

Aspectos epidemiológicos de la relación entre infección y colonización por *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina

Epidemiological aspects of the relationship between infection and colonization by methicillin-resistant Staphylococcus aureus

Dr. Antonio Pareja Bezares

Hospital U. Son Llàtzer

Correspondencia

Dr. Antonio Pareja Bezares
Hospital U. Son Llàtzer
Ctra. de Manacor, 07198 Palma
Tel.: +34 871 20 20 00 - E-mail: tpareja.bezares@gmail.com

Recibido: 4 - II - 2019

Aceptado: 25 - IV - 2019

doi: 10.3306/MEDICINABALEAR.34.02.13

Resumen

Objetivos: Estudiar aspectos epidemiológicos de la relación infección-colonización por *Staphylococcus aureus* Resistente a la Meticilina (MRSA).

Metodología: Casos incidentes de MRSA en Hospital Son Llàtzer de Palma en 10 años (Enero 2003 a Diciembre 2012). Estudio descriptivo transversal. Principales variables: muestra clínica donde se aisló MRSA, colonización nasal y/o cutánea y distribución por edad y sexo. Se hizo análisis estadístico univariante, bivariante y multivariante.

Resultados: 691 casos estudiados, 688 con muestra clínica. Media de edad 68,2 años (IC_{95%}:66,8-69,6), 417 hombres (60,3%). MRSA en muestras de herida 46,7% y respiratorias 30,6%. 53,5% presentaban colonización nasal y 38,4% cutánea. A nivel bivariante, las muestras de heridas y respiratorias se asociaron a colonización nasal. Muestras de orina se asociaron a colonización cutánea. A nivel multivariante, las variables que mejor explicaban la presencia de MRSA en muestras de herida fueron ser hombre, mayor de 65 años y presentar colonización nasal. Para MRSA en muestras respiratorias fueron ser hombre y colonización nasal. Y para MRSA en muestras de orina consistieron en ser mayor de 65 años y tener colonización cutánea.

Conclusiones: MRSA fue aislado mayoritariamente en muestras de herida y respiratorias. La colonización más frecuente fue la nasal.

Palabras clave: *Staphylococcus aureus* Resistente a la Meticilina, MRSA, muestras heridas, muestras respiratorias, muestras urinarias, colonización nasal, colonización cutánea.

Abstract

Objectives: Examine epidemiological aspects of the relationship infection-colonization by Methicillin Resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA).

Methods: MRSA incident cases at Son Llàtzer Hospital in Palma during 10 years (January 2003 to December 2012). Study transversal descriptive. Principal variables: clinical sample where MRSA were isolated, nares or/and cutaneous colonization, age and sex. Univariate, bivariate and multivariate statistical analyses were undertaken.

Results: 691 cases were studied, 688 with clinical samples. Mean age was 68.2 years (CI_{95%}:66.8-69.6), 417 men (60.3%). MRSA isolated in samples from wounds 46.7% and in respiratory 30.6%. 53.5% had nares colonization and 38.4% cutaneous. At the bivariate level, wounds and respiratory samples were associated to nares colonization. Urine samples were associated to cutaneous colonization. At the multivariate level, the variables that better explained the presence of MRSA in wound samples were to be men, over 65 years old and have nares colonization. For MRSA in respiratory samples were to be men over 65 years old and have nares colonization. For MRSA in urine samples, to be over 65 years old and have cutaneous colonization.

Conclusions: MRSA was mainly isolated in wound and respiratory samples. Nares colonization was the most frequent.

Keywords: Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, MRSA, wounds samples, respiratory samples, urine samples, nares colonization, cutaneous colonization.

Introducción

Staphylococcus aureus es parte de la flora bacteriana habitual de los seres humanos y también se puede encontrar en otros mamíferos, así como en aves. Se sabe, a través de registros históricos, que esta bacteria ha sido una causa importante de infecciones en los seres humanos. Incluso en momias egipcias se ha visto que tienen alteraciones patológicas compatibles con osteomielitis estafilocócica. Este microorganismo tiene la capacidad excepcional de transformarse y estar un paso por delante de las novedades terapéuticas.

Staphylococcus aureus sigue siendo una gran amenaza para la salud humana. Históricamente, *Staphylococcus aureus* fue sin duda un patógeno significativo antes del desarrollo de los antibióticos. Por ejemplo, en el siglo pasado, *Staphylococcus aureus* fue una causa de muerte importante en la pandemia de gripe de 1918, entre los que desarrollaron neumonía bacteriana secundaria.

Staphylococcus aureus es un patógeno capaz de causar infecciones en cualquier parte del cuerpo, desde formas leves a fatales y tanto en la comunidad como en los hospitales.

En un estudio llevado a cabo por el National Nosocomial Infection Surveillance System (NNISS) de 1990 a 1999, *Staphylococcus aureus* fue la causa más frecuente de infecciones nosocomiales en general¹. Otros estudios han mostrado que *Staphylococcus aureus* es la causa principal de las infecciones nosocomiales del torrente sanguíneo¹⁻². Un estudio británico de dos grandes hospitales, donde se incluían 216.644 pacientes hospitalizados desde abril de 1997 a marzo de 2004 señaló que la incidencia global de infecciones del torrente sanguíneo por *Staphylococcus aureus* se había incrementado significativamente, debido principalmente al aumento de bacteriemias por cepas de *Staphylococcus aureus* Resistente a la Meticilina (MRSA, por sus siglas en inglés)³. Cabe destacar el mal pronóstico de la endocarditis infecciosa por MRSA, que es la complicación más grave de la bacteriemia, en comparación con *Staphylococcus aureus* Sensible a la Meticilina (MSSA).

El tratamiento inicial de las infecciones por *Staphylococcus aureus* en los 40 incluía un antibiótico β -lactámico, la penicilina. Sin embargo, a finales de la misma década, el 50% de las cepas de *Staphylococcus aureus* eran resistentes a la penicilina en USA. En 2005, más del 90% de las cepas de *Staphylococcus aureus* aisladas en los hospitales de todo el mundo eran resistentes a la penicilina. Este microorganismo en la década de los 50 surgió como una causa importante de infecciones nosocomiales graves.

