SARM aislados de hemocultivos y catéteres en el periodo analizado.

Año	Proporción de SARM en catéteres (%)	IC95%	Proporción de SARM en hemocultivos y líquidos estériles (%)	IC95%
2000	72	56 a 88	46	25 a 66
2001	44	25 a 63	42	20 a 64
2002	36	18 a 55	14	3 a 24
2003	15	2 a 28	21	6 a 36
2004	35	17 a 53	55	33 a 77
2005	60	31 a 89	44	12 a 77
2006	62	42 a 82	21	5 a 36
2007	74	59 a 89	65	42 a 87

Catéteres χ^2 para tendencias = 0.414, $p = 0.519$. Hemocultivos y líquidos estériles χ^2 para tendencias = 17.260, $p < 0.0001$.

Cuadro 3. Especímenes clínicos con mayor proporción de SARM en el periodo de estudio.

Tipo de muestra	Aislamientos con <i>Staphylococcus aureus</i>	SARM	Proporción de SARM (%)	IC 95%
Sangre y líquidos estériles	202	65	32	26 a 39
Secreciones	405	116	29	24 a 33
Punta de catéter	244	51	21	16 a 26
Líquido de diálisis	81	16	20	11 a 29

(IC95%, 42 a 87%) en el año 2007 (χ^2 para tendencias = 17.260, $p < 0.0001$).

Durante el periodo de estudio, se identificaron 51 cepas de SARM en 244 aislamientos de catéteres (21%; IC95%, 16 a 26%). La proporción de SARM en estos especímenes mostró una variación no significativa entre 72% (IC95%, 56 a 88%) en el año 2000 y 74% (IC95%, 59 a 89%) en el año 2007 (χ^2 para tendencias = 0.414, $p = 0.519$). En el cuadro 2 se muestran los resultados para los cultivos de sangre y líquidos estériles junto con los de catéteres.

De secreciones se aislaron 405 cepas de *S. aureus*, 116 de ellas fueron SARM (29%; IC95%, 24 a 33%). En líquidos de diálisis se obtuvieron 16 cepas de SARM de 81 aislamientos (20%; IC95%, 11 a 29%). Los resultados por tipo de espécimen se muestran en el cuadro 3. Finalmente, se identificó *S. aureus* en 76 aislamientos de origen variado (orina, biopsias, etc.) encontrándose 29 resistentes a la oxacilina (38%; IC95%, 27 a 49%).

DISCUSIÓN

Entre 1990 y 1992 se encontró una proporción de SARM de 24% en el mismo hospital donde se realizó el presente estudio.²² A pesar de una aparente estabilidad en la proporción hasta los años posteriores al 2000, el análisis de tendencias de nuestros resultados muestra un incremento significativo en la proporción de SARM. Los resultados obtenidos en estudios realizados en varios países coinciden con el incremento que observamos.^{13,15,18-20,23} Éste no es un problema menor, debido a que se complica el manejo y la atención de los pacientes por el costo y morbilidad asociados, así como las medidas de aislamiento necesarias.

Asimismo, se observa un incremento significativo en la proporción de SARM aislado en hemocultivos y líquidos estériles a lo largo del periodo estudiado. Los catéteres no mostraron una variación significativa en la proporción de SARM al hacer el análisis al periodo completo del estudio; sin embargo, las proporciones de SARM en los catéte-

res son mayores que las reportadas por otro hospital latinoamericano.²⁴

La mayor proporción de SARM se observó en el cultivo de sangre y líquidos estériles; esto concuerda con los datos observados en un estudio realizado en España.¹⁴ En países del norte de Europa disminuyó la prevalencia de SARM en épocas recientes. En Dinamarca, la prevalencia de bacteriemia por SARM disminuyó de 20% a menos de 1% en 20 años. Esto se logró al implementar medidas básicas como el aislamiento de los pacientes infectados por SARM, la limpieza rutinaria de equipos, el lavado de manos con solución antiséptica, así como el control de antibióticos y el uso de mascarillas, guantes y batas por los trabajadores del cuidado de la salud.^{11,17,25} Para instituciones como las nuestras, donde resulta difícil implementar todas las medidas anteriores, pudiera justificarse la búsqueda prospectiva de pacientes colonizados con SARM, con cultivos de narinas o pliegues cutáneos, con el fin de segregar a los portadores. Esta metodología no está libre de controversias, por lo que algunos autores se oponen, debido a consideraciones económicas.²⁶ En nuestro hospital no se ha realizado al momento la búsqueda de portadores de SARM en el personal que cuida los catéteres.

