

BREVE ANÁLISIS DEL IMPACTO CLÍNICO Y EPIDEMIOLÓGICO DE LA COLONIZACIÓN NASAL POR *STAPHYLOCOCCUS AUREUS* RESISTENTE A LA METICILINA (SARM) EN UNA SERIE DE 63 PACIENTES ONCOLÓGICOS

Tomás García Lozano^a

Fechas de recepción y aceptación: 3 de marzo de 2014, 24 de marzo de 2014

Resumen: Introducción: *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina (SARM) asocia una elevada morbimortalidad y elevados costes hospitalarios. Las repercusiones clínicas en el paciente con cáncer tienen enorme trascendencia clínica. El control de los casos y la vigilancia epidemiológica son necesarios. El objetivo de nuestro estudio fue analizar los pacientes infectados y/o colonizados por SARM y evaluar aquellos pacientes que estuvieron colonizados y posteriormente se infectaron o solo estuvieron colonizados.

Material y métodos: Se realizó un estudio retrospectivo de 63 pacientes infectados y/o colonizados por SARM del periodo de enero del 2011 a septiembre del 2012.

Resultados: Del total de estos 63 pacientes en los que se informó SARM (de cualquier localización), 23 (36,50%) estaban colonizados (SARM nasal +) y 40 (63,49%) no estaban colonizados (SARM nasal -). Del total de colonizados (23, SARM nasal +), 20 (86,95%) estaban infectados y 3 (13,04%) no infectados. Del total de los no colonizados (40, SARM nasal -), 39 (97,50%) estaban infectados y 1 (2,50%) no estaba infectado. Del total de todos los pacientes (63), 20 (31,70%) de ellos estaban colonizados e infectados.

Conclusiones: En nuestro estudio, un considerable número de pacientes infectados estaban colonizados (31,70%) y tuvieron que ser aislados, disparando de forma conside-

^a Doctor en Medicina. Especialista en Microbiología. Servicio de Análisis Clínicos y Microbiología, Fundación Instituto Valenciano de Oncología (FIVO).Valencia. España.

Correspondencia: Servicio de Análisis Clínicos y Microbiología, Fundación Instituto Valenciano de Oncología. Calle Gregorio Gea, 31. 46009 Valencia. España.

E-mail: tglmicro@gmail.com



table los costes intrahospitalarios. La aplicación de medidas de control y el diagnóstico rápido son las principales estrategias que considerar para no repercutir de manera negativa en los pacientes y en el centro hospitalario.

Palabras clave: impacto clínico y epidemiológico, *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina, colonización, pacientes oncológicos.

Abstract: Background: Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) associated with high morbidity and mortality and high hospital costs. The clinical impact in patients with cancer has enormous clinical importance. The control cases and epidemiological surveillance is needed. The aim of our study was to analyze patients infected and / or colonized by MRSA and evaluate patients who were colonized and subsequently infected or were only colonized.

Methods: A retrospective study of 63 patients infected and / or colonized with MRSA was conducted for the period January 2011 to September 2012.

Results: Of these 63 patients in whom MRSA (from any location), 23 (36.50%) were colonized reported (MRSA nasal +) and 40 (63.49%) were not colonized (nasal MRSA -) . the total colonized (23, nasal MRSA +), 20 (86.95%) were infected and 3 (13.04%) uninfected. Of the total non-colonized (40, nasal MRSA -), 39 (97.50%) were infected and 1 (2.50%) were not infected. Of the total of all patients (63), 20 (31.70%) of them were colonized and infected.

Conclusions: In our study, a considerable number of patients were colonized or infected (31.70%) and had to be isolated, firing significantly in-hospital costs. The implementation of control measures and rapid diagnosis are the main strategies to consider to not impact negatively on patients and the hospital.

Keywords: clinical and epidemiological impact, methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, colonization, cancer patients.

1. INTRODUCCIÓN

El análisis y control de los pacientes colonizados y/o infectados por *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (SARM) es fundamental debido a la gran morbimortalidad que asocian¹.

En el paciente oncológico, las repercusiones clínicas son de gran trascendencia y desde el punto de vista epidemiológico y/o de la vigilancia intrahospitalaria es necesario el control de los casos. La importancia del cribado de pacientes oncológicos previo ingreso mediante el estudio de la presencia o no de SARM en fosas nasales permite dar una in-



formación de gran envergadura, incluyendo la caracterización de pacientes colonizados o no.