La metilina es una penicilina semisintética, que fue introducida en 1960 como una alternativa a la penicili-

na para tratar infecciones por *Staphylococcus aureus*. Desde el principio de su comercialización comenzaron a aparecer cepas de *Staphylococcus aureus* con resistencia a la metilina. La primera cepa MRSA se aisló en un hospital del Reino Unido en 1961 poco después de su introducción en 1960.

La prevalencia de MRSA también varía de acuerdo con el origen de la muestra. Por ejemplo, la prevalencia de MRSA entre los *Staphylococcus aureus* aislados y considerados como origen de la neumonía nosocomial es de más del 30%; para los aislados en la infecciones de las vías urinarias está entre el 20% y 30% de entre los aislados de hemocultivos; en cambio, entre los aislamientos asociados con infecciones de piel y tejidos blandos es del 20%. La razón podría ser debida al tratamiento antibiótico prolongado de los pacientes gravemente enfermos, que generalmente tienen estancias hospitalarias más largas, lo que resulta en una mayor presión antibiótica. También se ha estudiado la distribución en diferentes salas de los hospitales, y se ha encontrado que el mayor porcentaje de MRSA está en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI). MRSA se aísla con mayor frecuencia en los hombres que en las mujeres. En cuanto a la relación entre la edad y la prevalencia de MRSA, la distribución tanto de MSSA como de MRSA entre los diferentes grupos de edad se ha encontrado similar. Sin embargo, con la excepción de los recién nacidos, las infecciones por *Staphylococcus aureus* se incrementan más a menudo con el aumento de la edad, pero su prevalencia disminuye después de 75 años.

La transmisión de MRSA se mantiene mediante un ciclo dinámico de transmisión entre los seres humanos y su entorno. La "transferencia" de MRSA a partir de un paciente afectado a un huésped susceptible ocurre habitualmente a través de las manos del personal sanitario aunque los objetos contaminados, las superficies y el aire pueden estar implicados en la transmisión, ya sea directa o indirectamente.

MRSA se encuentra colonizando varias localizaciones del cuerpo humano, siendo la ventana anterior nasal el lugar más común en los portadores. Un estudio observacional retrospectivo en EE.UU. mostró que la tasa de portadores de MRSA era del 10,8%, entre ellos, el 85,3% eran portadores nasales asintomáticos⁴. La colonización por MRSA ha mostrado que puede generar 10 veces más infecciones nosocomiales en comparación con la colonización por MSSA⁵.

Los portadores de MRSA pueden propagar sus cepas al medio ambiente de diversas maneras. Las personas con infecciones del tracto respiratorio superior o de heridas producen grandes cantidades de MRSA y se les conoce como "personas nube". Algunas personas propagan el microorganismo después del tratamiento con antibióticos, otras lo transmiten dependiendo del lugar

de colonización y hay quien, al parecer, no propaga. Por tanto, MRSA puede contaminar áreas frecuentemente y la frecuencia de contaminación se correlaciona con el número de sitios del cuerpo con cultivo positivo. Los pacientes infectados por lo general propagan más MRSA que los que están sólo colonizados. La dosis infecciosa para la mayoría de patógenos nosocomiales asociados con el medio ambiente parece ser baja. Para *Staphylococcus aureus*, menos de 15 células fueron suficientes para causar infección en lesiones experimentales.

Staphylococcus aureus es un microorganismo comensal que se ubica y multiplica principalmente en la ventana anterior nasal, aunque también se puede aislar en otras áreas incluyendo faringe, axilas, ingles, periné e incluso en piel sana. La colonización estafilocócica es un proceso complejo y multifactorial. Se calcula que entre el 30-60% de seres humanos sanos son portadores de *Staphylococcus aureus* y ese estado de portador se asocia con un aumento de tres veces en el riesgo de desarrollar una infección clínica⁶.

La colonización puede ser persistente o intermitente. La colonización persistente se refiere a la colonización "crónica" por la misma cepa, generalmente en múltiples localizaciones y que no ha causado infección clínica. La colonización persistente habitualmente no tiene por que ser tratada, aunque a veces se intenta la erradicación, no siempre necesariamente con éxito. Aproximadamente el 20% de las personas sanas mantienen una colonización persistente. El personal de salud, por ejemplo, puede colonizarse por MRSA esporádicamente en la nariz o en la piel durante su trabajo. Esta colonización intermitente suele indicar que dicho personal sanitario se coloniza con diferentes cepas y durante cortos períodos de tiempo. La colonización intermitente representa aproximadamente un 30% del total de la colonización. El 50% restante, por razones desconocidas, no son susceptibles de ser portadores.

Se plantea que la colonización por MRSA del personal sanitario, tanto intermitente como persistente, puede constituir un riesgo aumentado para la difusión de esta bacteria a pacientes u otro personal sanitario⁷.

La tasa de portadores de *Staphylococcus aureus* es más alta en personas de raza blanca, en hombres y edades avanzadas. Los pacientes con diabetes mellitus, pacientes sometidos a hemodiálisis o diálisis peritoneal continua, enfermedad hepática en fase terminal, VIH, enfermedades de la piel (por ejemplo, eczema o psoriasis), obesidad e historia de accidente cerebrovascular tienen tasas más altas de portadores nasales de *Staphylococcus aureus*. Los factores ambientales también pueden influir en el estado de portador nasal. La hospitalización, por ejemplo, ha demostrado ser un factor de riesgo importante. Además, hasta el 65% de las personas con cultivos positivos que viven en un hogar "comparten" ce-

pas genotípicamente idénticas. Las personas que pasan mucho tiempo juntas en espacios reducidos como presos, soldados en instrucción básica, etc. están también en riesgo de ser portadores. Por último, hay cepas que pueden tener un ciclo compartido entre las mascotas y los humanos con los que están en contacto.