Consideramos que el hospital del presente estudio es similar en sus condiciones a otros hospitales generales mexicanos y de países en desarrollo, por lo que nuestros datos pueden representar un problema de alcance mayor. Sin embargo, existen limitaciones a nuestras inferencias. En primer lugar, aunque el HGRL es un hospital general, maneja pacientes de alta complejidad pues en el periodo de estudio no existía un hospital de alta especialidad a donde referirlos; entonces, es posible que nuestros resultados representen más la situación de hospitales especializados que de los generales. En segundo lugar, nuestros resultados pudieran estar sesgados por un importante incremento de la resistencia a meticilina en 2007, que pudiera revertirse espontáneamente en los años subsecuentes. Consideramos que esto es poco probable pues nuestras políticas de aislamiento y control de uso de antibióticos han

sido paulatinamente más estrictas en años recientes. Finalmente, es también posible que otros hospitales mexicanos hayan tenido éxito en donde nosotros hemos fallado, quizá con medidas más estrictas de antisepsia y control de uso de antibióticos o con la búsqueda prospectiva de los pacientes colonizados.

Podemos concluir que la proporción de SARM se ha incrementado en el HGRL y que es muy posible que ello represente un problema en otros hospitales mexicanos. Siguiendo el ejemplo de hospitales que han sido exitosos en el control, es evidente que requerimos de la implementación de rigurosas medidas: higiene de manos, precauciones de contacto en pacientes portadores y control del uso de antibióticos. Es posible que, de persistir los altos niveles de resistencia, pudiera justificarse el escrutinio de portadores para su aislamiento.²⁷ Sin embargo, en espera de estudios contundentes, pareciera más importante ahora reforzar medidas de prevención tales como el lavado de manos, la promoción de la asepsia y la vigilancia de la calidad de los insumos.

