



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO



FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO E INVESTIGACIÓN

INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN  
SALVADOR ZUBIRÁN

**COLONIZACIÓN NASAL POR *Staphylococcus aureus* RESISTENTE  
A METICILINA EN PACIENTES Y TRABAJADORES DE LA SALUD EN  
EL INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN  
SALVADOR ZUBIRÁN**

**T E S I S**

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:  
ESPECIALISTA EN INFECTOLOGÍA

P R E S E N T A

**ANTONIO MAZAS GARCÍA**

**TUTOR DE TESIS**

JOSÉ SIFUENTES OSORNIO

**ASESORES DE TESIS**

ARTURO GALINDO FRAGA

ALFREDO PONCE DE LEÓN GARDUÑO

GUILLERMO RUIZ-PALACIOS Y SANTOS



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

## **FIRMAS**

---

**Dr. Luis Federico Uscanga Domínguez**

**Director de Enseñanza**

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

---

**Dr. Guillermo Miguel Ruíz-Palacios y Santos**

**Profesor Titular del Curso de Infectología**

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

---

**Dr. José Sifuentes Osornio**

**Investigador Titular, Departamento de Infectología**

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

**Tutor de Tesis**

# DEDICATORIA

## **AGRADECIMIENTOS**

A TODOS Y CADA UNO DE LOS MIEMBROS DE ESTE INCREÍBLE EQUIPO DE TRABAJO, QUE COMPARTIERON HORAS DE DESVELO Y DE TRABAJO

Andrea Sada Mier

Víctor Guevara

Alethse de la Torre

Luis Esaú López Jácome

Yvonne Villalobos Zapata

Ana Lilia Rolón Montes de Oca

Areli Martínez Gamboa

Miriam Bobadilla del Valle

A MIS COMPAÑEROS RESIDENTES DE INFECTOLOGÍA, ESPECIALMENTE A BRENDA Y JOSÉ, POR SU AMISTAD Y POR LOS BUENOS RATOS QUE HEMOS PASADO DURANTE ESTOS DOS AÑOS

# ÍNDICE

<b>Introducción</b> .....	<b>6</b>
<b>Epidemiología de S. aureus</b> .....	<b>6</b>
<b>Biología de la Colonización</b> .....	<b>6</b>
<b>Epidemiología de la Colonización</b> .....	<b>7</b>
<b>Erradicación de la Colonización Nasal</b> .....	<b>10</b>
<b>Características Microbiológicas y Moleculares de S. aureus</b> .....	<b>12</b>
<b>Epidemiología del SARM</b> .....	<b>13</b>
<b>Justificación</b> .....	<b>15</b>
<b>Objetivo del Estudio</b> .....	<b>15</b>
<b>Métodos</b> .....	<b>16</b>
<b>Resultados</b> .....	<b>19</b>
<b>Personal de Salud</b> .....	<b>19</b>
<b>Pacientes Hospitalizados</b> .....	<b>30</b>
<b>Estudios Microbiológicos y de Biología Molecular</b> .....	<b>36</b>
<b>Discusión</b> .....	<b>40</b>
<b>Conclusión</b> .....	<b>49</b>
<b>Referencias Bibliográficas</b> .....	<b>50</b>

## INTRODUCCIÓN

*Staphylococcus aureus* es un microorganismo ubicuo en humanos, mamíferos y algunos reptiles. Este germen frecuentemente se asocia a colonización, predominando el estado de portador transitorio o persistente <sup>1</sup>.

**EPIDEMIOLOGÍA DE S. AUREUS.** La gama de infecciones causadas por *S. aureus* es muy amplia; las afecciones más comunes son las cutáneas (foliculitis o furunculosis) sin embargo, la diseminación hematológica puede resultar en sepsis y muerte. En el ámbito hospitalario es el principal causante de neumonía (18%), infección de herida quirúrgica (20%) e infecciones nosocomiales en general (19%) <sup>2,3</sup>; asimismo, ocupa el segundo lugar entre los causantes de bacteremia nosocomial <sup>4</sup>. En 1941, Skinner y Keefer reportaron una mortalidad de 82% en 122 pacientes con bacteremia tratados en el Hospital de Boston <sup>5</sup>. Las complicaciones de la bacteremia son frecuentes (11-53% de los casos) sobre todo en pacientes con diversas comorbilidades <sup>6</sup>. El pronóstico de estas infecciones mejoró dramáticamente con la introducción de antibióticos (mortalidad 11-43%) <sup>4</sup>, sin embargo, en poco tiempo se evidenció el desarrollo de resistencia a los mismos.

**BIOLOGÍA DE LA COLONIZACIÓN.** Prácticamente 100% de las personas colonizadas lo están a nivel nasal. Otras localizaciones son menos consistentes; sin embargo, se ha observado que cuando se logra erradicar el *S. aureus* a nivel nasal, la colonización en otros sitios también desaparece <sup>1, 7</sup>. Dentro del microambiente nasal, la zona más frecuentemente colonizada es el *vetibulum nasi*, un área de transición entre la piel y la mucosa que es rica en glándulas sebáceas y sudoríparas. Parece ser que el factor más importante del huésped que favorece la colonización nasal es la mucina, aunque se les ha atribuido un papel a otras moléculas como inmunoglobulina A secretora, glicolípidos (fucosilialo-GM1, asialo-GM1 y asialo-GM2), citoqueratina 10 y proteína surfactante A <sup>4, 1, 8, 9</sup>. En cuanto a *S. aureus*, el factor más

importante parece ser el ácido lipoteicoico de la pared bacteriana; otras moléculas propuestas son el ácido teicoico, proteínas de unión a fibronectina, el factor aglutinante B y polisacáridos capsulares tipo 5 y 8 <sup>4, 8, 10, 11</sup>. En otros estudios se ha observado que las personas colonizadas a nivel nasal desarrollan una respuesta inflamatoria local en la que intervienen moléculas derivadas de neutrófilos y del epitelio nasal, sin embargo, esta respuesta es ineficaz para erradicar el germen <sup>12</sup>. Se ha sugerido que el ácido teicoico de la pared estafilocócica juega un papel esencial en cuanto a la resistencia a estos mecanismos bactericidas <sup>11</sup>. Existe una interrelación compleja entre múltiples factores ambientales, del germen y del hospedero cuya resultante final determina la colonización.

**EPIDEMIOLOGÍA DE LA COLONIZACIÓN.** Aunque hay grandes variaciones en las cifras reportadas, se estima que alrededor del 27% de los humanos adultos sanos están colonizados por *S. aureus*. Los sitios más frecuentemente involucrados son narinas, axilas, vagina, faringe, perineo y áreas de piel dañada <sup>4, 13, 14</sup>. Existen 3 tipos de patrones de colonización: persistente, intermitente y no portador <sup>15, 16</sup>. Si bien las definiciones varían entre los diferentes estudios, se calcula que alrededor del 20% (12-30%) de los adultos sanos son portadores persistentes, siendo mayor la incidencia en los pacientes hospitalizados y el personal sanitario; aproximadamente 30% (16-70%) son portadores intermitentes y; aproximadamente 50% (16-69%) de las personas nunca serán portadoras. El estado de portador persistente implica la presencia de una mayor carga bacteriana, colonización más frecuente de la piel, riesgo mayor de diseminación y de desarrollo de infecciones por *S. aureus* <sup>14</sup>. Se desconocen los mecanismos que determinan estos distintos patrones, sin embargo, se han observado fenómenos no completamente comprendidos: a) los portadores persistentes generalmente presentan la misma cepa de *S. aureus* a lo largo del tiempo, incluso cuando se les inoculan diferentes cepas a nivel nasal, a menos que sean tratados con antibióticos; b) en contraste, los portadores intermitentes pueden presentar distintas cepas en diferentes momentos; c) los no portadores eliminan rápidamente la colonización cuando son inoculados artificialmente con una mezcla de cepas, y; d)



el fluido nasal de los portadores permite el crecimiento de *S. aureus*, en contraste con el fluido nasal de los no portadores, que tiene propiedades estafilocidas<sup>12, 15, 16, 17</sup>. Estos hechos subrayan la importancia del “factor humano” en la colonización por *S. aureus*. Recientemente se ha descrito la presencia de colonización nasal por varias cepas simultáneamente y se ha sugerido que el microambiente de la nariz puede favorecer la transmisión horizontal de elementos genéticos (incluyendo los que codifican resistencia a antimicrobianos) entre las distintas cepas<sup>18</sup>.

Está bien reconocido el hecho de que la colonización nasal es un factor de riesgo importante para el desarrollo de infecciones y muerte, tanto en el medio comunitario como en el nosocomial<sup>13, 15, 19-24</sup>. Desde 1931, cuando Danbolt estudió por primera vez la asociación entre la colonización nasal y el desarrollo de furunculosis, se ha acumulado cada vez más evidencia al respecto. Sin embargo, es destacable el hecho de que las personas no portadoras que adquieren una bacteremia por *S. aureus* de origen exógeno, tienen una mortalidad 4 veces mayor que los portadores que desarrollan bacteremia por la cepa colonizante<sup>25</sup>. Este fenómeno revela que la inmunología de la colonización nasal es compleja. Aunque se ha observado un incremento en la incidencia de infecciones comunitarias por *S. aureus*, este fenómeno no se acompaña de un aumento en la tasa de colonización; de hecho, ésta ha disminuido, de 37% en el período 1934-2000, a 27% en el período 2000-2005<sup>15</sup>. Aproximadamente 10-40% de las personas son portadores nasales de *S. aureus* al momento de ingresar al hospital. En otros estudios se ha reportado que la frecuencia de colonización nasal por *S. aureus* es de 26.6% en el personal de salud y de 29.8% en pacientes hospitalizados<sup>1</sup>.

Existen factores que predisponen a la colonización por *S. aureus*, como población pediátrica (sobre todo menores de 6 meses), raza blanca, género masculino, contacto estrecho con una persona colonizada, hacinamiento, tabaquismo pasivo, obesidad, infecciones virales de vías respiratorias, sinusitis crónica, uso de esteroides o descongestivos nasales, diabetes descontrolada o requiriente de insulina, uso de diálisis

peritoneal o hemodiálisis, uso de drogas intravenosas o cocaína, estar hospitalizado, ser paciente quirúrgico, padecer asma, infección por VIH (especialmente en etapas avanzadas), enfermedades cutáneas, alergias, granulomatosis de Wegener, hepatopatía crónica o haber padecido un evento vascular cerebral <sup>1, 4, 14, 15, 24, 26-38</sup>. Sin embargo, no todos los estudios son consistentes en cuanto a estos hallazgos <sup>20</sup>. Un estudio a nivel nacional de Estados Unidos reportó como factor protector la raza negra y el origen mexicano <sup>31</sup>, mientras que otros estudios han reportado el uso de antibióticos como factor protector <sup>35, 36</sup>.

En particular, la colonización por *S. aureus* resistente a meticilina (SARM) parece asociarse, además, al género femenino, personas mayores de 80 años, uso previo de fluoroquinolonas y cotrimoxazol, infecciones respiratorias virales, estancia en unidades de cuidados crónicos y a la presencia de sondas urinarias, de alimentación y accesos venosos centrales <sup>17, 24, 31, 37, 39-41</sup>. Por otro lado, se ha identificado que el uso de aspirina como profilaxis cardiovascular se asocia a una menor colonización nasal <sup>42</sup>. La colonización representa un reservorio endógeno, donde la diseminación es frecuente y juega un papel importante en la patogenia de las infecciones nosocomiales. El personal de salud puede ser responsable de introducir el SARM en lugares previamente libres de este patógeno <sup>15, 24, 43, 44</sup>.

La colonización por SARM puede persistir por meses después del egreso hospitalario y se asocia a una tasa de autoinfección mayor que en aquellos pacientes colonizados por cepas sensibles <sup>1, 20, 27, 45, 46</sup>. En epidemias en Unidades de Terapia Intensiva se ha observado que los pacientes colonizados por cepas de SARM tienen una tasa de bacteriemia de 38%, comparada con 9.9% en portadores de cepas susceptibles y 1.7% en no portadores <sup>2</sup>. Esta incidencia es variable según la población estudiada. Von Eiff, en Alemania, documentó que en la mayoría de los casos la fuente de infección por *S. aureus* eran los pacientes portadores nasales, identificando solo 9.1% de SARM <sup>21</sup>.

**ERRADICACIÓN DE LA COLONIZACIÓN NASAL.** Existen reportes, tanto en medio hospitalario como extrahospitalario, acerca de la utilidad del escrutinio activo de personas portadoras, en conjunto con

medidas de aislamiento de los mismos durante su estancia <sup>47-49</sup> y erradicación intencionada de la colonización <sup>50</sup>, por lo menos en algunas subpoblaciones de pacientes <sup>51</sup>. Por otro lado, la institución de una estrategia de “búsqueda y destrucción” en pacientes colonizados no siempre se ha asociado a una disminución en la tasa de infecciones por SARM <sup>28, 51, 52</sup>. Estas diferencias pueden deberse en primer lugar a la prevalencia variable de SARM en diversos medios; es probable que no exista una estrategia universalmente válida y las medidas de control tendrán que ajustarse a la epidemiología de cada lugar <sup>43</sup>. Hasta el momento persiste el debate en cuanto al uso de estas estrategias, sobre todo por la falta de estudios prospectivos que demuestren su eficacia. Es necesario elucidar los mecanismos involucrados en la colonización y posterior infección por *S. aureus* para desarrollar nuevas estrategias preventivas. Recientemente se ha discutido el papel de una vacuna contra antígenos capsulares que confiere protección transitoria en pacientes en hemodiálisis y que probablemente también sea útil en otras poblaciones en riesgo <sup>53</sup>. Se ha sugerido también el desarrollo de una vacuna dirigida contra el ácido teicoico de la pared bacteriana y otra alternativa que se ha utilizado para disminuir la frecuencia de colonización nasal es la ingesta de prebióticos (*Bifidobacterium* sp., *Lactobacillus acidophilus* o *Streptococcus thermophilus* <sup>54</sup>).