El hecho de ser portador de *Staphylococcus aureus* rara vez es causa de enfermedad en personas sanas, pero se asocia con un mayor riesgo de infecciones en diferentes poblaciones de pacientes. El 80% de las bacteriemias estafilocócicas nosocomiales son causadas por cepas de *Staphylococcus aureus* que colonizan a los pacientes durante el ingreso hospitalario. En comparación con los no portadores, los portadores de *Staphylococcus aureus* tienen aproximadamente cuatro veces más riesgo de desarrollar bacteriemias estafilocócicas nosocomiales. Ser portador de MRSA se asocia con un riesgo aún mayor que los portadores de MSSA. En el estudio de Davis et al. el 19% de los pacientes con colonización por MRSA en el momento del ingreso y el 25% de los que adquirieron la colonización durante la hospitalización desarrolló infección por MRSA, en comparación con el 1,5% y el 2,0% de los pacientes colonizados con MSSA al ingreso y durante la hospitalización respectivamente⁸. Los pacientes con colonización nasal por MRSA tienen un riesgo significativamente mayor de desarrollar infección de la herida por estafilococos después de un procedimiento quirúrgico que aquellos que no están colonizadas⁴⁰. Según un meta-análisis, publicado en el año 2008, la colonización por MRSA estuvo asociada con un incremento de 4 veces en el riesgo de infección en comparación con MSSA⁹.

Se han publicado trabajos donde se plantea que el tiempo medio de portador de MRSA estaría por encima de los 40 meses¹⁰⁻¹⁴.

Los portadores tanto de MSSA como de MRSA parece que juegan un papel clave en la epidemiología y la patogenia de las infecciones asociadas a la comunidad y las asociadas a hospitales.

El objetivo de esta investigación fue estudiar diferentes aspectos epidemiológicos de la relación existente entre infección y colonización por *Staphylococcus aureus* Resistente a la Meticilina en el Hospital Son Llàtzer de Palma en un período de 10 años (Enero de 2003 hasta Diciembre de 2012).

Metodología

Se realizó un estudio descriptivo transversal. Incluyéndose como población de estudio todos los casos incidentes de MRSA identificados en el Laboratorio de Microbiología y registrados en la base de datos Sistema de Notificación Automática de Microorganismos Multirresistentes (SNA-

MoMR), del Hospital Son Llàtzer, durante el período de 1 enero de 2003 hasta 31 de diciembre de 2012 (10 años). Para cada caso incidente de MRSA se recogieron una serie de variables que junto con su definición operativa y categorización se exponen a continuación:

VARIABLE	DEFINICIÓN OPERATIVA	CATEGORÍAS
Edad	Edad en el momento de la identificación de MRSA en el Hospital. Calculada a partir de la Fecha de Nacimiento y Fecha de Identificación.	Años cumplidos
Sexo	El que consta en la Historia Clínica.	Mujer Hombre
Muestra Clínica	Muestra biológica donde se aisló MRSA (se han agrupado para aumentar la eficiencia según el número de casos).	Herida* Hemocultivos** Respiratoria*** Orina**** Sin Muestra Clínica*****
Colonización[§] Nasal	Aislamiento de MRSA en un frotis nasal.	Si No
Colonización[§] Cutánea	Aislamiento de MRSA en un frotis cutáneo (axilar y/o inguinal).	Si No
Colonización[§] Nasal y Cutánea	Aislamiento de MRSA en un frotis nasal y en un frotis cutáneo (axilar y/o inguinal) al mismo tiempo.	Si No

- *Herida: quirúrgicas, no quirúrgicas, úlceras dérmicas, cualquier lesión cutánea, mucosa o conjuntival.
- **Hemocultivos, se han incluido: hemocultivos o cultivos de catéteres, cuando no se hizo hemocultivo del caso.
- ***Respiratoria: esputos espontáneos, inducidos, aspirados nasofaríngeos, bronquiales y lavados bronco-alveolares.
- ****Orina, se han incluido: orina de micción espontánea, de sondaje vesical y de punción supra-púbica.
- *****Sin Muestra Clínica: cuando el aislamiento de MRSA ha sido únicamente en muestra de colonización nasal y/o cutánea.
- § Colonización, en esta investigación, siempre hace referencia a Nasal y/o Cutánea.

Para la recogida de la información se diseñó una base de datos ad hoc en la aplicación estadística SPSS® versión 20 (IBM® SPSS® Chicago, EEUU). Las variables se analizaron utilizando la misma aplicación estadística.

Para el análisis estadístico se realizó en primer lugar un análisis descriptivo univariante mediante medidas de tendencia central (media y mediana) y medias de dispersión (desviación estándar y rango) para las variables cuantitativas. Evaluando la Normalidad de estas distribuciones mediante la prueba de Kolmogorov-Smirnov si el tamaño de la población era mayor o igual a 50 y la prueba de Shapiro-Wilk si era inferior a 50. Para las variables cualitativas se utilizaron frecuencias absolutas y relativas (proporciones y porcentajes). En segundo lugar se realizó un análisis bivariante, donde se emplearon para variables cualitativas la prueba de Chi cuadrado o la prueba Exacta de Fisher en función de las condiciones de aplicabilidad. Para la variable cuantitativa (edad) utilizó la prueba U Mann-Whitney para comparación de dos grupos y la prueba H Kruskal-Wallis para comparar tres o más grupos. Finalmente se hizo también un análisis de Regresión Logística Binaria Multivariante para establecer modelos

de predicción. Se consideró la significación estadística con valores de $p \leq 0,05$.

El estudio fue aprobado por el Comité de Ética e Investigación Clínica del Hospital de Son Llàtzer. Considerando que el diseño y posterior investigación cumplía con los criterios éticos y legales.