Staphylococcus aureus resistente a meticilina (SARM) es un microorganismo que desencadena un importante gasto hospitalario^{2,3} y tiene gran capacidad de transmisibilidad intrahospitalaria⁴, agravando en muchas ocasiones la evolución clínica de los pacientes y, especialmente, en pacientes oncológicos.

Existen numerosas guías para el control de SARM intrahospitalario⁵ y multitud de medidas de control, pero pocas se ajustan a este tipo de pacientes.

Algunos hospitales han diseñado algoritmos de detección precoz de SARM mediante técnicas de biología molecular⁶, previa entrada a unidades como la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI), que permiten aclarar la situación de colonización o no de SARM en pocas horas. Estas políticas de vigilancia epidemiológica permiten tener el control de los pacientes colonizados e inferir resultados, lo que provoca descensos sustanciales de prevalencia/incidencia de infección por SARM.

Para conocer la transmisibilidad y las implicaciones del personal sanitario en los cuidados, se han planteado estudios de detección de SARM colonizador en trabajadores y en pacientes oncológicos mediante métodos enzimáticos cromogénicos^{7,8}. Otros estudios han comparado métodos moleculares frente a los procedimientos microbiológicos clásicos y en algunas otras publicaciones se comparan métodos moleculares entre sí; sea cual sea dicho origen, se habla en términos de sensibilidad y especificidad muy ajustada⁹.

El objetivo de nuestro estudio fue analizar a los pacientes infectados y/o colonizados por SARM, entendiendo SARM colonizador la detección de SARM nasal, y evaluar a aquellos pacientes que estuvieron colonizados y posteriormente se infectaron o solo estuvieron colonizados (SARM nasal positivo).

2. MATERIAL Y MÉTODOS

La serie de pacientes estudiada pertenece a un centro hospitalario monográfico oncológico (tumores sólidos y hematológicos) que posee un total de 228 camas, incluyendo hospitalización domiciliaria, con una media de 6.300 urgencias anuales y un 22% de ingresos al año procedentes de urgencias y servicios programados, principalmente quirúrgicos.

El diseño de estudio realizado fue retrospectivo e incluyó a todos los pacientes que estuvieron colonizados y/o infectados por SARM. El periodo fue desde enero del 2011 hasta septiembre del 2012.

Se consideró pacientes colonizados a los pacientes que presentaron o en los que se aisló SARM nasal y pacientes infectados a aquellos donde se aisló SARM en alguna otra



localización asociada a clínica infecciosa. En nuestro estudio, no analizamos los cuadros clínicos (infección activa) ni las variables epidemiológicas temporales implicadas, solo y exclusivamente, la presencia o ausencia del aislamiento de SARM.

Para el procesamiento de los exudados nasales se utilizaron medios de cultivo sólidos (agar chocolate y CHROMagar MRSA II, de Becton Dickinson, Franklin Lakes, NJ, USA) y líquidos [Brain Heart Infusion, B.H.I, (BD)]. Estuvieron 24 horas en incubación a 37 °C y en atmósfera de CO₂ (5-10%) para agar chocolate y a 37 °C para el CHROMagar MRSA II® (BD) y B.H.I (Becton Dickinson, Franklin Lakes, NJ, USA).

Se estudiaron las colonias blancas en agar chocolate sospechosas del género *Staphylococcus* spp. y las colonias rosas en CHROMagar MRSA II® (BD), según recomendaciones del fabricante. Tras 48 horas de incubación a temperatura ambiente con B.H.I (BD), se realizó la resiembra en medio de agar chocolate, procediendo del mismo modo que las siembras originales. La identificación de los aislados se realizó mediante la tinción de Gram, la prueba de la catalasa y la prueba de aglutinación en látex (Slidex® Staph plus de bioMérieux, Marcy, l'Étoile, France) para la detección de factor de aglutinación y/o proteína A (coagulasa positivo). Si en la tinción de Gram se identificaban cocos grampositivos con disposición en racimos, catalasa positivo y coagulasa positivo se identificaba como *Staphylococcus aureus*. Para completar el estudio de sensibilidad y caracterización fenotípica de SARM, se utilizó el método de difusión Kirby-Bauer con disco-placa en Mueller-Hinton (bioMérieux®, Marcy, l'Étoile, France) a 37 °C, incluyendo la oxacilina-cefoxitina y lectura a las 24 horas, según puntos de corte y recomendaciones del CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute).