Diversos estudios han mostrado que la erradicación reduce la incidencia de infecciones por *S. aureus* en grupos selectos de pacientes <sup>32</sup>, para lo cual se han intentado diferentes estrategias, como el uso de antibióticos sistémicos (rifampicina, fluoroquinolonas, trimetoprim/sulfametoxazol,  $\beta$ -lactámicos, vancomicina, claritromicina) o antibióticos tópicos (vancomicina enteral, mupirocina, bacitracina, novobiocina, clorhexidina) <sup>55,56</sup>. Llama la atención que los antibióticos sistémicos no han mostrado ser efectivos para erradicar la colonización, siendo especialmente pobre el papel de la vancomicina <sup>20</sup>. La rifampicina ha demostrado ser el único antibiótico sistémico efectivo, pero con los graves inconvenientes de efectos adversos y de emergencia temprana de resistencia. Debido a esto, adquieren mayor importancia

los antibióticos tópicos, entre los que destaca la mupirocina, que se asocia a pocos efectos adversos, descolonización por meses y reducción de la incidencia de infecciones por *S. aureus*<sup>57</sup>, aunque estos efectos parecen ser menores en pacientes con múltiples comorbilidades que en personal de salud sano<sup>1,7</sup>. Afortunadamente, la prevalencia de resistencia a mupirocina se ha mantenido en niveles bajos<sup>51,58</sup>, aunque se ha observado que su uso prolongado se asocia a emergencia de resistencia, principalmente en hospitales donde su uso es frecuente<sup>15</sup>. La mupirocina nasal es menos efectiva para la erradicación en sitios extranasales, donde probablemente se requieran medidas de descolonización intencionada<sup>59</sup>, por otro lado, los pacientes pueden estar expuestos a otra fuente de colonización/infección (familiares o personal de salud colonizados). Es importante mencionar que el uso de mupirocina para erradicar la colonización nasal sólo ha demostrado ser una intervención costo-efectiva en pacientes quirúrgicos, pacientes en diálisis y cuando hay evidencia epidemiológica de transmisión persona a persona de *S. aureus*. Hasta el momento no se pueden extrapolar los hallazgos en estos pacientes a otros grupos, donde sólo se ha podido demostrar un retraso en el desarrollo de infecciones por *S. aureus* pero no una disminución en la incidencia de estas infecciones. Por lo tanto, con la evidencia actual, no se puede recomendar el uso rutinario de mupirocina profiláctica<sup>60</sup>. Se espera que en un futuro próximo se desarrollen nuevas alternativas no antibióticas (lisostafin, extracto de *Melaleuca alternifolia*) para favorecer la erradicación nasal de *S. aureus*. Para lograr este objetivo se necesita elucidar más acerca de los mecanismos moleculares responsables de la colonización<sup>9</sup>.

En cuanto a la erradicación nasal de SARM, las 2 indicaciones principales son la eliminación de un brote nosocomial y la prevención de infecciones recurrentes en un paciente<sup>61,62</sup>. En los hospitales donde SARM es un germen endémico, la erradicación intencionada no es costo-efectiva y por lo tanto, no está indicada; en estos ambientes adquieren mayor relevancia el control del uso de antibióticos y el apego a medidas universales de higiene y aislamiento.

**CARACTERÍSTICAS MICROBIOLÓGICAS Y MOLECULARES DE S. AUREUS.** *S. aureus* es un coco grampositivo agrupado en racimos, perteneciente a la familia *Micrococcaceae*. Forma colonias de color amarillo cremoso y presenta reacción positiva a la coagulasa, catalasa, desoxiribonucleasa y a la fermentación del manitol. Cuenta con mecanismos diversos de virulencia, como toxinas (enterotoxina, toxina del choque tóxico, toxinas exfoliativas, leucocidina Pantón-Valentín), hemolisinas y ribonucleasas que le permiten la invasión tisular. También ha desarrollado la capacidad de sobrevivir en medios adversos gracias a mecanismos como la proteína A, que es antifagocítica por su capacidad de unir la porción Fc de los anticuerpos. Finalmente, exhibe una capacidad extraordinaria de desarrollar y transmitir resistencia a los antimicrobianos, gracias a que muchos de los genes que codifican mecanismos de resistencia se encuentran en elementos genéticos móviles. Por todas las características anteriormente mencionadas, se considera a *S. aureus* como el patógeno humano más exitoso y adaptable. Sin embargo, también puede coexistir con el humano como comensal <sup>4</sup>. En particular, la resistencia a meticilina se debe a la producción de una proteína de unión a penicilina de baja afinidad (PBP2) codificada por el gen *MecA*.

Varias técnicas moleculares se han utilizado en el estudio de *S. aureus* (incluyendo SARM), entre ellas se encuentran la electroforesis en gel de campos pulsados (EGCP), tipificación por secuencia multilocus (TSMML), tipificación del gen de la proteína A estafilocócica (*pae*) y métodos de polimorfismo en el tamaño de los fragmentos de restricción (PTFR). La aplicación de estas técnicas en el contexto de la epidemiología molecular tiene un papel importante en el estudio de estos casos, ya que ha permitido identificar que, a diferencia de otros gémenes como *Streptococcus pneumoniae*, *S. aureus* es predominantemente clonal, observándose la diseminación de un número limitado de clonas, tanto en el medio nosocomial como en el comunitario <sup>15, 17, 21, 22, 63</sup>. De la misma manera, estas técnicas moleculares permitieron confirmar que no hay relación clonal entre las cepas de SARM comunitarias y nosocomiales

<sup>64,28</sup>. Cuando las técnicas moleculares demuestran que las cepas de *S. aureus* de un hospital están relacionadas, hay que buscar una fuente común de las mismas.

**EPIDEMIOLOGÍA DEL SARM.** En Estados Unidos de 1990 a 1995 se documentó que 16 % de los casos de bacteriemia nosocomial fueron por *S. aureus* de los cuales 34% de los aislamientos fueron SARM. Reportes posteriores han encontrado frecuencias crecientes de SARM y actualmente es responsable de hasta 75% de las infecciones nosocomiales por *S. aureus* <sup>3, 43, 65-71</sup>. Sin embargo, el patrón general en la epidemiología del SARM es que existen diferencias marcadas entre los países, entre los hospitales de una misma ciudad y entre las salas dentro de un mismo hospital <sup>72</sup>. Específicamente en nuestro país, la proporción de bacteriemias por SARM ha aumentado de 18.7% de las bacteriemias por *S. aureus* en el período 1981-1992 <sup>69</sup> a 26.1% en el período 1995-2000 <sup>68</sup>, y hasta 45% en el período 2000-2004 <sup>73</sup>. Las infecciones por SARM son mas comunes en pacientes del género masculino, residentes de reclusorios o unidades militares, ancianos, personas previamente colonizadas por este germen, con lesiones cutáneas, con catéteres intravasculares, con hospitalizaciones prolongadas o uso previo de antibióticos, críticamente enfermos, inmunocomprometidos y en las unidades de terapia intensiva <sup>2, 3, 41, 70, 72</sup>. Recientemente se ha identificado la emergencia de cepas de SARM en la comunidad en pacientes sin los factores de riesgo convencionales, estas cepas comunitarias tienen perfiles de virulencia y sensibilidad diferentes a las nosocomiales <sup>13,71</sup>.

Diversos factores contribuyen a la perpetuación del SARM en el medio hospitalario: falta de apego a las normas de lavado de manos y aislamiento, ausencia de una política clara de control y el uso de algunos antibióticos en el medio hospitalario <sup>20, 70,72</sup>. La manera más eficiente de transmitir SARM en el medio nosocomial es a través de las manos o de ropa contaminada <sup>44</sup>. Las cepas nosocomiales de SARM frecuentemente son resistentes a múltiples clases de antibióticos, lo que dificulta su manejo <sup>4, 20, 27</sup>, prolonga la estancia hospitalaria en los pacientes afectados, aumenta las tasas de mortalidad y eleva los costos <sup>2,74</sup>.

Peor aún, el uso indiscriminado de vancomicina favorece un medio ambiente en el que pueden coexistir *Enterococcus faecium* resistente a vancomicina (EFRV) con *S. aureus*, con el consiguiente riesgo de transferencia de material genético y la aparición de cepas de *S. aureus* con sensibilidad intermedia a vancomicina (SAIV) o resistentes a este antibiótico (SARV)<sup>65,75,76</sup>.

## **JUSTIFICACIÓN**

La prevención de bacteriemias por *S. aureus* es una de las principales metas en el control de las infecciones nosocomiales. Para lograr esto es indispensable identificar las fuentes y rutas de infección en cada hospital, y así llevar a cabo medidas preventivas dirigidas. Resulta pues necesario realizar estudios sobre los patrones de colonización nasal en los trabajadores de la salud para desarrollar estrategias de prevención específicas en cada hospital con un costo-beneficio razonable.

## **OBJETIVO DEL ESTUDIO**

Describir la prevalencia y factores de riesgo de colonización nasal por SARM en pacientes hospitalizados y en trabajadores de la salud del área de hospitalización del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán” (INCMNSZ), que es un centro hospitalario de tercer nivel.



## MÉTODOS

**CONTEXTO DEL ESTUDIO.** Debido a la presencia de un brote de infecciones nosocomiales por SARM en el INCMNSZ en agosto/2005 se realizaron reuniones de los Comités de Antibióticos y de Control de Infecciones Nosocomiales en las que se acordó implementar todas las medidas pertinentes y necesarias encaminadas a controlar dicho brote; entre éstas, la toma de muestras nasales en pacientes hospitalizados y en personal de salud que labora en el INCMNSZ y atiende a los pacientes hospitalizados.

**CARACTERÍSTICAS DEL ESTUDIO.** En el contexto de este brote nosocomial se realizó un estudio prolectivo, observacional y transversal.

**POBLACIÓN DEL ESTUDIO.** Se definieron los criterios de inclusión y exclusión para ingresar al estudio, tanto para pacientes como para el personal de salud. Se incluyeron a todos los pacientes hospitalizados en la Unidad de Terapia Intensiva (UTI), la Unidad de Hospitalización Monitorizada (UHM) y las salas generales de hospitalización, así como a todas las enfermeras, auxiliares de enfermería, técnicos de inhaloterapia, personal de intendencia, médicos del Departamento de Infectología y médicos encargados del área de hospitalización durante la 2ª. semana de agosto de 2005. Se excluyeron a las personas que rehusaron a dar su consentimiento verbal para la toma de la muestra.

**CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS Y CLÍNICAS.** Al personal de salud se le proporcionó un cuestionario de autoreporte que contenía ficha de identificación, datos demográficos (género, edad, hijos), laborales (ocupación, área y turno de trabajo, trabajo en otro hospital), comorbilidades (diabetes mellitus, hipertensión, tabaquismo), factores de riesgo para colonización por *S. aureus* (infecciones respiratorias en los 3 meses previos, enfermedades cutáneas en los 3 meses previos, uso de antibióticos en los 3 meses

previos) y apego a la técnica de aislamiento y otras medidas de higiene previamente recomendadas en el hospital. En el caso de los pacientes, se revisaron los expedientes para obtener datos demográficos (género, edad) y de la hospitalización (área hospitalaria, tipo de paciente, comorbilidades, tiempo de estancia hospitalaria).

**TÉCNICA DE CULTIVO.** En los pacientes hospitalizados se tomaron cultivos de narinas anteriores. En aquellos en quienes no era factible por la presencia de sondas nasointernales o taponamientos nasales se tomó exudado faríngeo o muestra de expectoración por aspirado endotraqueal. En el personal de salud se tomaron cultivos de narinas anteriores.

**IDENTIFICACIÓN BACTERIANA.** Las muestras recolectadas fueron sembradas en agar sangre de carnero e incubadas a 37°C durante 24-48 horas. Las colonias de cocos grampositivos que demostraron reacción positiva a la catalasa y a la coagulasa rápida fueron procesadas mediante un método automatizado (Vitek, bioMérieux, Hazelwood, Mo., USA) para confirmar que se tratara de *S. aureus* y para determinar su sensibilidad a la oxacilina, que es un marcador de resistencia a meticilina. En todos los aislados de *S. aureus* (independientemente de la sensibilidad reportada por Vitek) se realizó reacción en cadena de la polimerasa (RCP) para determinar la presencia del gen *mecA*. En las cepas de SARM se utilizó el método de microdilución en caldo para determinar la sensibilidad a 7 antibióticos adicionales (ciprofloxacina, levofloxacina, ofloxacina, trimetoprim/sulfametoxazol, teicoplanina, vancomicina y linezolid)

77.