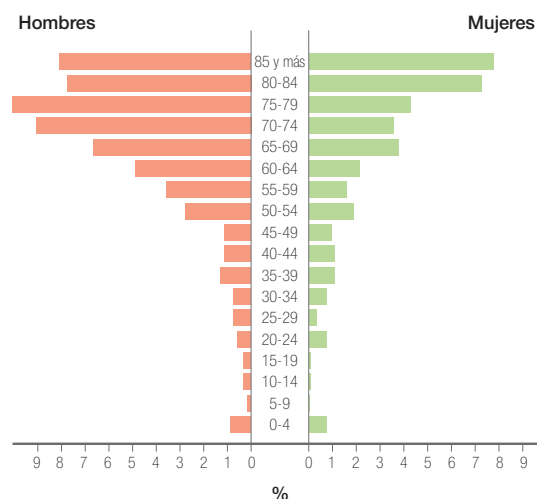
Resultados

Se incluyeron en la investigación un total de 691 casos incidentes de MRSA notificados por el Laboratorio de Microbiología a la Unidad de Epidemiología y Control de Infecciones en el Hospital Son Llàtzer desde el 1 enero de 2003 hasta el 31 de diciembre de 2012. A continuación se describen las características demográficas (edad y sexo) de la población estudiada.

La media de edad de los casos fue de 68,2 años (DE18,8) (IC95% = 66,8 - 69,6). Con la prueba de Kolmogorov-Smirnov y la corrección de la significación de Lilliefors (estadístico 0,127 con 691 grados de libertad y $p = 0,000$) se verificó que la variable edad, en este estudio, no tenía una distribución normal. En cuanto a la variable sexo tenía una distribución de 417 hombres (60,3%) y 274 mujeres(39,7%).

Con la información de la edad y el sexo se ha elaborado la Pirámide Poblacional de los casos incidentes de MRSA (Figura 1).

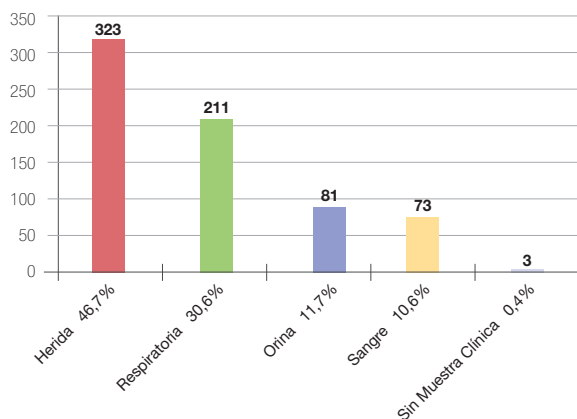
Figura 1: Pirámide Poblacional. Casos Incidentes de MRSA. Fuente: Elaboración propia. Datos SNA MoMR.



De los 691 casos incidentes de MRSA estudiados hubo 688 con muestra clínica y 3 que fueron muestras de colonización. La distribución del tipo de muestras se presenta en la figura 2.

Figura 2: Tipos de Muestras.

Fuente: Elaboración propia. Datos SNAMoMR.



Se estudió si existía asociación entre el tipo de muestra clínica con el sexo por una parte y con la edad por otra (de forma bivalente). Los resultados obtenidos se detallan en la **tabla I** para el sexo y en la **tabla II** para la edad.

Tabla I: Distribución de Muestra Clínica y Sexo.

Fuente: Elaboración propia. Datos SNAMoMR.

Muestra Clínica	Sexo				
	Hombre	Mujer	OR	IC _{95%}	Valor p
Herida	167	156	1,98	1,45-2,70	0,0000
Sangre	45	28	1,06	0,65-1,75	0,8100
Respiratoria	145	66	1,68	1,20-2,37	0,0027
Orina	58	23	1,77	1,07-2,93	0,0271
TOTAL	415	273	---	---	---

Tabla II: Distribución Agregada Global y Desagregada, dos a dos, del Tipo de Muestra Clínica y la Edad.

Fuente: Elaboración propia. Datos SNAMoMR.

Muestra Clínica	Edad			
	Media	DE	IC _{95%} para la Media	Valor p
Herida	65,3	22,2	62,9 - 67,7	0,014
Sangre	69,4	16,9	65,7 - 73,2	
Respiratoria	70,1	14,1	68,2 - 72,0	0,415
Orina	73,7	15,3	70,3 - 77,1	
Herida	65,3	22,2	62,9 - 67,7	0,291
Sangre	69,4	16,9	65,7 - 73,2	
Herida	65,3	22,2	62,9 - 67,7	0,002
Respiratoria	70,1	14,1	68,2 - 72,0	
Herida	65,3	22,2	62,9 - 67,7	0,835
Orina	73,7	15,3	70,3 - 77,1	
Sangre	69,4	16,9	65,7 - 73,2	0,063
Respiratoria	70,1	14,1	68,2 - 72,0	
Sangre	69,4	16,9	65,7 - 73,2	0,006
Orina	73,7	15,3	70,3 - 77,1	
Respiratoria	70,1	14,1	68,2 - 72,0	0,006
Orina	73,7	15,3	70,3 - 77,1	

De los 691 casos incidentes de MRSA investigados se pudo realizar el estudio de colonización a 553 (80%) de estos, 410 (74.1%) tuvieron colonización positiva (nasal y/o cutánea). La distribución según localización de coloni-

zación fue la siguiente, 370 (66.9%) era nasal, 265 (47.9%) era cutánea y 225 (40.7%) era nasal y cutánea a la vez.

También se estudió si existía asociación entre la localización de la colonización con el sexo y se obtuvieron los siguientes resultados, la colonización nasal está asociada al género masculino (OR=1,99 (IC_{95%}=1,39-2,87) p=0,0002), también la colonización cutánea está asociada al varón (OR=1,74 (IC_{95%}=1,22-2,46) p=0,0019) y lo mismo ocurría con la colonización nasal y cutánea de manera simultánea (OR=1,78 (IC_{95%}=1,24-2,55) p=0,0016).

El análisis para conocer la posible asociación entre la localización de la colonización y la edad puso de manifiesto que la colonización nasal se relaciona con edades más avanzadas. En cambio la colonización cutánea y la nasal/cutánea conjunta no se relacionan con la edad (**Tabla III**).

Tabla III: Distribución de la Localización de la Colonización y la Edad.