REFERENCIAS

- Velázquez M. Surgimiento y diseminación de *Staphylococcus aureus* meticilinoresistente. *Salud Pública Mex* 2005; 47: 381-7.
- Fey PD, Said SB, Rupp ME, et al. Comparative Molecular Analysis of Community- or Hospital- Acquired Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother* 2003; 47: 196-203.
- Naimi TS, LeDell KH, Como-Sabetti K, et al. Comparison of Community- and Health Care-Associated Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Infection. *JAMA* 2003; 290: 2976-84.
- Mamani E, Luján D, Pajuelo G. Perfil de sensibilidad y resistencia de *Staphylococcus aureus*. Experiencia en el hospital nacional Hipólito Unanue. *An Fac Med Lima* 2006; 67: 120-4.
- Aires de Sousa M, Conceição T, Simas C, de Lencastre H. Comparison of Genetic Backgrounds of Methicillin-Resistant and -Susceptible *Staphylococcus aureus* Isolates from Portuguese Hospitals and the Community. *J Clin Microbiol* 2005; 43: 5150-7.
- Nodarse R. Estafilococos multirresistentes: uso del disco de oxacilín como marcador de resistencia a antibióticos. *Rev Cubana Med Milit* 2001; 30: 7-10.
- Jevons MP, Goes AW, Parker MT. Methicillin resistance in staphylococci. *Lancet* 1963; 1: 904-7.
- Barber M. Methicillin-resistant staphylococci. *J Clin Pathol* 1961; 14: 385-93.
- Domínguez M, Pujol M. Cambios en la epidemiología de *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina. Recomendaciones para el control de su diseminación. Control de Calidad. SEIMC. Disponible en: http://www.seimc.org/control/revi_Bacte/Marsactrl.htm
- Navarro NM, Cardoza AJ, Rendón IC, Rivera CE. Resistencia a los Antibióticos en Cepas Comunitarias y Hospitalarias de *Staphylococcus aureus*. *Boletín Clínico del Hospital Infantil del Estado de Sonora (Mex)* 2001; 18: 9-13.
- Faria NA, Oliveira DC, Westh H, et al. Epidemiology of Emerging Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) in Denmark: a Nationwide Study in a Country with Low Prevalence of MRSA Infection. *J Clin Microbiol* 2005; 43: 1836-42.
- Graffunder EM, Venezia RA. Risk factors associated with nosocomial methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) infection including previous use of antimicrobials. *J Antimicrob Chemother* 2002; 49: 999-1005.
- Jungk J, Como-Sabetti K, Stinchfield P, Ackerman P, Harriman K. Epidemiology of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* at a Pediatric Healthcare System, 1991-2003. *Pediatr Infect Dis J* 2007; 26: 339-44.
- Shopsin B, Mathema B, Martinez J, et al. Prevalence of methicillin-resistant and methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* in the community. *J Infect Dis* 2000; 182: 359-62.
- Simor AE, Ofner-Agostini M, Bryce E, et al. The evolution of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in Canadian hospitals: 5 years of national surveillance. *CMAJ* 2001; 165: 21-6.
- Muller A, Mauny F, Talon D, Donnan PT, Harbarth S, Bertrand X. Effect of individual- and group-level antibiotic exposure on MRSA isolation: a multilevel analysis. *J Antimicrob Chemother* 2006; 58: 878-81.
- Grayson ML. The Treatment Triangle for Staphylococcal Infections. *N Engl J Med* 2006; 355: 724-7.
- Huang H, Flynn NM, King JH, Monchaud C, Morita M, Cohen SH. Comparisons of Community-Associated Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) and Hospital-Associated MRSA Infections in Sacramento, California. *J Clin Microbiol* 2006; 44: 2423-7.
- Chambers HF. The Changing Epidemiology of *Staphylococcus aureus*? *Emerg Infect Dis* 2001; 7: 178-82.
- Velazquez M, Aires de Sousa M, Echaniz A, et al. Surveillance of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* in a Pediatric Hospital in Mexico City during a 7-Year Period (1997 to 2003): Clonal Evolution and Impact of Infection Control. *J Clin Microbiol* 2004; 42: 3877-80.
- National Committee for Clinical Laboratory Standards. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing for bacteria that grows aerobically. (Eleventh Informational Supplement). Wayne (PA): NCCLS; 2001, Document M100-S11.
- Macías HA, Medina VH, Barret JM, et al. Estafilococo resistente a meticilina en un hospital general de León, Guanajuato. *Enferm Infect Microbiol* 1993; 13: 123-7.
- Gorwitz RJ, Jernigan DB, Powers JH, Jernigan JA, Participants in the CDC Convened Experts' Meeting on Management of MRSA in the Community. Strategies for clinical management of MRSA in the community: Summary of an experts' meeting convened by the Centers for Disease Control and Prevention. 2006. Disponible en: http://www.cdc.gov/ncidod/dhqp/ar_mrsa_ca.html
- Sadoyma G, Diogo A, Pinto-Gontijo P. Central venous catheter-related bloodstream infection caused by *Staphylococcus aureus*: microbiology and risk factors. *Braz J Infect Dis* 2006; 10: 100-06.
- Chaix C, Durand ZI, Alberti C, Brun BC. Control of Endemic Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*: A Cost-Benefit Analysis in an Intensive Care Unit. *JAMA* 1999; 282: 1745-51.
- Pittet D, Waldvogel FA. To control or not to control colonization with MRSA... that's the question! *Q J Med* 1997; 90: 239-41.
- Eveillard M, Lancien E, Bernaud G, et al. Impact of screening for MRSA carriers at hospital admission on risk-adjusted indicators according to the imported MRSA colonization pressure. *J Hosp Infect* 2005; 59: 254-8.

Reimpresos:

Dr. José A. Álvarez-Canales
Universidad de Guanajuato
20 de Enero No. 929
37320, León Gto.

Fax: 477-7-14-58-59

Correo electrónico: micros_iesus@yahoo.com

Recibido el 24 de abril de 2008.

Aceptado el 7 de enero de 2009.