**ELECTROFORESIS DE CAMPOS PULSADOS (ECP).** En las cepas de *S. aureus* identificadas por Vitek y confirmadas por RCP se realizó ECP utilizando el Kit Gene Path (Bio-Rad, Hercules, Ca, USA), según las instrucciones del fabricante. Se corrió la electroforesis con el equipo CHEF-DRII (Bio-Rad, Hercules, Ca, USA). Se utilizó ADN lambda de bacteriófago (New England Biolabs, Ontario, Canadá) como marcador de peso molecular y como control para los parámetros de corrimiento de las unidades CHEF-DR. Los

parámetros de corrimiento fueron: pulso inicial 5 seg; pulso final 40 seg, voltaje 6 V/cm, tiempo 19 hrs, temperatura 14°C. Se tiñeron los geles con bromuro de etidio para ser fotografiados<sup>22,18,78</sup>.

**ANÁLISIS DE ECP.** Los patrones de bandas obtenidos se analizaron con el software GelCompar (Applied Maths, Kortrijk, Bélgica), utilizando el coeficiente de Dice, y representado por agrupamiento de pares por promedio matemático (UPGMA) con tolerancia de las bandas de 3% y 0.5% de parámetros de optimización. Para definir subtipos se seleccionó un coeficiente de similitud de 80%<sup>22,18,78</sup>.

**ANÁLISIS ESTADÍSTICO.** La información obtenida de los cuestionarios de autoreporte del personal de salud y de los expedientes de los pacientes se capturó en una hoja de datos en el programa Microsoft Access y se analizó con el software SPSS v.12 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA). Para el análisis univariado se determinó la asociación de variables mediante razón de momios (RM) y la significancia estadística mediante  $\chi^2$  o prueba exacta de Fisher, considerándose significativa  $p < 0.05$ . Para el análisis multivariado se incluyeron variables con significancia estadística en el análisis univariado y se determinó asociación significativa mediante regresión logística.

# RESULTADOS

## PERSONAL DE SALUD

**DATOS DEMOGRÁFICOS.** Se incluyeron un total de 365 trabajadores de los cuales 161 (44.1%) fueron hombres y 204 (55.9%) mujeres. La mediana de edad en esta población fue de 29 años (rango 19-58 años). De la población estudiada 41.4% tienen hijos y de estos, 45.7% son menores de 5 años de edad.

Con relación a los antecedentes personales encontramos que sólo 32 personas (8.8%) reportaron tabaquismo, 2 personas (0.5%) diabetes mellitus y ninguno reportó padecer hipertensión arterial. Seis personas (1.6%) reportaron trabajar en otro hospital.

En la **Tabla 1** se pueden observar la distribución de la población según el área hospitalaria donde labora; la mayoría del personal labora en las áreas de hospitalización (240 personas, 65.9%), donde se cuenta con 161 camas y la proporción personal:paciente es de 1.49. Por otro lado, en las Unidades de Cuidados Intensivos e Intermedios, labora sólo 30.7% del personal (112 personas); en estas áreas sólo se cuenta con 18 camas y la proporción personal:paciente es de 6.22.

ÁREA DE TRABAJO	FRECUENCIA, N (%)	
1ER. PISO	81 (22.2%)	<b>HOSPITALIZACIÓN</b>
2° PISO	94 (25.8%)	
3ER PISO	44 (12.1%)	
4° PISO	21 (5.8%)	
TERAPIA INTENSIVA	93 (25.5%)	<b>UNIDADES DE CUIDADOS INTENSIVOS</b>
TERAPIA INTERMEDIA	19 (5.2%)	
SIN ÁREA FIJA	13 (3.6%)	
<b>TOTAL</b>	<b>365 (100%)</b>	

**Tabla 1.** Distribución del personal de salud muestreado según área de trabajo

En la **Tabla 2** se muestra la distribución del personal muestreado según su ocupación dentro del hospital. Predomina de manera importante el personal de enfermería, con 47.7% del total de la población, seguidas por los médicos (22.2%).

OCUPACIÓN	FRECUENCIA, N (%)
ENFERMERA	174 (47.7%)
MÉDICO	81 (22.2%)
AUXILIAR	51 (14%)
INHALOTERAPEUTA	33 (9%)
AFANADOR	24 (6.6%)
TÉCNICO RADIOLOGÍA	2 (0.5%)
<b>TOTAL</b>	<b>365 (100%)</b>

**Tabla 2.** Distribución del personal de salud muestreado según ocupación

En cuanto al horario de trabajo, predominan las personas que laboran en el turno matutino; en los turnos vespertino y nocturno existe un número similar de personas laborando. 17.8% del personal no tiene un horario definido, por lo que no puede clasificarse dentro de los horarios convencionales; esta población está compuesta por médicos residentes y médicos internos (**Tabla 3**).

TURNO	FRECUENCIA, N (%)
MATUTINO	117 (32.1%)
VESPERTINO	90 (24.7%)
NOCTURNO	93 (25.5%)
SIN TURNO FIJO	65 (17.8%)
<b>TOTAL</b>	<b>365 (100%)</b>

**Tabla 3.** Distribución del personal de salud según horario de trabajo

**APEGO A MEDIDAS DE HIGIENE Y AISLAMIENTO.** Se evaluó además el grado de apego a 3 diferentes procedimientos de higiene (lavado de manos después de revisar a un paciente, lavado de manos antes de

revisar a un paciente y lavado de manos antes de un procedimiento) y a la técnica de aislamiento respiratorio y de contacto en pacientes con infecciones seleccionadas. Estos procedimientos se encuentran recomendados de manera rutinaria en el hospital. Se pidió al personal que calificara su apego a estas medidas según la siguiente escala: Siempre=100%, Casi Siempre=75-100%, Regularmente=50-75%, y Casi Nunca=<50%. Las 3 últimas opciones se agruparon bajo el término “No Constante” para el análisis estadístico. Según el auto reporte del mismo personal, el apego constante a estas medidas lo observaron solamente entre 47.9% y 73.7% de las veces, siendo menor el apego al lavado de manos después de revisar a un paciente (47.9%) y antes de revisarlo (56.2%) (**Tabla 4**). El apego más constante fue al lavado de manos antes de un procedimiento (73.7%).

	<b>SIEMPRE</b> <i>N (%)</i>	<b>No CONSTANTE</b> <i>N (%)</i>	CASI SIEMPRE <i>N (%)</i>	REGULARMENTE <i>N (%)</i>	CASI NUNCA <i>N (%)</i>
LAVADO DE MANOS DESPUÉS DE REVISAR PACIENTE	<b>175 (47.9%)</b>	<b>190 (52.1%)</b>	169 (46.3%)	20 (5.5%)	1 (0.3%)
LAVADO DE MANOS ANTES DE REVISAR PACIENTE	<b>205 (56.2%)</b>	<b>160 (43.8%)</b>	140 (38.4%)	17 (4.7%)	3 (0.8%)
LAVADO DE MANOS ANTES DE PROCEDIMIENTO	<b>269 (73.7%)</b>	<b>96 (26.3%)</b>	83 (22.7%)	13 (3.6%)	-
TÉCNICA DE AISLAMIENTO	<b>221 (60.5%)</b>	<b>144 (39.5%)</b>	124 (34%)	19 (5.2%)	1 (0.3%)

**Tabla 4.** Adherencia del personal de salud a las medidas recomendadas de higiene de manos y aislamiento

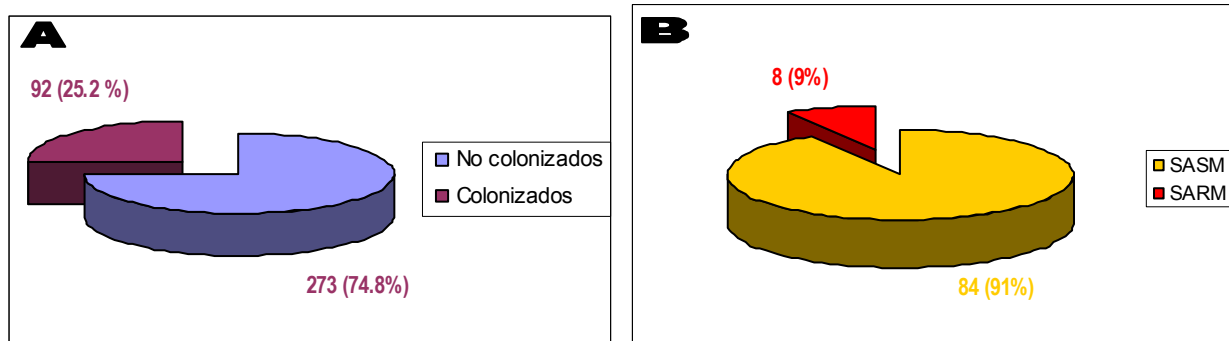
**INFECCIONES RESPIRATORIAS (IR) Y ANTIBIÓTICOS PREVIOS.** La prevalencia de IR en los últimos 3 meses en la población estudiada fue de 30.7% (112 personas), predominando las IR altas (**Tabla 5**). No se interrogó acerca de la presencia de otro tipo de infecciones en el lapso establecido. Entre las 112 personas que tuvieron IR, 37 personas (33%) consumieron antibióticos para el tratamiento de éstas.

TIPO DE INFECCIÓN	FRECUENCIA, N (%)
<b>INFECCIÓN RESPIRATORIA</b>	<b>112 (30.7%)</b>
FARINGITIS	103 (28.2%)
SINUSITIS	6 (1.6%)
OTITIS	2 (0.5%)
OTRAS	1 (0.4%)
<b>SIN INFECCIÓN RESPIRATORIA</b>	<b>253 (69.3%)</b>
<b>TOTAL</b>	<b>112 (100%)</b>

**Tabla 5.** Infecciones previas en el personal de salud

Entre las personas que no tuvieron IR previamente (253 personas, 69.3% de la población), se reportó consumo de antibióticos previamente en 50 de ellas (19.8%). El consumo de dichos antibióticos fue para el tratamiento de infecciones no respiratorias, aunque no se recabaron datos acerca de estos episodios.

El antibiótico más consumido fue amoxicilina-clavulanato (54.2%) seguido por quinolonas (16.7%) y cefalosporinas (12.5%); 2 personas recibieron  $\geq 2$  antibióticos simultáneamente.



**Figura 1.** Colonización nasal por *S. aureus* en el personal de salud. A. Proporción de personal colonizado por *S. aureus*. B. Proporción de personal colonizado por SARM.

**COLONIZACIÓN NASAL POR *S. aureus*.** Se documentó colonización nasal por *S. aureus* en 92 individuos (25.2%). Del total de individuos colonizados encontramos que 84 de ellos (91%) lo estaban por

SASM y únicamente 8 personas (9%) lo estaban por SARM (**Figura 1**). Estos hallazgos son consistentes con lo que han reportado estudios previos.

**FACTORES DEMOGRÁFICOS ASOCIADOS A COLONIZACIÓN NASAL POR *S. AUREUS*.** En el análisis univariado encontramos que las características demográficas asociadas de manera estadísticamente significativa con la presencia de colonización nasal fueron el género masculino como factor de riesgo y la presencia de hijos como factor protector. En cuanto a las comorbilidades, únicamente el tabaquismo resultó un factor de riesgo. El antecedente de haber padecido cualquier IR en los 3 meses previos también fue un factor que predijo colonización nasal. Sin embargo, al analizar los diferentes tipos de IR, encontramos que sólo el antecedente de haber padecido faringitis y sinusitis representaron factores de riesgo; el antecedente de sinusitis fue un factor más fuertemente asociado a colonización nasal. Al analizar el uso previo de antibióticos encontramos que en términos globales, este antecedente representó un factor protector para colonización, sin embargo, al analizar las indicaciones de uso de estos fármacos, observamos que este efecto sólo se mantuvo en el caso de los pacientes que consumieron los antibióticos para el tratamiento de infecciones no respiratorias (**Tabla 6**). En el análisis multivariado sólo se incluyeron las variables que tuvieron mayor significancia estadística en el análisis univariado (género, antecedente de sinusitis y uso previo de antibióticos). Tanto el género masculino como el antecedente de uso de antibióticos persistieron asociados significativamente a la colonización nasal, el primero como factor de riesgo y el segundo como factor protector; el antecedente de sinusitis perdió significancia y mostró únicamente una tendencia a estar asociado a colonización, aunque este efecto podría deberse al número pequeño de personas con dicho antecedente (n=6).