Fuente: Elaboración propia. Datos SNAMoMR.

Colonización	Edad				
	Media	DE	IC _{95%} para la Media	Valor p	
Nasal	Si	70,4	15,4	68,8 - 71,9	0,032
	No	66,2	19,1	63,4 - 68,9	
Cutánea	Si	69,9	15,5	68,1 - 71,8	0,443
	No	68,2	17,9	66,1 - 70,2	
Nasal y Cutánea	Si	70,2	14,9	68,3 - 72,2	0,543
	No	68,2	18,9	66,2 - 70,1	

El análisis para intentar determinar si había algún tipo de asociación entre la diferentes categorías de muestras clínicas en el que se aisló MRSA y la localización de la colonización se hizo de dos formas.

En primer lugar se realizó el análisis bivalente entre dichas variables, Muestra Clínica y Localización de la Colonización, de la siguiente forma: se analizó cada categoría del tipo de muestra clínica de forma individual considerando como una variable independiente con relación a cada una de las posibles localizaciones de colonización en las que también se identificó MRSA. Dicho análisis se muestra en la **tabla IV**.

Posteriormente, las diferentes categorías de la variable Muestra Clínicas se desagregaron y se crearon cuatro nuevas variables: Herida, Sangre, Respiratoria y Orina (categorizada en Si/No). Partiendo de este hecho se realizó una Regresión Logística Binaria Multivariante siendo cada una de las nuevas variables la variable dependiente de la ecuación. Se introdujeron como variables independientes en dicha ecuación las siguientes: colonización nasal, cutánea, nasal y cutánea, sexo y edad. La edad, para facilitar su interpretación en el modelo, se transformó de variable cuantitativa a variable cualitativa creando dos

categorías de clasificación “menos de 65 años” y “65 o más años”.

Los resultados de la Regresión Logística Binaria Multivariante se muestran en la **tabla IV**.

Posteriormente, las diferentes categorías de la variable Muestra Clínicas se desagregaron y se crearon cuatro nuevas variables: Herida, Sangre, Respiratoria y Orina (categorizada en Si/No). Partiendo de este hecho se realizó una Regresión Logística Binaria Multivariante siendo cada una de las nuevas variables la variable dependiente de la ecuación. Se introdujeron como variables independientes en dicha ecuación las siguientes: colonización nasal, cutánea, nasal y cutánea, sexo y edad. La edad,

Tabla IV: Distribución de Muestra Clínica y Localización de la Colonización.
Fuente: Elaboración propia. Datos SNA MoMR.

Muestra Clínica	Colonización Nasal				
	Si	No	OR	IC _{95%}	Valor p
Herida	124	102	2,47	1,72 - 3,55	0,0000
Sangre	41	22	0,92	0,53 - 1,59	0,7680
Respiratoria	153	40	2,56	1,71 - 3,84	0,0000
Orina	49	19	1,33	0,76 - 2,33	0,3189
TOTAL	367	183	---	---	---

Muestra Clínica	Colonización Cutánea				
	Si	No	OR	IC _{95%}	Valor p
Herida	102	124	0,83	0,59 - 1,17	0,2923
Sangre	24	39	0,64	0,37 - 1,09	0,1006
Respiratoria	94	99	1,06	0,74 - 1,49	0,7596
Orina	43	25	2,05	1,21 - 3,46	0,0066
TOTAL	263	287	---	---	---

Muestra Clínica	Colonización Nasal y Cutánea				
	Si	No	OR	IC _{95%}	Valor p
Herida	83	143	0,76	0,54 - 1,08	0,1275
Sangre	19	44	0,59	0,34 - 1,06	0,0744
Respiratoria	87	106	1,33	0,94 - 1,90	0,1114
Orina	34	34	1,55	0,93 - 2,58	0,0898
TOTAL	223	327	---	---	---

Tabla V: Regresión Logística Binaria Multivariante para Muestra Clínica Herida, Respiratoria y Orina.
Fuente: Elaboración propia. Datos SNA MoMR.

Variables en la ecuación para Muestra Clínica HERIDA	Si	I.C. 95% para OR		Valor p
		Inferior	Superior	
Sexo	1,542	1,377	2,781	0,001
Edad Agrupada	1,819	1,238	2,673	0,002
Colonización Nasal	2,180	1,501	3,165	0,000
Variables en la ecuación para Muestra Clínica RESPIRATORIA	Si	I.C. 95% para OR		Valor p
		Inferior	Superior	
Sexo	1,486	1,014	2,177	0,042
Colonización Nasal	1,414	1,275	2,625	0,000
Variables en la ecuación para Muestra Clínica ORINA	Si	I.C. 95% para OR		Valor p
		Inferior	Superior	
Edad Agrupada	1,484	1,251	2,932	0,030
Colonización Cutánea	1,492	1,290	2,833	0,008

para facilitar su interpretación en el modelo, se transformó de variable cuantitativa a variable cualitativa creando dos categorías de clasificación “menos de 65 años” y “65 o más años”.

Los resultados de la Regresión Logística Binaria Multivariante se muestran en la **tabla V**.

Discusión

En cuanto a la edad se encontró que más de dos tercios de los pacientes con MRSA tenía 65 o más años, este hallazgo está de acuerdo con lo que se describe en la mayoría de la literatura¹⁵⁻¹⁷. Sin embargo, la edad es un factor de riesgo independiente y que podría actuar como un factor de confusión, dado que los “años” están asociados a otras condiciones. Las personas mayores tienen más factores de riesgo o comorbilidades que aumentan la probabilidad de adquirir MRSA, tales como mayor número de ingresos hospitalarios, patología crónicas, procedimientos invasivos (sondajes urinarios...).

En relación a la variable sexo resultó algo similar ya que los hombres representaban casi dos tercios de todos los casos de MRSA estudiados (relación hombre/mujer 1,5:1), lo que también concuerda con una gran parte de la bibliografía publicada¹⁸. Se puede atribuir este hecho a que la mayoría de los factores de riesgo, que predisponen a las personas a adquirir MRSA, están presentes más habitualmente en los hombres que en las mujeres.