El análisis estadístico se realizó mediante el Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) para Windows (versión 15.0; SPSS Inc., Chicago, IL, EEUU). Las variables cualitativas se analizaron con estadísticos de contraste (chi-cuadrado).

3. RESULTADOS

De los 63 pacientes infectados e incluidos en el estudio, las cepas de SARM se aislaron en los siguientes tipos de muestras: 31 exudados de herida, 23 exudados nasales, 19 esputos, 9 orinas, 3 exudados faríngeos, 3 abscesos, 2 aspirados bronquiales, 2 de sangre, 2 de fístula, 1 de catéter, 1 exudado ótico, 1 de sonda, 1 exudado conjuntival y 1 lavado broncoalveolar.

Se produjeron 63 casos (27 mujeres y 36 hombres) de infección y/o colonización. Del total de estos 63 pacientes en los que se informó SARM (de cualquier localización), 23 (36,50%) estaban colonizados (SARM nasal +) y 40 (63,49%) no estaban colonizados (SARM nasal -).



Del total de colonizados (23, SARM nasal +), 20 (86,95%) estaban infectados y 3 (13,04%) no infectados.

Del total de los no colonizados (40, SARM nasal -), 39 (97,50%) estaban infectados y 1 (2,50%) no estaba infectado.

Del total de todos los pacientes (63), 20 (31,70%) de ellos estaban colonizados e infectados (tabla 1).

TABLA 1
*Tabla de contingencia SARM nasal * infectado por SARM*

Recuento		Infectado por SARM		Total
		Sí	No	
SARM nasal	Sí	20	3	23
	No	39	1	40
	Total	59	4	63

Se encontraron diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,05$) en aquellos pacientes que presentaron infección por SARM y estaban colonizados por SARM nasal.

4. DISCUSIÓN

La infección por SARM eleva exponencialmente la morbimortalidad. La presencia de SARM en hospitales españoles sigue siendo un problema de gran envergadura, tanto desde el punto de vista clínico como por el gasto hospitalario. Un estudio español publicado en el 2009 predijo que el coste del episodio por bacteriemia/SARM alcanzaba una media de 11.044 €¹¹.

Entre los factores que dan lugar a un aumento de SARM encontramos los siguientes: la presión selectiva del uso de antimicrobianos (fluoroquinolonas, cefalosporinas de tercera generación y carbapenemes), la selección de cepas resistentes y la transmisibilidad horizontal en centros donde se concentran pacientes portadores de SARM o donde las infecciones asociadas a cuidados sanitarios (IACS) son de gran importancia¹².

El documento de consenso GEIH-SEIMC y SEMPSPH habla claramente de las medidas de vigilancia de SARM y la importancia de la implantación en los hospitales españoles, y otros documentos detallan las estrategias de prevención de la transmisión de SARM en hospitales^{13,14}.



La capacidad de adaptación y su versatilidad hacen de este un microorganismo con un gran potencial de virulencia. Coloniza, infecta, metastatiza, desencadena biofilms y origina bacteriemias; se trata de un patógeno con elevada adaptabilidad y capacidad para desencadenar infección.

Los mecanismos genéticos implicados en dicha plasticidad genética son debidos a la presencia o adquisición del gen *mecA* que codifica una PBP2a con escasa afinidad por los betalactámicos. Este gen *mecA*, junto a los genes *mecR* y *mecI*, forman el complejo *mec*, que reside en una isla de patogenicidad móvil denominada SCCmec (*staphylococcal cassette chromosome mec*). Existen diferencias genéticas entre distintos *cassetes* y ello permite diferenciar en muchas ocasiones las cepas comunitarias y hospitalarias mediante técnicas de biología molecular.

El conocimiento de la colonización de SARM es crucial y la velocidad con la que se informa, de extraordinaria importancia; por ello, en determinados servicios médicos y/o quirúrgicos de algunos hospitales se ha optado por técnicas de biología molecular; decisión extraordinariamente acertada.

En nuestro estudio, un considerable número de pacientes infectados estaban colonizados (31,70%) y tuvieron que ser aislados, lo que dispara de manera considerable los costes intrahospitalarios (algo que no es motivo de nuestro análisis). En todos de los casos, solo y exclusivamente, se supo si estaban colonizados o no, tras conocer la infección por SARM, mediante la recogida posterior de exudado nasal.