FACTOR	TOTAL <i>n</i>	COLONIZADO <i>n</i> (%)	No COLONIZADO <i>n</i> (%)	RM (IC 95%), <i>P</i>	
				ANÁLISIS UNIVARIADO	ANÁLISIS MULTIVARIADO
<b>CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS</b>					
HOMBRES	161	54 (33.5%)	107 (66.5%)	<b>1.22 (1.07-3.39), 0.001*</b>	<b>2.72 (1.54-4.80), 0.005*</b>
MUJERES	204	38 (18.6%)	166 (81.4%)		
HIJOS	151	18 (9.9%)	133 (90.1%)	<b>0.25 (0.15-0.54), &lt;0.0001</b>	-
HIJOS <5 AÑOS	69	6 (8.7%)	63 (91.3%)	0.55 (0.19-1.97), 0.193	-
<b>COMORBILIDADES</b>					
TABAQUISMO	32	13 (40.6%)	19 (59.4%)	<b>2.06 (0.97-4.35), 0.047</b>	-
DIABETES MELLITUS	2	0 (0%)	2 (100%)	1.33 (1.26-1.42), 0.55	-
LESIONES CUTÁNEAS	7	2 (28.6%)	5 (71.4%)	1.19 (0.23-6.25), 0.56	-
<b>INFECCIONES RESPIRATORIAS EN LOS 3 MESES PREVIOS</b>					
TOTAL	112	39 (34.8%)	73 (65.2%)	<b>2.02 (1.23-3.30), 0.004</b>	-
FARINGITIS	103	35 (33.9%)	68 (66.1%)	<b>1.85 (1.12-3.06), 0.012</b>	-
SINUSITIS	6	4 (66.7%)	2 (33.3%)	<b>6.16 (1.11-34.20), 0.037</b>	<b>6.67 (0.98-50.0), 0.053</b>
OTITIS	2	0 (0%)	2 (100%)	1.33 (1.26-1.42), 0.55	-
<b>USO DE ANTIBIÓTICOS EN LOS 3 MESES PREVIOS</b>					
TOTAL	87	11 (12.6%)	76 (87.4%)	<b>0.35 (0.18-0.70), 0.001</b>	<b>0.35 (0.16-0.77), 0.009</b>
EN PACIENTES CON IVRA	37	11 (29.7%)	26 (70.3%)	0.77 (0.33-1.79), 0.69	-
EN PACIENTES SIN IVRA	50	0 (0%)	50 (100%)	<b>0.03 (0.002-0.46), &lt;0.0001</b>	-

**Tabla 6.** Factores demográficos asociados a colonización nasal por *S. aureus*

\*Hombres vs mujeres

**FACTORES LABORALES ASOCIADOS A COLONIZACIÓN NASAL POR *S. AUREUS*.** Se realizó un análisis de factores laborales del personal clasificándolos de acuerdo a su ocupación, al área de trabajo y al turno en el que laboraban. En el análisis univariado encontramos que, en cuanto a las diferentes ocupaciones del personal incluido en el estudio, el personal de enfermería representó un grupo protegido de colonización nasal, ya que sólo 20.1% de las enfermeras se encontraron colonizadas; este hallazgo contrasta con lo encontrado entre los médicos, quienes tuvieron una prevalencia de colonización casi del doble que las enfermeras (38.3%) y representaron el grupo más frecuentemente colonizado. Esta diferencia resultó estadísticamente significativa. (Tabla 7). En cuanto al área de trabajo, encontramos que el laborar en la Unidad de Terapia Intensiva representó un factor de riesgo para colonización, mientras que el laborar en

1er. y 4º. Pisos resultó un factor protector. Finalmente, en cuanto al turno de trabajo, encontramos que las personas que trabajaban en el turno nocturno tuvieron un riesgo significativamente mayor de estar colonizadas que el resto del personal. Para el análisis multivariado se incluyeron las siguientes variables: médicos, personal que labora en la Unidad de Terapia Intensiva y en el turno nocturno. Únicamente se conservó la asociación estadísticamente significativa en el caso de los médicos y del personal que labora en el turno nocturno.

FACTOR	TOTAL <i>n</i>	COLONIZADO <i>n</i> (%)	NO COLONIZADO <i>n</i> (%)	RM (IC 95%), <i>P</i>	
				ANÁLISIS UNIVARIADO	ANÁLISIS MULTIVARIADO
<b>POR OCUPACIÓN</b>					
MÉDICO	81	31 (38.3%)	50 (61.7%)	<b>2.27 (1.33-3.85), 0.002</b>	<b>2.21 (1.49-4.07), 0.011</b>
ENFERMERA	174	35 (20.1%)	139 (79.9%)	<b>0.59 (0.36-0.96), 0.022</b>	-
AUXILIAR	51	8 (15.7%)	43 (84.3%)	0.51 (0.23-1.13), 0.06	-
AFANADOR	24	7 (29.2%)	17 (70.8%)	1.24 (0.49-3.09), 0.40	-
TÉCNICO INHALOTERAPIA	33	11 (33.3%)	22 (66.7%)	1.55 (0.72-3.33), 0.18	-
<b>POR ÁREA DE TRABAJO</b>					
1ER. PISO	81	14 (17.3%)	67 (82.7%)	<b>0.55 (0.29-1.04), 0.04</b>	-
2º. PISO	94	19 (20.2%)	75 (79.8%)	0.69 (0.39-1.22), 0.12	-
3ER. PISO	44	13 (29.5%)	31 (70.5%)	1.28 (0.64-2.57), 0.29	-
4º. PISO	21	1 (4.8%)	20 (95.2%)	<b>0.14 (0.02-1.05), 0.016</b>	-
TERAPIA INTENSIVA	93	33 (35.5%)	60 (64.5%)	<b>1.99 (1.19-3.32), 0.007</b>	1.69 (0.93-3.12), 0.085
TERAPIA INTERMEDIA	19	7 (36.9%)	12 (63.1%)	1.79 (0.68-4.69), 0.17	-
SIN ÁREA FIJA	13	5 (38.5%)	8 (61.5%)	1.90 (0.61-5.97), 0.21	-
<b>POR TURNO DE TRABAJO</b>					
TURNO MATUTINO	117	23 (19.7%)	94 (80.3%)	0.64 (0.38-1.08), 0.059	-
TURNO VESPERTINO	90	23 (25.6%)	67 (74.4%)	1.03 (0.59-1.77), 0.52	-
TURNO NOCTURNO	93	31 (33.3%)	62 (66.7%)	<b>1.73(1.03-2.90), 0.027</b>	<b>2.27 (1.22-4.17), 0.01</b>
SIN TURNO FIJO	65	15 (23.1%)	50 (76.9%)	0.87 (0.46-1.64), 0.39	-

**Tabla 7.** Factores laborales asociados a colonización nasal por *S. aureus*

### APEGO A MEDIDAS DE HIGIENE Y AISLAMIENTO ASOCIADOS A COLONIZACIÓN NASAL POR *S. AUREUS*. En

el análisis univariado encontramos que el personal que se apegó de manera constante (100% de las veces según auto reporte) al lavado de manos antes y después de revisar pacientes tuvo un riesgo significativamente menor de estar colonizado que aquellos que no se lavaron las manos de manera constante (**Tabla 8**). También encontramos que aquellas personas que se apegaron constantemente a las medidas de aislamiento de contacto y respiratorio instauradas en algunos pacientes tuvieron un riesgo significativamente menor de colonización nasal. Para el análisis multivariado se incluyó el lavado de manos antes de revisar a un paciente y el apego a las medidas de aislamiento; únicamente éste último factor persistió como un factor protector con significancia estadística.

FACTOR	TOTAL <i>n</i>	COLONIZADO <i>n</i> (%)	No COLONIZADO <i>n</i> (%)	RM (IC 95%), <i>P</i>	
				ANÁLISIS UNIVARIADO	ANÁLISIS MULTIVARIADO
<b>APEGO A LAVADO DE MANOS EN DIFERENTES INTERVENCIONES Y A LA TÉCNICA DE AISLAMIENTO</b>					
ANTES DE PROCEDIMIENTO	269	67 (24.9%)	202 (75.1%)	0.94 (0.55-1.61), 0.46	-
ANTES REVISAR PACIENTE	205	31 (15.1%)	174 (84.9%)	<b>0.29 (0.18-0.48), &lt;0.0001</b>	0.61 (0.32-1.15), 0.12
DESPUÉS REVISAR PACIENTE	175	27 (15.4%)	148 (84.6%)	<b>0.35 (0.21-0.58), &lt;0.0001</b>	-
AISLAMIENTO	221	33 (14.9%)	188 (85.1%)	<b>0.25 (0.15-0.42), &lt;0.0001</b>	<b>0.34 (0.18-0.64), 0.0008</b>

**Tabla 8.** Apego a medidas higiene y aislamiento asociados a colonización nasal por *S. aureus*

**COLONIZACIÓN NASAL POR SARM.** Como se mencionó previamente, del total de personas colonizadas a nivel nasal (92 personas), sólo se documentó colonización por SARM en 8 personas (9% de las personas colonizadas). Este número pequeño de casos nos impidió realizar un análisis multivariado. Para el análisis estadístico de este subgrupo de personas colonizadas por SARM, investigamos las mismas variables demográficas, laborales y de apego a medidas de higiene y aislamiento que utilizamos para el análisis de la colonización global por *S. aureus*.

En cuanto a las características demográficas del personal, ninguna se encontró asociada de manera significativa. Únicamente documentamos una tendencia no significativa del género masculino a estar más frecuentemente colonizado (**Tabla 9**).

El análisis de las IR en los 3 meses previos mostró que únicamente el antecedente de sinusitis resultó fuertemente asociado como factor de riesgo para colonización nasal por SARM, incluso con mayor fuerza que para la colonización global por *S. aureus*. El antecedente global de IR en los 3 meses previos únicamente mostró una tendencia a estar asociado a colonización por SARM.

En cuanto a las comorbilidades del personal y al uso de antibióticos en los 3 meses previos, no encontramos ninguna asociación significativa.

FACTOR	TOTAL	COLONIZADO	No COLONIZADO	RM (IC 95%), P
	n	n (%)	n (%)	ANÁLISIS UNIVARIADO
<b>CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS</b>				
HOMBRES	161	6 (3.9%)	155 (96.1%)	3.91 (0.78-19.64), 0.08*
MUJERES	204	2 (0.9%)	202 (99.1%)	
HIJOS	151	3 (1.9%)	148 (98.1%)	1.18 (0.28-5.02), 0.56
HIJOS <5 AÑOS	69	1 (1.4%)	68 (98.6%)	1.70 (0.15-19.16), 0.57
<b>COMORBILIDADES</b>				
TABAQUISMO	32	1 (3.1%)	31 (96.9%)	0.67 (0.08-5.59), 0.52
DIABETES MELLITUS	2	0 (0%)	2 (100%)	1.02 (1.007-1.04), 0.96
LESIONES CUTÁNEAS	7	1 (14.3%)	6 (85.7%)	0.12 (0.01-1.13), 0.14
<b>INFECCIONES RESPIRATORIAS EN LOS 3 MESES PREVIOS</b>				
TOTAL	112	5 (4.4%)	107 (95.6%)	0.26 (0.06-1.09), 0.06
FARINGITIS	103	4 (3.9%)	99 (96.1%)	0.38 (0.09-1.56), 0.16
SINUSITIS	6	2 (33.3%)	4 (66.7%)	<b>19.94 (5.00-79.44), 0.006</b>
OTITIS	2	0 (0%)	2 (100%)	1.02 (1.007-1.04), 0.96
<b>USO DE ANTIBIÓTICOS EN LOS 3 MESES PREVIOS</b>				
TOTAL	87	2 (2.3%)	85 (97.7%)	0.94 (0.19-4.73), 0.61
EN PACIENTES CON IVRA	37	2 (5.4%)	35 (94.6%)	1.37 (0.22-8.59), 0.88
EN PACIENTES SIN IVRA	50	0 (0%)	50 (100%)	0.57 (0.03-11.16), 0.80

**Tabla 9.** Factores Demográficos Asociados a Colonización por SARM

\*Hombre vs Mujer

Ninguno de los factores laborales analizados (por ocupación, por área de trabajo o por turno de trabajo) resultó asociado de manera significativa a la colonización nasal por SARM (**Tabla 10**). De la misma manera, no encontramos ninguna asociación estadísticamente significativa entre el apego a las medidas recomendadas de higiene o aislamiento y la colonización nasal por SARM (**Tabla 11**).