Se elaboró la pirámide poblacional de los casos incidentes de MRSA relacionando la edad con el sexo. La representación gráfica de la misma puso de manifiesto que tenía una estructura de pirámide invertida, con una base muy estrecha y una cima mucho más amplia. En casi todos los grupos de edad los pacientes con MRSA fueron mayoritariamente hombres, excepto en el grupo de 0-4 años y a partir de los 80 años donde la relación hombre/mujer se igualaba. Además, a partir de los 50 años y hasta los 79 en todos los grupos de edad el porcentaje de hombres era más del doble que el de mujeres.

Una dificultad importante a la hora de elaborar la discusión estuvo en el hecho de la no homogeneidad de criterios y definiciones estándares que permitieran una clara comparabilidad. En esta investigación se utilizó el criterio de colonización nasal y cutánea, cuando habitualmente sólo se aplica la colonización nasal. No se ha considerado colonización a la presencia de MRSA en muestras clínicas cuando no hay signos y/o síntomas de infección. Por ello se agrupa colonización-infección como un único criterio al estudiar el fenómeno MRSA. Igualmente hay que considerar las características intrínsecas y extrínsecas del Hospital de Son Llátzer, su área comunitaria de influencia, la pirámide de la población adscrita y la pirámide de la población consultante, etc.

Casi las mitad de los casos de MRSA se aislaron en muestras que se catalogaron como heridas, un tercio fueron muestras respiratorias, las muestras de orina y sangre se repartieron cada una alrededor de un 10%. Estos resultados se asemejan a lo publicado en la literatura pero siempre teniendo en cuenta la dificultad en la comparabilidad de criterios¹⁹⁻²⁰. Se habla de lesiones de piel y partes blandas vinculado a MRSA-AC de forma importante, aunque no exclusiva²¹. Aunque también en centros de larga estancia, de pacientes crónicos o socio-sanitarios hay una detección elevada de MRSA en heridas (úlceras por presión)²²⁻²³. La pirámide de la población de casos incidentes de MRSA, probablemente, tuvo mucho que ver con la distribución de las categorías del tipo de muestra encontrada en este estudio.

Al relacionar el tipo de muestra con el sexo se encontró que las heridas con MRSA aparecían dos veces más en mujeres que en hombres. En cambio para las muestras respiratorias y para orinas el resultado se invertía y eran casi dos veces más frecuentes en hombres que en mujeres. Para la muestra sangre no se encontraron diferencias por sexo. Está claro que MRSA se aísla con mayor frecuencia en hombres que en mujeres, independientemente del tipo de muestra, tal como se refleja en las publicaciones²³⁻²⁵. La posible explicación de la diferencia que se encontró entre la muestra herida y el sexo (ser mujer) se discute más adelante al explicar los modelos multivariantes.

Al analizar el tipo de muestra y la media de edad se hallaron diferencias estadísticamente significativas entre las cuatro categorías de las muestras. Al descomponer el análisis dos a dos se vio en que sentido se dirigían las diferencias. Los pacientes con muestras urinarias con MRSA tenían un promedio de edad mayor frente a los que las tenían en heridas y en muestras respiratorias. En el resto de combinaciones entre el tipo de muestra y la edad no se encontraron diferencias. Igual que ocurría con el sexo, MRSA se aísla con mayor frecuencia en personas de edad avanzada (70 años o más), independientemente del tipo de muestra, tal como dice la bibliografía²⁴⁻²⁵.

Del total de casos estudiados la localización de la colonización nasal fue la más frecuente (67%), en segundo lugar se situó la colonización cutánea (48%) y por último estuvo la colonización nasal-cutánea conjunta (41%). La frecuencia de colonización y en las diferentes localizaciones está sometida a una gran variabilidad de elementos que van a influir en el resultado final de esta²⁶⁻²⁹. Las tasas y proporciones de colonización por MRSA está muy afectadas por una gran número de factores tanto inter como intrainstitucionales, dando lugar a una gran variabilidad en los datos publicados. Por ejemplo, Boyce informa que entre el 30% y el 60% de portadores hospitalizados desarrollarán una infección, mientras que Muder et al y Bradley et al encontraron que sólo entre el 5% y 15% de los colonizados en centros de larga estancia se infectan³⁰⁻³².

Las tres localizaciones de colonización, nasal, cutánea y nasal-cutánea conjuntamente, fueron dos veces más frecuentes en hombres que en mujeres. Sólo hubo diferencias significativa en la relación de colonización nasal y edad, de forma que, los pacientes que presentaban MRSA en dicha localización tenían un promedio de edad mayor que el resto³³. Para la colonización cutánea y nasal-cutánea no se encontraron diferencias con la edad.

La muestra respiratoria se asoció casi tres veces más con la colonización nasal y la muestra herida estaba asociada cerca de dos veces más con la colonización nasal ambos hechos coinciden sobradamente con lo que dice la literatura³⁴⁻³⁹. La muestra orina se relacionó dos veces más con la presencia de colonización cutánea circunstancia prácticamente no mencionada en la bibliografía. La asociación bivalente entre colonización cutánea y muestra de orina con MRSA en un principio pareció novedosa e interesante en su aplicabilidad preventiva, aunque con el análisis multivariante surgieron ciertas incógnitas que se discuten cuando se hable de dicho análisis.

Para los tipos de muestras sangre y orina y presentar colonización nasal, muestras herida, sangre o respiratoria y colonización cutánea o muestras herida, respiratoria, sangre u orina y colonización nasal-cutánea conjunta no se detectó ninguna diferencia estadísticamente significativa.

Mediante la regresión Logística Binaria Multivariante se pudieron establecer una serie de modelos que podrían ayudar a explicar, para cada tipo de muestra clínica analizada, que variables independientes se asocian a ellas de forma conjunta. Las variables evaluadas en el modelo fueron sexo, edad agrupada y localización de la colonización. Evidentemente que había otras variables que se podrían haber recogido e introducido en estos modelos y que contribuirían también a clarificar las diferencias de las variables dependiente. Pero cuando se diseñó esta investigación se decidió recoger únicamente las variables anteriormente mencionadas, además de otras, para su posterior inclusión en el análisis uni, bi y multivariante. Se buscó cual era el mejor modelo para explicar la variabilidad para cada uno de los tipos de muestras clínicas investigadas.