Actualmente se han desarrollado multitud de técnicas “rápidas” de detección de SARM procedentes de exudado nasal mediante la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) a tiempo real¹⁰. Estas técnicas están siendo utilizadas en zonas de ingreso restringido y en algoritmos de cribado poblacional muy concreto. No obstante, aun conociendo su elevado coste por técnica, se ha de valorar también el coste-beneficio obtenido en determinadas circunstancias y en determinados ambientes hospitalarios.

Concluimos que el conocimiento de qué pacientes están colonizados es crucial y que la aplicación de medidas de control son sencillas, lo que redundará en evitar infecciones y generar gasto hospitalario.

BIBLIOGRAFÍA

1. Crosgrave SE, Sakoulas G, Perencevich EN, Schwaber MJ, Karchmer AW and Carmeli Y. Comparison of mortality associated with methicillin-resistant and methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* bacteremia: a meta-analysis. *Clin Infect Dis*, 2003; 36: 53-59.



2. COP BJ, Nix DE, Armstrong EP. Clinical and economic analysis of methicillin-susceptible and –resistant *Staphylococcus aureus* infections. *Ann Pharmacother*, 2004; 38: 1377-82.
3. Gould IM. Costs of hospital-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) and its control. *Int J Antimicrob*, 2006; 28: 379-84.
4. Wenzel RP, Reagan DR, Bertino JS Jr, Baron EJ, Arias KA. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* outbreak: a consensus panel's definition and Management guidelines. *Am J Infect Control*, 1998; 26: 102-10.
5. Rodríguez Baño J, Millán AB, Domínguez MA, Almirante B, Cercenado E, Padiella B, et al. Medidas de control de *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina en hospitales españoles. Encuesta del proyecto SARM 2003 GEIH/GEMARA/REIPI. *Enferm Infecc Microbiol Clin*, 2006; 24: 149-56.
6. Park SH, Jang YH, Sung H, Kim MN, Kim JS, Park YJ. Performance evaluation of BD GeneOhm MRSA PCR assay for detection of nasal colonization of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* at endemic intensive care units. *Korean J Lab Med*, 2009; 29: 439-47.
7. García-Lozano T, Egido A, Contel E, Picón MI, Martínez MA, Aznar E. ¿Es necesario conocer qué trabajadores son portadores de SARM en contacto con enfermos oncológico? *Rev Esp Quimioter*, 2012; 25: 252-255.
8. Nahimana I, Francioli P, Blanc DS. Evaluation of three chromogenic media (MRSA-ID, MRSA-Select and CHROMagar MRSA) and ORBAB for surveillance cultures of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Clin Microbiol Infect*, 2006; 12: 1168-74.
9. Hee Jin Huh MD, Eu Suk Kim MD, Seok Lae Chae MD. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in Nasal Surveillance Swabs at an Intensive care unit: an evaluation of th LightCycler MRSA Advance Test. *Ann Lab Med*, 2012; 32: 407-412.
10. De San N, Denis O, Gasasira MF, De Mendonca R, Nonhoff C, Struelens MJ. Controlled evaluation of the IDI-MRSA assay for detection of colonization by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in diverse mucocutaneous species. *J Clin Microbiol*, 2007; 45: 1098-101.
11. Rubio-Terrés C, Garau J, Grau S, Martínez-martínez L. On behalf of the cost of Resistance Study Group. Cost of bacteraemia caused by methicillin-resistance vs. methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* in Spain: a retrospective cohort study. *Clin Microbiol Infect*, 2010; 16: 722-8.
12. Asensio A. Eficacia de las medidas de control para evitar la transmisión de SARM en las instituciones. Una visión actual. *Enferm Infecc Microbiol Clin*, 2006; 24: 147-8.



13. Calfee DP, Salgado CD, Classen D, M. Arias K, Podgorny K, Anderson DJ, et al. Strategies to prevent transmission of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in acute care hospitals. *Infect Control Hosp Epidemiol*, 2008; 29: 62-S80.
14. Rodríguez-Baño J, Bischofberger C, Álvarez-Ilerma F, Asensio A, Delgado T, García-Arcal D, et al. Vigilancia y control de *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina en hospitales españoles. Documento de consenso GEIH-SEIMC y SEMSPH. *Enferm Infecc Microbiol Clin*, 2008; 26: 285-98.