FACTOR	TOTAL <i>n</i>	COLONIZADO <i>n</i> (%)	NO COLONIZADO <i>n</i> (%)	RM (IC 95%), <i>P</i> ANÁLISIS UNIVARIADO
<b>POR OCUPACIÓN</b>				
MÉDICO	81	1 (1.2%)	80 (98.8%)	2.02 (0.25-16.68), 0.44
ENFERMERA	174	2 (1.1%)	172 (98.9%)	2.79 (0.56-14.00), 0.17
AUXILIAR	51	2 (3.9%)	49 (96.1%)	0.48 (0.09-2.43), 0.31
AFANADOR	24	1 (3.8%)	23 (96.2%)	0.48 (0.06-4.09), 0.42
TÉCNICO INHALOTERAPIA	33	2 (6.1%)	31 (93.9%)	0.29 (0.06-1.47), 0.16
<b>POR ÁREA DE TRABAJO</b>				
1ER. PISO	81	3 (3.7%)	78 (96.3%)	0.47 (0.11-1.99), 0.25
2º. PISO	94	2 (2.1%)	92 (97.9%)	1.04 (0.21-5.25), 0.66
3ER. PISO	44	0 (0%)	44 (100%)	1.03 (1.01-1.04), 0.35
4º. PISO	21	0 (0%)	21 (100%)	1.02 (1.01-1.04), 0.62
TERAPIA INTENSIVA	93	2 (2.1%)	91 (97.9%)	1.03 (0.20-5.17), 0.67
TERAPIA INTERMEDIA	19	1 (5.3%)	18 (94.7%)	0.37 (0.04-3.19), 0.35
SIN ÁREA FIJA	13	0 (0%)	13 (100%)	1.02 (1.01-1.04), 0.75
<b>POR TURNO DE TRABAJO</b>				
TURNO MATUTINO	117	4 (3.4%)	113 (96.6%)	0.46 (0.11-1.88), 0.23
TURNO VESPERTINO	90	3 (3.3%)	87 (96.7%)	0.54 (0.13-2.29), 0.31
TURNO NOCTURNO	93	0 (0%)	93 (100%)	1.03 (1.01-1.05), 0.09
SIN TURNO FIJO	65	1 (1.5%)	64 (98.5%)	1.53 (0.19-12.65), 0.57

**Tabla 10.** Factores laborales asociados a colonización nasal por SARM

FACTOR	TOTAL	COLONIZADO	NO COLONIZADO	RM (IC 95%), P
	<i>n</i>	<i>n</i> (%)	<i>n</i> (%)	ANÁLISIS UNIVARIADO
<b>APEGO A LAVADO DE MANOS EN DIFERENTES INTERVENCIONES Y A LA TÉCNICA DE AISLAMIENTO</b>				
ANTES DE PROCEDIMIENTO	269	8 (2.9%)	261 (97.1%)	0.97 (0.95-0.99), 0.08
ANTES REVISAR PACIENTE	205	5 (2.4%)	200 (97.6%)	0.76 (0.18-3.25), 0.50
DESPUÉS REVISAR PACIENTE	175	3 (1.7%)	172 (98.3%)	1.55 (0.36-6.58), 0.41
AISLAMIENTO	221	3 (1.4%)	218 (98.6%)	2.61 (0.62-11.11), 0.16

**Tabla 11.** Apego a medidas higiene y aislamiento asociados a colonización nasal por SARM

## PACIENTES HOSPITALIZADOS

Se incluyeron 133 pacientes que se encontraban hospitalizados en los sectores colectivos y en las unidades de cuidados intensivos (**Tabla 12**). En el momento en que se hizo el estudio, la ocupación de camas era de 100%, por lo que la distribución de los pacientes refleja fielmente la distribución de las diferentes áreas hospitalarias. Un paciente se rehusó a dar su consentimiento para la toma de muestra y por lo tanto no fue incluido en el estudio.

ÁREA DE HOSPITALIZACIÓN	N (%)	
1ER. PISO	56 (42.1)	<b>HOSPITALIZACIÓN 116 (87.2%)</b>
2º. PISO	60 (45.1)	
UNIDAD DE TERAPIA INTENSIVA	13 (9.8)	<b>UNIDADES DE CUIDADOS INTENSIVOS 17 (12.8%)</b>
UNIDAD DE TERAPIA INTERMEDIA	4 (3)	
<b>TOTAL</b>		<b>133 (100%)</b>

**Tabla 12.** Distribución de los pacientes muestreados por área de hospitalización

**CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS.** Entre los pacientes incluidos hubo un ligero predominio de mujeres, situación que es habitual en el hospital; 48.8% de los pacientes eran hombres (**Tabla 13**). La mediana de edad fue 48 años (rango 17-86 años). La mediana de tiempo de hospitalización al momento de la toma de muestra fue de 8 días (rango 1-179 días). En el hospital no existen salas de hospitalización dedicadas únicamente a pacientes quirúrgicos, sino que estos pacientes se encuentran distribuidos junto con los pacientes médicos en las diferentes salas hospitalarias y en el momento del estudio, representaron 45.9% de la población. Aproximadamente una séptima parte de los pacientes había ingresado al hospital referido de otras unidades médicas, lo cual es un fenómeno frecuente en nuestro hospital, ya que se trata de un hospital del 3er. nivel de atención y un centro nacional de referencia. El 14.3% de los pacientes contaban con algún tipo de terapia sustitutiva de la función renal durante su hospitalización, siendo muy

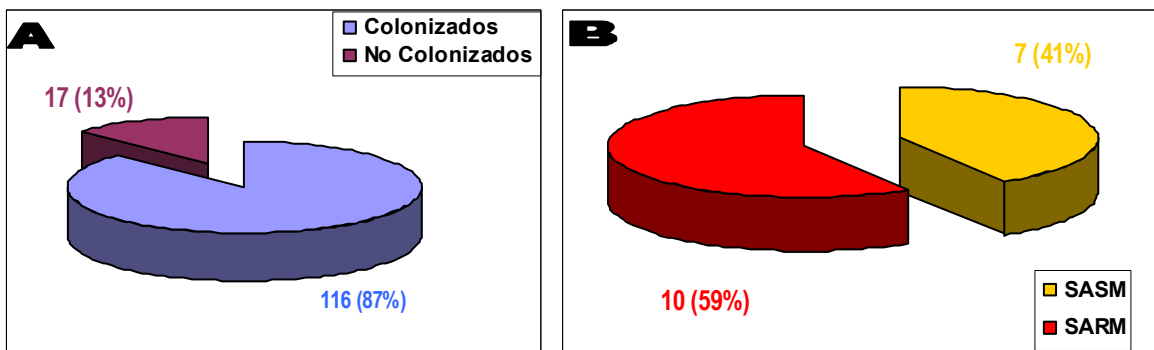
similares en número los pacientes que se encontraban en hemodiálisis y aquellos con diálisis peritoneal continua ambulatoria (DPCA). El 66.9% de los pacientes tenía un acceso venoso central, siendo el más frecuente el catéter yugular, lo que refleja la práctica habitual en el hospital. Aproximadamente la quinta parte de los pacientes hospitalizados padecía alguna enfermedad autoinmune o se encontraban inmunosuprimidos. Se definió como paciente inmunosuprimido a aquél que consumía el equivalente a más de 10 mg diarios de prednisona o algún otro inmunosupresor (tacrolimus, azatioprina, ciclofosfamida, ciclosporina, etc.); los pacientes con infección por virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) o neutropenia se consideraron en grupos separados para el análisis estadístico. Aproximadamente la cuarta parte de los pacientes eran diabéticos, aunque no se recabaron datos acerca del estado de su control metabólico al momento del estudio. Sólo 2.3% de los pacientes presentaba infección por VIH. El 6% de los pacientes se encontraban con neutropenia grave, principalmente como consecuencia del uso previo de quimioterapia.

CARACTERÍSTICA	N (%)
HOMBRES	65 (48.8)
PACIENTES QUIRÚRGICOS	61 (45.9)
TRASLADADO DE OTRO HOSPITAL	19 (14.3)
TERAPIA SUSTITUTIVA RENAL	19 (14.3)
DIÁLISIS PERITONEAL CONTÍNUA AMBULATORIA	9 (6.8)
HEMODIÁLISIS	10 (7.5)
CATÉTER VENOSO CENTRAL	89 (66.9)
YUGULAR	37 (27.8)
SUBCLAVIO	28 (21.1)
PERIFÉRICO	24 (18)
PADECIMIENTO AUTOINMUNE O INMUNOSUPRESIÓN	27 (20.3)
DIABETES MELLITUS	34 (25.6)
INFECCIÓN POR VIH	3 (2.3)
NEUTROPENIA	8 (6)

**Tabla 13.** Características demográficas y comorbilidades de los pacientes muestreados



**COLONIZACIÓN NASAL.** De los 133 pacientes incluidos en el estudio, se documentó colonización nasal por *S. aureus* en 17 de ellos (12.8%). De estos 17 pacientes colonizados, 7 (41%) lo estaban por SASM y 10 (59%) por SARM (**Figura 2**). El predominio de SARM entre los pacientes colonizados contrasta con los hallazgos entre el personal de salud. Debido al número pequeño de pacientes colonizados, no fue posible realizar un análisis multivariado.



**Figura 2. Colonización nasal por *S. aureus* en pacientes. A.** Proporción de colonización nasal por *S. aureus*. **B.** Proporción de colonización nasal por SARM

**COLONIZACIÓN NASAL Y TIEMPO DE ESTANCIA HOSPITALARIA.** La mediana de días de estancia hospitalaria en los pacientes no colonizados fue de 8.5 días; en los 17 pacientes colonizados por *S. aureus* fue de 5 días; en los 10 pacientes colonizados por SARM fue de 5.5 días.

**FACTORES ASOCIADOS A COLONIZACIÓN NASAL POR *S. AUREUS*.** Se analizaron características que previamente han sido reportadas como factores asociados a colonización nasal por *S. aureus*. En cuanto a las características demográficas, investigamos asociación entre colonización nasal y el género, el ser paciente quirúrgico o haber sido trasladado de otro hospital. No encontramos ninguna asociación estadísticamente significativa con estas variables (**Tabla 14**).

El análisis según el área donde se encontraban hospitalizados los pacientes tampoco mostró alguna diferencia significativamente asociada a colonización nasal. Considerando que las 2 unidades de

cuidados intensivos incluidas tienen un número relativamente pequeño de camas, las agrupamos en un solo conjunto, pero tampoco encontramos asociaciones significativas con colonización nasal.

Analizamos también variables que en estudios clásicos se han documentado como factores de riesgo para colonización nasal (algunas comorbilidades, terapia sustitutiva renal, presencia de accesos venosos centrales). A este respecto llama la atención que ninguna de estas características mostró asociación significativa con el estado de portador nasal de *S. aureus*. En el caso de la terapia sustitutiva renal, esta falta de asociación la observamos tanto analizando el conjunto de pacientes en diálisis como explorando las dos diferentes modalidades de ésta (hemodiálisis y DPCA). El mismo fenómeno observamos en cuanto a la presencia de accesos venosos centrales.

**FACTORES ASOCIADOS A COLONIZACIÓN NASAL POR SARM.** Para buscar asociaciones con colonización nasal por SARM se exploraron las mismas variables utilizadas para analizar los factores asociados a *S. aureus*. En este caso, tampoco hallamos factores significativamente asociados con colonización por SARM entre las características demográficas, el área de hospitalización o las comorbilidades exploradas (**Tabla 15**).

FACTOR	TOTAL <i>n</i>	COLONIZADO <i>n</i> (%)	NO COLONIZADO <i>n</i> (%)	RM (IC 95%), <i>P</i>
<b>CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS</b>				
HOMBRES	65	7 (10.8%)	58 (89.2%)	1.43 (0.51-4.01), 0.34*
MUJER	68	10 (14.7%)	58 (85.3%)	
PACIENTE QUIRÚRGICO	61	10 (16.4%)	51 (83.6%)	1.82 (0.65-5.12), 0.19
TRASLADADO DE OTRO HOSPITAL	19	1 (5.3%)	18 (94.7%)	0.34 (0.04-2.73), 0.26
<b>ÁREA DE HOSPITALIZACIÓN</b>				
1ER. PISO	56	8 (14.3%)	48 (85.7%)	1.26 (0.45-3.49), 0.42
2º. PISO	60	5 (8.3%)	55 (91.7%)	0.46 (0.15-1.39), 0.13
UNDADES DE CUIDADOS INTENSIVOS	17	4 (30.8%)	13 (69.2%)	2.44 (0.69-8.59), 0.15
TERAPIA INTENSIVA	13	3 (23.1%)	10 (76.9%)	2.27 (0.56-9.26), 0.22
TERAPIA INTERMEDIA	4	1 (25%)	3 (75%)	2.35 (0.23-24.03), 0.43
<b>COMORBILIDADES</b>				
DIABETES MELLITUS	34	4 (11.8%)	30 (88.2%)	0.88 (0.27-2.92), 0.55
NEUTROPENIA	8	1 (12.5%)	7 (87.5%)	0.97 (0.11-8.44), 0.73
INMUNOSUPRESIÓN O ESTEROIDES	27	3 (11.1%)	24 (88.9%)	0.82 (0.22-3.09), 0.53
INFECCIÓN POR VIH	3	0 (0%)	3 (100%)	1.15 (1.08-1.23), 0.66
<b>TERAPIA SUSTITUTIVA RENAL</b>				
TOTAL	18§	4 (28.6%)	14 (71.4%)	2.24 (0.64-7.84), 0.18
DPCA	9	3 (33.3%)	6 (66.7%)	3.93 (0.88-17.49), 0.09
HEMODIÁLISIS	10	1 (10%)	9 (90%)	0.74 (0.09-6.26), 0.63
<b>CATÉTER CENTRAL</b>				
TOTAL	89	14 (15.7%)	75 (84.3%)	2.55 (0.69-9.39), 0.12
YUGULAR	37	6 (16.2%)	31 (83.8%)	1.49 (0.51-4.39), 0.32
SUBCLAVIO	28	5 (17.9%)	23 (82.1%)	1.69 (0.54-5.26), 0.27
PERIFÉRICO	24	3 (12.5%)	21 (87.5%)	0.97 (0.26-3.68), 0.63

**Tabla 14.** Análisis univariado de factores asociados a colonización nasal por *S. aureus* en pacientes

\*Hombre vs mujer. § 1 paciente con ambos

Sin embargo, encontramos que los pacientes con alguna forma de terapia sustitutiva renal presentaban un riesgo incrementado de colonización nasal por SARM; esta asociación fue más fuerte específicamente con el uso de DPCA.