Para la muestra clínica herida las variables que mejor explicaban el modelo multivariante fueron la presencia de colonización nasal, tener una edad de 65 o más años y ser hombre. Se da la circunstancia que en el análisis bivalente la muestra herida no se asociaba con la edad y sí con el sexo (ser mujer). Por otra parte, la colonización nasal se asociaba fuertemente con el hecho de ser hombre y tener una edad avanzada. Probablemente fuese esta última circunstancia la que determinó que variables explicativas entraron en el modelo y en que sentido.

Para la muestra clínica respiratoria las variables que mejor explicaban el modelo multivariante fueron la presencia de colonización nasal y ser hombre. Tal como ocurrió ante-

riormente, con la muestra herida, en el análisis bivalente la muestra respiratoria no se asociaba con la edad y sí con el sexo (ser hombre). Pero en este caso la colonización nasal, que sí se asociaba fuertemente con el hecho de ser hombre y tener una edad avanzada, no aportó el peso suficiente para modificar la ecuación incorporando la edad avanzada.

Para la muestra clínica orina las variables que mejor explicaban el modelo multivariante fueron la presencia de colonización cutánea y la edad avanzada. En este tercer modelo ocurrió algo diferente. En el análisis bivalente la muestra orina se asociaba con la edad y con el sexo. Y la colonización cutánea sí se asociaba con el sexo pero no con la edad. La explicación más plausible pudo ser el gran peso que tuvo la edad avanzada en la muestra clínica orina con MRSA y que en este modelo igualaba a la colonización cutánea.

Para la muestra clínica sangre no se pudo establecer ningún modelo multivariante. Hay que tener en cuenta que ya en el análisis bivalente no se encontró asociación de esta muestra clínica ni con la edad, ni con el sexo ni con ninguna de las localizaciones de colonización.

MRSA fue aislado mayoritariamente en muestras de herida y respiratorias. La colonización más frecuente fue la nasal y esta se asoció con muestras de heridas y con muestras respiratorias. Mientras que la colonización cutánea se relacionó con muestras de orina. Las ecuacio-

nes del modelo multivariante incluyeron las variables que mejor explicaban la relación de MRSA en muestras de herida y que fueron ser hombre, mayor de 65 años y tener colonización nasal. Para MRSA en muestras respiratorias fueron ser hombre y colonización nasal. Y para MRSA en muestras de orina consistieron en ser mayor de 65 años y tener colonización cutánea.

Se puede concluir que:

- El perfil de las personas en las que aparecieron los casos incidentes de MRSA en este estudio fueron mayoritariamente hombres, de 65 o más años.
- MRSA fue aislado mayoritariamente en muestras de herida y respiratorias. La colonización más frecuente fue la nasal, seguida de la cutánea.
- A nivel bivalente, las muestras de heridas y las muestras respiratorias se asociaron a colonización nasal. En cambio, las muestras de orina se asociaron a colonización cutánea.
- A nivel multivariante, las variables que mejor explicaban la relación de MRSA en muestras de herida fueron ser hombre, mayor de 65 años y presentar colonización nasal. Para MRSA en muestras respiratorias fueron ser hombre y colonización nasal. Y para MRSA en muestras de orina consistieron en ser mayor de 65 años y tener colonización cutánea.

Bibliografía

1. System N. National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) System Report, Data Summary from January 1990-May 1999, issued June 1999. A report from the NNIS System. *American Journal of Infection Control*. 1999;27(6):520-32.
2. Wisplinghoff H, Bischoff T, Tallent SM, Seifert H, Wenzel RP, Edmond MB. Nosocomial bloodstream infections in US hospitals: analysis of 24,179 cases from a prospective nationwide surveillance study. *Clinical Infectious Diseases*. 2004;39(3):309-17.
3. Wyllie DH, Crook DW, Peto TE. Mortality after *Staphylococcus aureus* bacteraemia in two hospitals in Oxfordshire, 1997-2003: cohort study. *British Medical Journal*. 2006;333(7562):281.
4. Parvez N, Jinadatha C, Fader R, et al. Universal MRSA nasal surveillance: characterization of outcomes at a tertiary care center and implications for infection control. *Southern Medical Journal*. 2010;103(11):1084-91.
5. Butterly A, Schmidt U, Wiener-Kronish J. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* colonization, its relationship to nosocomial infection, and efficacy of control methods. *Anesthesiology*. 2010;113(6):1453-9.
6. Wertheim HF, Vos MC, Ott A, et al. Risk and outcome of nosocomial *Staphylococcus aureus* bacteraemia in nasal carriers versus non-carriers. *Lancet*. 2004;364(9435):703-5.
7. Albrich WC, Harbarth S. Health-care workers: source, vector, or victim of MRSA? *The Lancet Infectious Diseases*. 2008;8(5):289-301.
8. Davis KA, Stewart JJ, Crouch HK, Florez CE, Hospenthal DR. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) nares colonization at hospital admission and its effect on subsequent MRSA infection. *Clinical Infectious Diseases*. 2004;39(6):776-82.
9. Safdar N, Bradley EA. The risk of infection after nasal colonization with *Staphylococcus aureus*. *The American Journal of Medicine*. 2008;121(4):310-5.
10. Sanford MD, Widmer AF, Bale MJ, Jones RN, Wenzel RP. Efficient detection and long-term persistence of the carriage of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Clinical Infectious Diseases*. 1994;19(6):1123-8.
11. Marschall J, Muhlemann K. Duration of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* carriage, according to risk factors for acquisition. *Infection Control and Hospital Epidemiology*. 2006;27(11):1206-12.
12. Scanvic A, Denic L, Gaillon S, Giry P, Andreumont A, Lucet JC. Duration of colonization by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* after hospital discharge and risk factors for prolonged carriage. *Clinical Infectious Diseases*. 2001;32(10):1393-8.
13. Robicsek A, Beaumont JL, Peterson LR. Duration of colonization with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Clinical Infectious Diseases*. 2009;48(7):910-3.
14. Lucet JC, Paoletti X, Demontpion C, et al. Carriage of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in home care settings: prevalence, dura-

- tion, and transmission to household members. *Archives of Internal Medicine*. 2009;169(15):1372-8.
15. Diller R, Sonntag AK, Mellmann A, et al. Evidence for cost reduction based on pre-admission MRSA screening in general surgery. *International Journal of Hygiene and Environmental Health*. 2008;211(1-2):205-12.
16. Hoefnagels-Schuermans A, Borremans A, Peetermans W, Van Lierde S, Reybrouck G, Van Eldere J. Origin and transmission of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in an endemic situation: differences between geriatric and intensive-care patients. *The Journal of Hospital Infection*. 1997;36(3):209-22.
17. Shukla S, Nixon M, Acharya M, Korim MT, Pandey R. Incidence of MRSA surgical-site infection in MRSA carriers in an orthopaedic trauma unit. *The Journal of Bone and Joint Surgery British*. 2009;91(2):225-8.
18. Davis SL, Perri MB, Donabedian SM, et al. Epidemiology and outcomes of community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection. *Journal of Clinical Microbiology*. 2007;45(6):1705-11.
19. Montesinos I, Salido E, Delgado T, Lecuona M, Sierra A. Epidemiology of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* at a university hospital in the Canary Islands. *Infection Control and Hospital Epidemiology*. 2003;24(9):667-72.
20. Rohr U, Wilhelm M, Muhr G, Gatermann S. Qualitative and (semi) quantitative characterization of nasal and skin methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* carriage of hospitalized patients. *International Journal of Hygiene and Environmental Health*. 2004;207(1):51-5.
21. Roberts JC. Classification of epidemic community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* by anatomical site of isolation. *Biomed Res Int*. 2014;2014:904283.
22. Furuno JP, Hebden JN, Standiford HC, et al. Prevalence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and *Acinetobacter baumannii* in a long-term acute care facility. *American Journal of Infection Control*. 2008;36(7):468-71.
23. Barrufet MP, Vendrell E, Force L, et al. Prevalence and risk factors for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in an acute care hospital and long-term care facilities located in the same geographic area. *Revista Española de Quimioterapia*. 2014;27(3):190-5.
24. Huang SS, Platt R. Risk of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection after previous infection or colonization. *Clinical Infectious Diseases*. 2003;36(3):281-5.
25. Schweizer M, Ward M, Cobb S, et al. The epidemiology of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* on a burn trauma unit. *Infection Control and Hospital Epidemiology*. 2012;33(11):1118-25.
26. Lauderdale TL, Wang JT, Lee WS, et al. Carriage rates of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) depend on anatomic location, the number of sites cultured, culture methods, and the distribution of clonotypes. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*. 2010;29(12):1553-9.
27. Baker SE, Brecher SM, Robillard E, Strymish J, Lawler E, Gupta K. Extranasal methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* colonization at admission to an acute care Veterans Affairs hospital. *Infection Control and Hospital Epidemiology*. 2010;31(1):42-6.
28. McKinnell JA, Huang SS, Eells SJ, Cui E, Miller LG. Quantifying the impact of extranasal testing of body sites for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* colonization at the time of hospital or intensive care unit admission. *Infection Control and Hospital Epidemiology*. 2013;34(2):161-70.
29. Rohr U, Kaminski A, Wilhelm M, Jurzik L, Gatermann S, Muhr G. Colonization of patients and contamination of the patients' environment by MRSA under conditions of single-room isolation. *International Journal of Hygiene and Environmental Health*. 2009;212(2):209-15.
30. Bradley SF, Terpenning MS, Ramsey MA, et al. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: colonization and infection in a long-term care facility. *Annals of Internal Medicine*. 1991;115(6):417-22.
31. Boyce JM. Understanding and controlling methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections. *Infection Control and Hospital Epidemiology*. 2002;23(9):485-7.
32. Muder RR, Brennen C, Wagener MM, et al. Methicillin-resistant staphylococcal colonization and infection in a long-term care facility. *Annals of Internal Medicine*. 1991;114(2):107-12.
33. Ajao AO, Harris AD, Johnson JK, et al. Association between methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* colonization and infection may not differ by age group. *Infection Control and Hospital Epidemiology*. 2013;34(1):93-5.
34. Tenover FC, Tickler IA, Goering RV, et al. Characterization of nasal and blood culture isolates of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* from patients in United States Hospitals. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2012;56(3):1324-30.
35. Pardos de la Gandara M, Raygoza Garay JA, Mwangi M, et al. Molecular Types of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* and Methicillin-Sensitive *S. aureus* Strains Causing Skin and Soft Tissue Infections and Nasal Colonization, Identified in Community Health Centers in New York City. *Journal of Clinical Microbiology*. 2015;53(8):2648-58.
36. Azarbal AF, Harris S, Mitchell EL, et al. Nasal methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* colonization is associated with increased wound occurrence after major lower extremity amputation. *Journal Vascular Surgery*. 2015;62(2):401-5.
37. Kalra L, Camacho F, Whitener CJ, et al. Risk of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* surgical site infection in patients with nasal MRSA colonization. *American Journal of Infection Control*. 2013;41(12):1253-7.
38. Kao KC, Chen CB, Hu HC, Chang HC, Huang CC, Huang YC. Risk Factors of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Infection and Correlation With Nasal Colonization Based on Molecular Genotyping in Medical Intensive Care Units: A Prospective Observational Study. *Medicine*. 2015;94(28):e1100.
39. Tilahun B, Faust AC, McCorstin P, Ortegon A. Nasal colonization and lower respiratory tract infections with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *American Journal of Critical Care*. 2015;24(1):8-12.