FACTOR	TOTAL <i>n</i>	COLONIZADO <i>n</i> (%)	NO COLONIZADO <i>n</i> (%)	RM (IC 95%), <i>P</i>
<b>CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS</b>				
HOMBRES	65	4 (6.2%)	61 (93.8%)	1.48 (0.39-5.49), 0.40
MUJER	68	6 (8.8%)	62 (91.2%)	
PACIENTE QUIRÚRGICO	61	6 (9.8%)	55 (90.2%)	1.86 (0.49-6.90), 0.27
TRASLADADO DE OTRO HOSPITAL	19	0 (0%)	19 (100%)	1.09 (1.04-1.16), 0.20
<b>ÁREA DE HOSPITALIZACIÓN</b>				
1ER. PISO	56	5 (8.9%)	51 (91.1%)	1.41 (0.39-5.13), 0.42
2º. PISO	60	3 (5%)	57 (95%)	0.49 (0.12-2.01), 0.26
UNDADES DE CUIDADOS INTENSIVOS	17	2 (11.8%)	15 (88.2%)	1.80 (0.35-9.29), 0.37
TERAPIA INTENSIVA	13	1 (7.7%)	12 (92.3%)	1.03 (0.12-8.82), 0.66
TERAPIA INTERMEDIA	4	1 (25%)	3 (75%)	4.44 (0.42-47.18), 0.27
<b>COMORBILIDADES</b>				
DIABETES MELLITUS	34	3 (8.8%)	31 (91.2%)	1.27 (0.31-5.22), 0.49
NEUTROPENIA	8	0 (0%)	8 (100%)	1.09 (1.03-1.15), 0.53
INMUNOSUPRESIÓN O ESTEROIDES	27	3 (11.1%)	24 (88.9%)	1.77 (0.43-7.34), 0.33
INFECCIÓN POR VIH	3	0 (0%)	3 (100%)	1.08 (1.03-1.14), 0.79
<b>TERAPIA SUSTITUTIVA RENAL</b>				
TOTAL	18 <sup>s</sup>	4 (22.2%)	14 (77.8%)	<b>5.19 (1.30-20.68), 0.03</b>
DPCA	9	3 (33.3%)	6 (66.7%)	<b>8.36 (1.72-40.65), 0.02</b>
HEMODIÁLISIS	10	1 (10%)	9 (90%)	1.41 (0.16-12.38), 0.56
<b>CATÉTER CENTRAL</b>				
TOTAL	89	10 (11.2%)	79 (88.8%)	11.76 (0.67-205.4), 0.07
YUGULAR	37	6 (16.2%)	31 (83.8%)	<b>4.45 (1.18-16.82), 0.028</b>
SUBCLAVIO	28	3 (10.7%)	25 (89.3%)	1.68 (0.41-6.96), 0.35
PERIFÉRICO	24	1 (4.2%)	23 (95.8%)	0.48 (0.06-4.01), 0.43

**Tabla 15.** Análisis univariado de factores asociados a colonización nasal por SARM en pacientes

Por otro lado, el análisis en cuanto a la presencia de un acceso venoso central sólo mostró una tendencia no significativa entre cualquier forma de acceso central y colonización por SARM. Sin embargo, cuando analizamos por separado cada una de las modalidades de acceso venoso central, encontramos que los pacientes con catéter yugular presentaban un riesgo significativo de estar colonizados por SARM.

## ESTUDIOS MICROBIOLÓGICOS Y DE BIOLOGÍA MOLECULAR

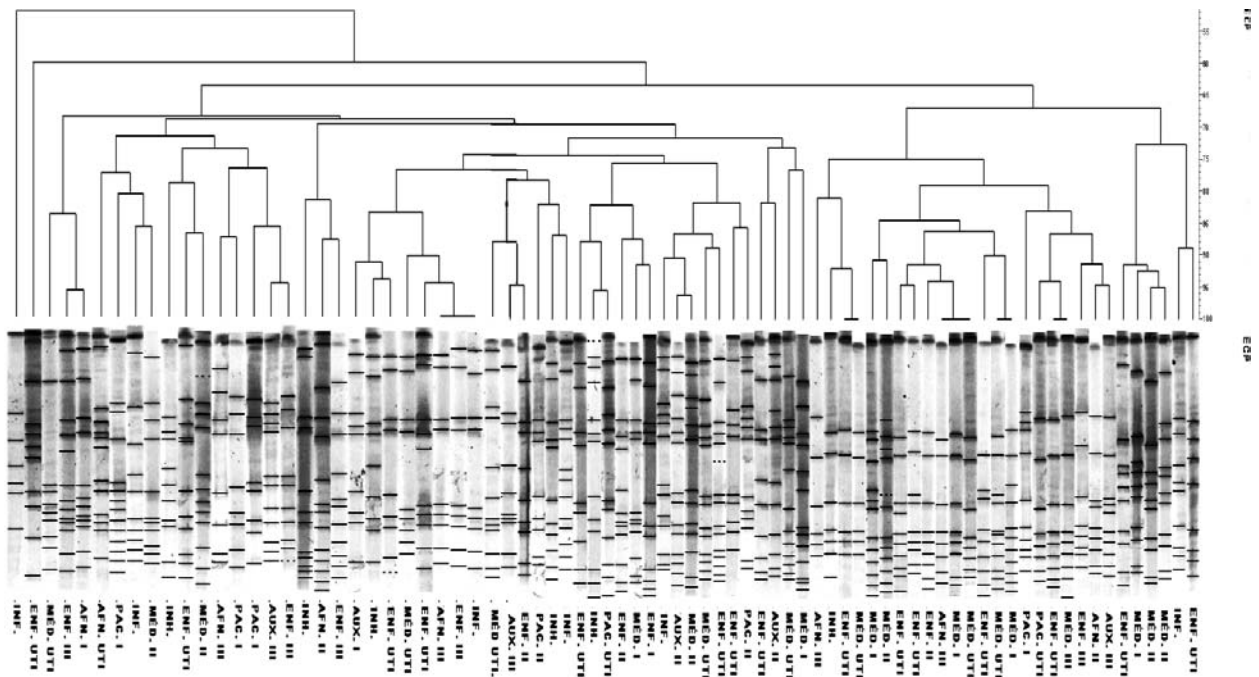
**DETERMINACIÓN DE SENSIBILIDAD A OXACILINA POR DIFERENTES MÉTODOS.** En base al método convencional descrito previamente (Vitek), originalmente se identificaron 118 cepas como *S. aureus*. Sin embargo, en 9 de estas cepas no se detectó la presencia del gen *Nuc* por medio de RCP, por lo que se descartó su identificación como *S. aureus* y se comprobó que se trataba de cepas de *Staphylococcus* spp. Coagulasa Negativos (SCN). La coincidencia del resultado del método Vitek con el método de RCP fue de 92.4%.

ANTIBIÓTICO	RESISTENCIA N/N TOTAL (%)
CIPROFLOXACINA	18/18(100%)
LEVOFLOXACINA	18/18 (100%)
OFLOXACINA	18/18 (100%)
TRIMETOPRIM/SULFAMETOXAZOL	4/18 (22.2%)
TEICOPLANINA	0/18 (0%)
VANCOMICINA	0/18 (0%)
LINEZOLID	0/18 (0%)

**Tabla 16.** Perfil de resistencia de las cepas de SARM a 7 antibióticos adicionales

**SENSIBILIDAD A OTROS ANTIBIÓTICOS.** Como se describió previamente, en las cepas de SARM se determinó el perfil de sensibilidad a 7 antibióticos adicionales (ciprofloxacina, levofloxacina, ofloxacina, trimetoprim/sulfametoxazol, teicoplanina, vancomicina y linezolid) por el método de microdilución en caldo (**Tabla 16**). En cuanto a las fluoroquinolonas estas cepas mostraron una resistencia del 100%. Aproximadamente una cuarta parte de los SARM colonizantes presentaron resistencia a

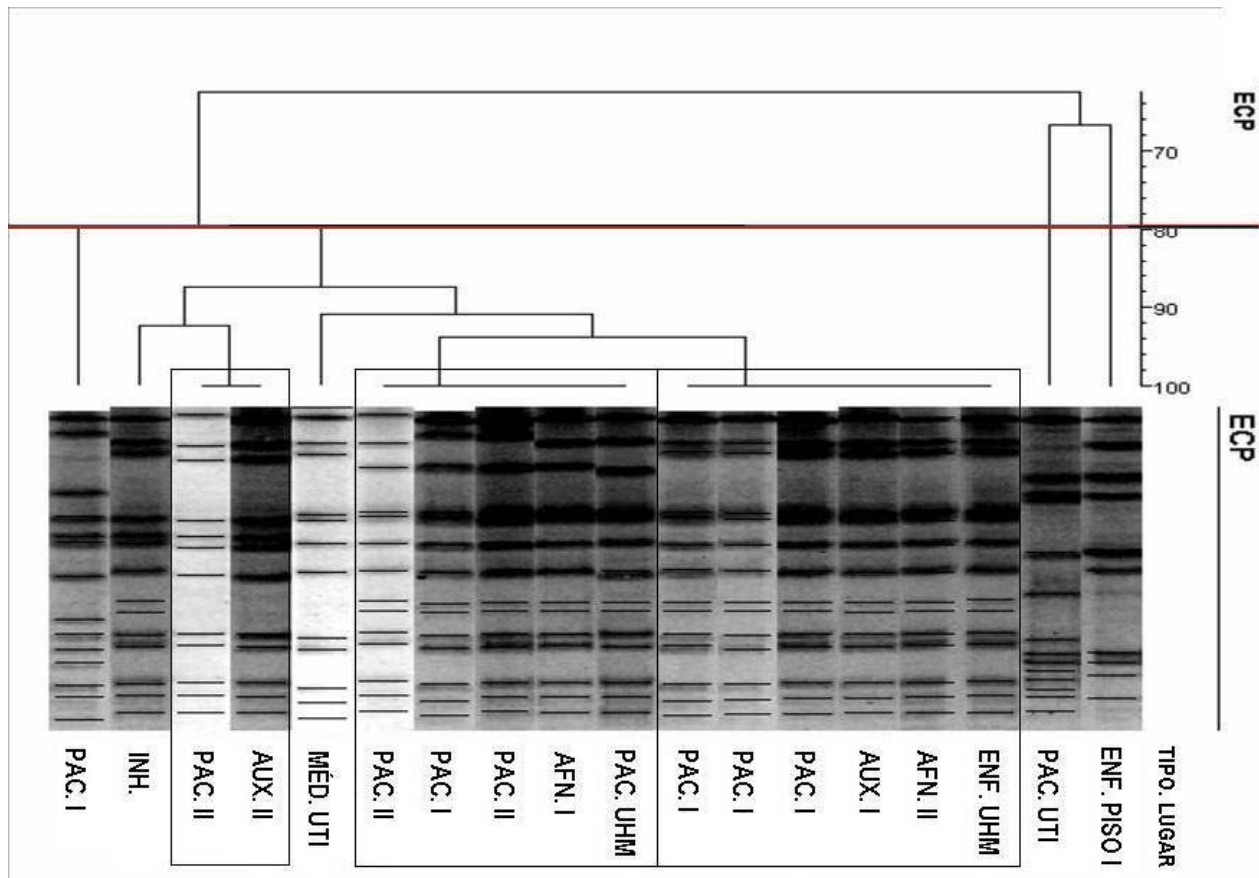
trimetoprim/sulfametoxazol. El 100% de estos aislados resultaron sensibles a teicoplanina, vancomicina y linezolid.



**Figura 3.** Electroforesis de campos pulsados de 79 de las 91 cepas de SASM  
 PAC = Paciente; ENF= Enfermera; AFN = Afanador; AUX = Auxiliar; MÉD = Médico; INH = Inhaloterapeuta; INF = Infectólogo.  
 I = 1er. Piso; II = 2º. Piso; UHM = Terapia Intermedia; UTI = Terapia intensiva

**ELECTROFORESIS DE CAMPOS PULSADOS (ECP).** Se realizó análisis de campos pulsados en 78 de los 91 aislados de SASM; en las cepas analizadas observamos que existe heterogeneidad genética sin apreciar una clona dominante. Sólo encontramos 2 subtipos que compartían 3 cepas idénticas cada uno y 3 subtipos con 2 cepas idénticas cada uno. En los primeros 2 casos los portadores de *S. aureus* eran únicamente personal de salud; en el primer caso una enfermera del 3er. Piso, una afanadora del 3er. Piso y un médico infectólogo; en el segundo caso un médico de la UTI, un médico del 1er. Piso y una afanadora del 3er. Piso. En el caso de los 3 genotipos con 2 cepas cada uno, sólo se presentaron en personal de salud y sólo en uno de ellos tanto el médico como la enfermera portadores laboraban en la UTI. Estos 2 genotipos no se encuentran genéticamente relacionados entre sí (**Figura 3**). Sólo observamos 2 casos en los que un par de cepas se encontraban relacionadas a más del 95%. El primer caso con la cepa

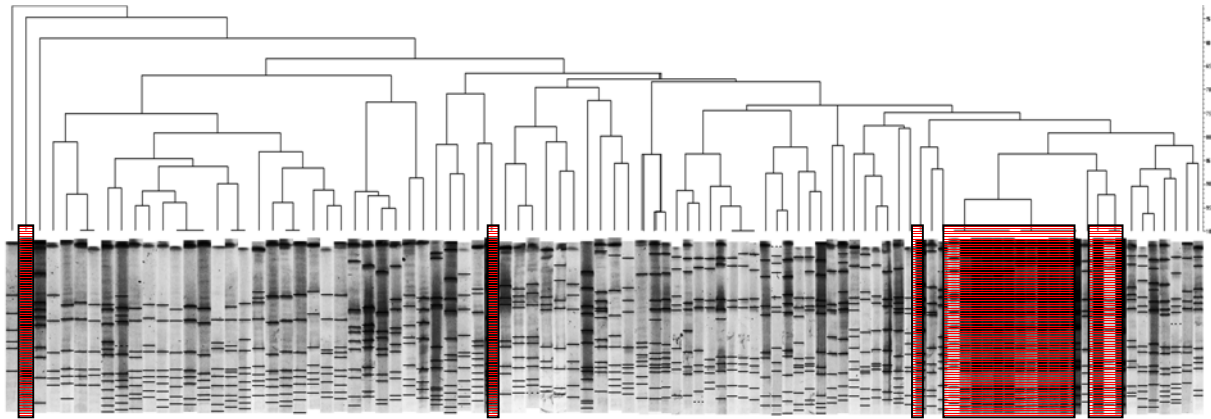
compartida por un paciente de la UTI y un inhaloterapeuta. El segundo caso aparentemente sin relación entre ellos (un paciente de la UTI y un médico del 3er. Piso).



**Figura 4.** Electroforesis de campos pulsados de las cepas de SARM.

PAC = Paciente; ENF= Enfermera; AFN = Afanador; AUX = Auxiliar; MÉD = Médico; INH = Inhaloterapeuta. I = 1er. Piso; II = 2º. Piso; UHM = Terapia Intermedia; UTI = Terapia intensiva

El análisis de campos pulsados de las cepas de SARM mostró que 16 de las 18 cepas aisladas se encuentran relacionadas entre sí, con una homología  $\geq 80\%$ . Estas cepas relacionadas, a su vez, se encuentran agrupadas en 3 subtipos principales. Dentro de cada uno de los subtipos existen cepas tanto del personal de salud como de los pacientes (**Figura 4**), aunque no en todos los casos encontramos relación con las áreas de trabajo del personal y de hospitalización de los pacientes.



**Figura 5.** Electroforesis de campos pulsados de todas las cepas de SARM y 78 de las 91 cepas de SASM  
Se encuentran marcadas en recuadros las cepas de SARM

En la **Figura 5** se aprecian mejor las diferencias en cuanto a homología genética entre las cepas de SASM y de SARM. La mayoría de las cepas de SARM pertenecen a 3 genotipos y únicamente 3 cepas de SARM tienen homología menor del 80% con el resto. En cambio, entre las cepas de SASM se aprecia una variabilidad mayor.



## DISCUSIÓN

**PREVALENCIA DE COLONIZACIÓN NASAL.** En el presente estudio descriptivo encontramos una frecuencia de colonización nasal por *S. aureus* (tanto SASM como SARM) de 25.2% en el personal de salud y de 13% en los pacientes hospitalizados. La frecuencia de colonización nasal en personal de salud no es diferente de lo que otros estudios han encontrado; en cuanto a los pacientes hospitalizados, encontramos que nuestros pacientes se encuentran colonizados con menor frecuencia que lo que han reportado estudios previos, donde las cifras oscilan entre 25% y 40%. Sin embargo, un hallazgo importante de nuestro estudio es la diferencia marcada entre personal de salud y pacientes en cuanto a la colonización por SARM. La frecuencia de colonización nasal por SARM en personal de salud fue de 2.9% del total de la población (9% del personal colonizado); en cambio, entre los pacientes hospitalizados, la frecuencia de colonización nasal por SARM fue de 8.6% del total de la población (59% de las personas colonizadas). Comparando ambas poblaciones de manera global, los pacientes se encuentran colonizados por SARM con una frecuencia 3 veces mayor que el personal; esta diferencia se vuelve más contrastante si se compara únicamente a las poblaciones colonizadas: la frecuencia de colonización por SARM es más de 6 veces mayor entre los pacientes hospitalizados colonizados que entre el personal de salud colonizado.

Estudios previos en medio hospitalario en ausencia de brotes de infecciones por SARM han mostrado una prevalencia de colonización nasal por SARM de 6.2% entre el personal de salud, siendo aún mayor en aquél personal que labora en unidades de cuidados crónicos <sup>79</sup>. En nuestro medio no se cuenta con unidades de cuidados crónicos, sin embargo, por las características del INCMNSZ que funge como un centro de referencia del tercer nivel de atención, especialmente dedicado a la atención de problemas complejos, es relativamente frecuente que algunos pacientes estén hospitalizados durante períodos prolongados; al momento del estudio, 10 de los 133 pacientes incluidos contaban con períodos de

hospitalización mayores a 30 días, el más prolongado de 179 días. Sólo este último paciente se encontraba colonizado por SARM.

La prevalencia de colonización nasal por SARM en pacientes hospitalizados es menor a lo reportado en estudios previos, donde se han encontrado prevalencias de 11.0-11.8% al momento de la admisión y 2.5-12.4% lo adquieren durante la hospitalización <sup>80,81</sup>. Nuestro estudio es transversal, por lo que no conocemos qué porcentaje de los pacientes colonizados por SARM lo estaban desde su ingreso al hospital.

Nos llama la atención que en el contexto de un brote de infecciones nosocomiales por SARM encontramos prevalencias de colonización por SARM menores que lo reportado en otros estudios. Creemos que existen varias explicaciones para este fenómeno. En primer lugar, nuestro estudio es únicamente transversal, no hicimos un seguimiento para identificar a aquellas personas que se colonizaron a lo largo del tiempo; debido a esta característica de nuestro estudio es probable que hayamos dejado de identificar personas colonizadas. En segundo lugar, utilizamos técnicas microbiológicas convencionales para el aislamiento e identificación de las cepas; a este respecto es importante mencionar que existen métodos microbiológicos reportados en la literatura que aumentan la probabilidad de aislar *S. aureus* en cultivos nasales, como el uso de hisopos de rayón preincubados en medios enriquecidos o la siembra de la muestra en agar suplementado con oxacilina o cefoxitina para inducir la expresión de resistencia, pues en el caso de SARM es frecuente observar el fenómeno de heteroresistencia; el no haber utilizado estos métodos microbiológicos es una desventaja de nuestro estudio, pues podría reflejarse en menor frecuencia de aislados de SARM. En tercer lugar, un fenómeno que observamos es que el personal de enfermería (el grupo más numeroso entre el personal de salud) está colonizado con menor frecuencia, incluso en el análisis univariado de factores asociados a colonización por *S. aureus*, esta ocupación se mostró como un factor protector, lo que probablemente es un reflejo del mejor apego del personal de enfermería a las medidas de higiene y aislamiento de contacto.

**FACTORES DE RIESGO Y PROTECTORES EN EL PERSONAL DE SALUD.** En el personal de salud, los factores de riesgo que encontramos asociados significativamente con colonización nasal por *S. aureus* en el análisis univariado fueron: género masculino, tabaquismo, el antecedente de haber padecido infecciones respiratorias en los 3 meses previos, específicamente faringitis y sinusitis, ser médico, laborar en la Unidad de Terapia Intensiva y laborar en el turno nocturno. En el análisis multivariado, los factores de riesgo que persistieron asociados significativamente fueron: género masculino, el antecedente de haber padecido sinusitis, ser médico y laborar en el turno nocturno.

Los factores protectores para colonización nasal por *S. aureus* que identificamos fueron: tener hijos, el antecedente de haber utilizado antibióticos en los 3 meses previos, específicamente entre aquellas personas que consumieron estos antibióticos por causas distintas a infecciones respiratorias, ser enfermera, laborar en el 1er. y en el 4º. piso, el apegarse regularmente al lavado de manos antes y después de revisar pacientes, y el apego regular a las técnicas de aislamiento de contacto. En el análisis multivariado, los factores protectores que persistieron asociados de manera significativa fueron: el antecedente de haber consumido antibióticos en los 3 meses previos y el apego regular a las técnicas de aislamiento de contacto.

En cuanto a la colonización nasal por SARM, el único factor asociado de manera significativa a este fenómeno en el análisis univariado fue el antecedente de haber padecido sinusitis en los 3 meses previos.

Algunos de estos hallazgos son consistentes con reportes previos en los que se ha definido que las personas de género masculino y aquellas que padecen sinusitis tienen mayor riesgo de colonización nasal por *S. aureus*. Sin embargo, el hecho de que los médicos del Instituto tienen mayor riesgo de estar colonizados sugiere más bien una conducta de apego deficiente al lavado de manos y a las medidas de aislamiento por parte de los miembros de este grupo; este hecho contrasta aún más ante el fenómeno encontrado de que ser enfermera del Instituto es un factor protector para colonización nasal, lo que sugiere

un mejor apego de este grupo a las medidas de higiene. Se ha identificado con anterioridad que el personal de salud puede ser un factor determinante para la introducción y diseminación de *S. aureus* y SARM en el medio hospitalario.

En cuanto a los factores protectores, llama la atención que en el análisis multivariado encontramos que el uso de antibióticos en los 3 meses previos resultó ser un factor protector para colonización nasal, lo que contrasta con el hallazgo de que haber padecido infecciones respiratorias (y específicamente sinusitis) en los 3 meses previos resultó ser un factor de riesgo. ¿Cómo explicar estos hallazgos aparentemente contradictorios? En el subanálisis de los pacientes que consumieron antibióticos encontramos que el efecto protector se hace evidente específicamente en aquellas personas que consumieron antibióticos por indicaciones diferentes a infecciones respiratorias. Se sabe que durante los episodios de inflamación de la mucosa respiratoria puede facilitarse la colonización por *S. aureus*, lo que explicaría el mayor riesgo en personas que padecieron infecciones respiratorias. Por otro lado, entre los antibióticos usados para infecciones no-respiratorias, predominaron aquéllos con actividad contra SARM, lo que podría explicar la menor frecuencia de colonización nasal en estas personas.

**FACTORES DE RIESGO Y PROTECTORES EN PACIENTES HOSPITALIZADOS.** En los pacientes hospitalizados no identificamos factores asociados de manera significativa con la colonización nasal por *S. aureus*. Este resultó un hallazgo inesperado, ya que la mayoría de las variables a explorar se seleccionaron precisamente porque en diversos estudios previos se habían identificado como factores clásicos de riesgo para estar colonizado por *S. aureus*. En algunas comorbilidades (infección por VIH, neutropenia), la ausencia de hallazgos significativos puede explicarse por el número pequeño de pacientes con estos padecimientos (3 y 8 personas, respectivamente), lo que interfiere con el análisis estadístico.

En cuanto a la colonización nasal por SARM, los únicos factores de riesgo que encontramos asociados de manera significativa en el análisis univariado fueron el tener algún método de terapia sustitutiva renal, específicamente DPCA y el tener catéter central yugular. No identificamos factores

protectores para este evento. Es de llamar la atención que la presencia de DPCA se asoció a colonización por SARM, pero no por *S. aureus* en general. Es un fenómeno bien reconocido la relación entre DPCA, colonización nasal por *S. aureus* y el desarrollo de infecciones asociadas. *S. aureus* es el principal causante de infecciones peritoneales y pérdidas de catéteres de diálisis en este grupo de pacientes, y además, precisamente los pacientes en DPCA son uno de los pocos grupos donde sí se ha demostrado la eficacia de la mupirocina nasal para erradicar colonización por *S. aureus*, y sobretodo, prevenir el desarrollo de infecciones por este germen. El hecho de sólo haber encontrado una asociación significativa entre DPCA y colonización por SARM puede representar la presión selectiva ejercida por el uso de antibióticos previamente en estos pacientes, lo que resultaría en la presencia de un microambiente propicio para la colonización por la variedad resistente de este germen. Sólo se documentó una asociación significativa entre colonización por SARM y catéter yugular, no con otras modalidades de acceso venoso central (catéter subclavio o catéter largo periférico). Este fenómeno puede explicarse por el hecho de que los médicos residentes en formación son quienes primariamente se encargan de este tipo de procedimientos, prefiriéndose habitualmente el catéter yugular frente al subclavio, con el consiguiente riesgo de punciones repetidas para la colocación exitosa de estos catéteres. Las rupturas de la integridad cutánea y las punciones repetidas pueden asociarse a mayor frecuencia de colonización por SARM <sup>46,41</sup>.

**ESTUDIOS MICROBIOLÓGICOS Y DE BIOLOGÍA MOLECULAR.** Encontramos una coincidencia mayor del 90% entre los 2 métodos de identificación de las cepas obtenidas, siendo el estándar de oro la detección del gen *Nuc* por RCP. Esto confirma la confiabilidad del método Vitek para la identificación inicial de los aislados.

En cuanto al perfil de resistencia a diferentes antimicrobianos, encontramos que en los aislados de SARM la frecuencia de resistencia a fluoroquinolonas es del 100%. Casi una cuarta parte de los aislados son resistentes a trimetoprim/sulfametoxazol (22.2%). En un estudio previo de vigilancia nacional con aislados de SARM durante la segunda mitad de 2004 se documentó una resistencia a fluoroquinolonas del

98% (incluyendo gatifloxacina) y a trimetoprim/sulfametoxazol del 8% <sup>73</sup>. Llama la atención este aumento de casi 3 veces en la resistencia a trimetoprim/sulfametoxazol (por lo menos en la población colonizada). Tomando en cuenta que las cepas de *S. aureus* colonizantes a nivel nasal frecuentemente causan infecciones invasivas, nosotros proponemos que este antibiótico deje de ser considerado como una alternativa para el tratamiento empírico de las infecciones por SARM en el INCMNSZ. Las alternativas útiles en nuestro medio para el tratamiento de estas infecciones son los glicopéptidos, las estreptograminas y el linezolid.

Todas las cepas de SARM que identificamos son sensibles a glicopéptidos (vancomicina y teicoplanina) y a linezolid. Afortunadamente en el INCMNSZ no se ha documentado aún la presencia de aislados de SAIV o SARV. Sin embargo, la aparición de este fenómeno podría observarse en breve, ya que la endemicidad de SARM en nuestro medio obliga al uso frecuente de vancomicina de forma empírica; además, el reciente inicio de un brote de infecciones por EFRV con genotipo *VanA* en el hospital crea un microambiente propicio para la transmisión de genes de resistencia entre EFRV y SARM <sup>82</sup>.

La sensibilidad uniforme a linezolid es consistente con la práctica clínica habitual en el INCMNSZ, ya que este fármaco no forma parte aún del formulario hospitalario de antibióticos y no es un antibiótico utilizado habitualmente. Excepcionalmente se utiliza de manera empírica, y su uso generalmente se reserva para cuando hay evidencia fehaciente de infecciones producidas por microorganismos multirresistentes para los que este antibiótico es la única opción útil (como en el caso de EFRV). Afortunadamente, la resistencia a linezolid en gérmenes grampositivos reportada en la literatura es aún baja, pero el uso creciente de este antibiótico ha hecho surgir preocupación respecto a la emergencia de resistencia. Probablemente, el uso poco frecuente de este antibiótico en nuestro Instituto es un factor que ha contribuido al retraso en la aparición de este fenómeno a nivel local.

Observamos diferencias llamativas en los patrones de los campos pulsados entre las cepas de SASM y SARM. En las cepas de SASM observamos una mayor heterogeneidad genética y la presencia de

varias clonas entre la población estudiada; esto puede reflejar lo que ocurre a nivel comunitario, donde la diseminación de múltiples clonas es más frecuente que en el caso de SARM. En cambio, en las cepas de SARM observamos un predominio clonal franco, con una homología mayor del 80% en el 88.9% de las cepas y la presencia de 3 genotipos dominantes en los que las cepas que los componen tienen una homología del 100%. Las cepas de estos genotipos idénticos son compartidas tanto por personal de salud como por pacientes hospitalizados, fenómeno que sugiere fuertemente la presencia de transmisión horizontal del SARM entre personal de salud y pacientes.

Este fenómeno de transmisión horizontal adquiere mayor relevancia cuando se analiza el apego del personal a las medidas de higiene universal indicadas en el manejo de todos los pacientes (lavado de manos antes de los procedimientos y entre la revisión de un paciente y el subsecuente) y a la técnica de aislamiento de contacto recomendada en pacientes con infecciones específicas. Encontramos, por ejemplo, que menos de la mitad del personal cumple con el lavado de manos después de revisar a un paciente y sólo el 56.2% de esta población se lava regularmente las manos antes de revisar a un paciente. Es importante recordar que estas cifras son obtenidas a partir de un autoreporte, en el que probablemente el personal sobreestima el apego a estas medidas, lo que puede introducir un sesgo que infravalora la importancia de estas medidas y anula un posible efecto protector que pudiera asociarse al apego a las mismas. Es precisamente en este contexto de apego deficiente al lavado de manos y a las técnicas de aislamiento que la transmisión de SARM entre personal de salud y pacientes se puede ver facilitada <sup>83</sup>. Este fenómeno de transmisión horizontal del SARM se confirma por la evidencia de una importante homología genética (hasta del 100%) entre cepas del personal de salud y de los pacientes. Este fenómeno de clonalidad con diseminación horizontal debe hacer pensar en la presencia de una fuente común de colonización (ya sea un miembro del personal o un paciente). Desgraciadamente, no se lleva en las áreas de hospitalización un archivo donde se registren las camas que atiende cada miembro del personal de salud, por lo que no pudimos realizar un análisis epidemiológico más minucioso que nos permitiera

identificar dicha fuente común ni los eventos concatenados que pudieran explicar más fehacientemente esta diseminación horizontal.

Por otro lado, pudimos comparar las cepas de SARM colonizantes con aquéllas identificadas en el INCMNSZ como causantes de infecciones invasivas (neumonías y bacteriemias). Interesantemente, encontramos que la mayoría de las cepas colonizantes tienen una homología importante con las causantes de infecciones <sup>84</sup>.

¿Qué medidas pueden tomarse ante este fenómeno observado? En primer lugar, es importante reforzar el apego del personal (primordialmente de los médicos) al lavado de manos antes y después de procedimientos y de revisión de pacientes y a cumplir con las medidas de aislamiento indicadas para pacientes específicos. Esta medida puede interrumpir la cadena de transmisión horizontal que hemos identificado <sup>85,86,87</sup>.

En cuanto a la adopción de una estrategia universal de búsqueda intencionada de personas colonizadas y erradicación con mupirocina en aquellos colonizados con SARM, es importante revisar la evidencia acumulada hasta el momento. Exceptuando los pacientes con diálisis y los pacientes de cirugía de tórax, no se ha demostrado que el uso rutinario de mupirocina se refleje en una disminución significativa de los eventos infecciosos por SARM. Un estudio previo mostró que el uso de mupirocina tópica durante 5 días es efectiva para erradicar la colonización nasal por SARM, pero únicamente durante un lapso breve; la recolonización es frecuente. El uso repetido de mupirocina para intentar alcanzar la erradicación definitiva ha resultado poco exitoso y se asocia a un riesgo significativo de generación de aislados con resistencia de alto nivel a este antibiótico, por lo que se recomienda que el esquema de erradicación sólo se intente una vez <sup>80</sup>. Otros autores han sugerido que esta erradicación sólo debe realizarse en el contexto de brotes <sup>88</sup>.

En base a lo anterior y tomando en cuenta la endemidad de SARM en nuestro medio, creemos que la adopción de una estrategia de búsqueda intencionada de colonización nasal en el personal de salud y en los pacientes hospitalizados y la posterior erradicación de los positivos con mupirocina tópica no es



una medida con una adecuada relación costo-efectividad, ya que es muy probable que la erradicación sólo sea temporal y que esta conducta no se refleje en una disminución del número de infecciones. Surgen entonces como medidas más importantes para controlar este problema en nuestro medio la vigilancia del apego del personal a las medidas de higiene y aislamiento y el control intencionado del uso de antibióticos. Sólo en aquéllos casos en que se presente un nuevo brote de infecciones por SARM será de utilidad esta estrategia de “búsqueda y destrucción”, sobretodo si se demuestra nuevamente la presencia de transmisión horizontal de cepas entre el personal y los pacientes.

## CONCLUSIÓN

La frecuencia de colonización nasal por *S. aureus* (incluyendo SARM) en el INCMNSZ en personal de salud y en pacientes hospitalizados es menor que lo reportado en otros estudios y que lo esperado para el contexto de un brote de infecciones nosocomiales por SARM. Los pacientes hospitalizados se encuentran colonizados por SARM con una frecuencia 6 veces mayor que el personal de salud.

El único factor de riesgo identificado para colonización nasal por SARM en el personal de salud es el antecedente de sinusitis en los 3 meses previo al estudio. Los factores de riesgo para colonización nasal por SARM en los pacientes son la presencia de DPCA y de catéter yugular.

La frecuencia de resistencia a trimetoprim/sulfametoxazol en estos aislados colonizantes ha aumentado casi 3 veces durante 1 año en comparación con los hallazgos de cepas infectantes. Este antibiótico parece ya no ser una alternativa adecuada para el tratamiento empírico de estas infecciones.

Existe evidencia de epidemiología molecular de la existencia de un fenómeno de transmisión horizontal del SARM entre pacientes hospitalizados y el personal de salud.

En el contexto de endemicidad de infecciones por SARM en el INCMNSZ, creemos que una estrategia de búsqueda y erradicación intencionadas de la colonización nasal por este germen no representa una medida con una relación costo-beneficio adecuada, son más importantes en nuestro medio otro tipo de medidas, como el apego a las medidas de higiene y aislamiento y el control de la prescripción de antibióticos. Probablemente el escrutinio activo de personas colonizadas sólo sea útil en situaciones de nuevos brotes de infecciones por SARM.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Kluytmans J, van Belkum A, Verbrugh H. Nasal carriage of *Staphylococcus aureus*: Epidemiology, underlying mechanisms, and associated risks. *Clin Microbiol Rev* 1997; **10**: 505-20.
2. Noskin GA, Rubin RJ, Schentag JJ, Kluytmans J, Hedblom EC, Smulders M, et al. The burden of *Staphylococcus aureus* infections on hospitals in the United States: an analysis of the 2000 and 2001 nationwide inpatient sample database. *Arch Intern Med* 2005; **165**: 1756-61.
3. Kaye KS, Engemann JJ, Fraimow HS, Abrutyn E. Pathogens resistant to antimicrobial agents: epidemiology, molecular mechanisms and clinical management. *Infect Dis Clin N Am* 2004; **18**: 467-511.
4. Lowy FD. *Staphylococcus aureus* infections. *N Engl J Med* 1998; **339** : 520-32.
5. Archer GL, Climo MW. *Staphylococcus aureus* bacteremia – Consider the source. *N Engl J Med* 2001; **344**: 55-56.
6. Nissenson AR, Dylan ML, Griffiths RI, et al. Clinical and economic outcomes of *Staphylococcus aureus* septicemia in ESRD patients receiving hemodialysis. *Am J Kidney Dis* 2005; **46**: 301-8.
7. Peña C, Fernández-Sabe N, Domínguez NA, et al. *Staphylococcus aureus* nasal carriage in patients on haemodialysis: role of cutaneous colonization. *J Hosp Infect* 2004; **58**: 20-7.
8. O'Brien LM, Walsh EJ, Massey RC, et al. *Staphylococcus aureus* clumping factor B (ClfB) promotes adherence to human type I cytokeratin 10: implications for nasal colonization. *Cell Microbiol* 2002; **4**: 759-70.
9. Peacock SJ, de Silva I, Lowy FD. What determines nasal carriage of *Staphylococcus aureus*? *Trends Microbiol* 2001; **9**: 605-10.
10. Foster TJ. Nasal colonization by *Staphylococcus aureus* (Letter). *Nat Med* 2004; **10**: 447.

11. Weidenmaier C, Kokai-Kun JF, Kristian SA, et al. Role of teichoic acids in *Staphylococcus aureus* nasal colonization, a major risk factor in nosocomial infections. *Nat Med* 2004; **10**: 243-5.
12. Cole AM, Tahk S, Oren A, et al. Determinants of *Staphylococcus aureus* nasal carriage. *Clin Diagn Lab Immunol* 2001; **8**: 1064-9.
13. Zetola N, Francis JS, Nuermberger EL, Bishai WR. Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: an emerging threat. *Lancet Infect Dis* 2005; **5**: 275-86.
14. Shapiro M, Smith KJ, James WD, et al. Cutaneous microenvironment of Human Immunodeficiency Virus (HIV)-seropositive and HIV-seronegative individuals, with special reference to *Staphylococcus aureus* colonization. *J Clin Microbiol* 2000; **38**: 3174-8.
15. Wertheim HFL, Melles DC, Vos MC, et al. The role of nasal carriage in *Staphylococcus aureus* infections. *Lancet Infect Dis* 2005; **5**: 751-62.
16. Nouwen J, Boelens H, van Belkum A, Verbrugh H. Human factor in *Staphylococcus aureus* nasal carriage. *Infect Immun* 2004; **72**: 6685-8.
17. Mody L, Flannery E, Bielaczyc A, Bradley SF. Molecular epidemiology of *Staphylococcus aureus* colonization in 2 long-term care facilities. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2006; **27**: 212-4.
18. Cespedes C, Saïd-Salim B, Miller M, et al. The clonality of *Staphylococcus aureus* nasal carriage. *Clin Infect Dis* 2005; **191**: 444-52.
19. Nordmann P, Naas T. Transmission of Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* to a microbiologist. *N Engl J Med* 2005; **352**: 1489-90.
20. Keene A, Vavagiakis P, Lee MH, et al. *Staphylococcus aureus* colonization and the risk of infection in critically ill patients. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2005; **26**: 622-8.
21. von Eiff C, Becker K, Machka K, et al. Nasal carriage as a source of *Staphylococcus aureus* bacteremia. *N Engl J Med* 2001; **344**: 11-6.

22. Corne P, Marchandin H, Jonquet O, et al. Molecular evidence that nasal carriage of *Staphylococcus aureus* plays a role in respiratory tract infections in critically ill patients. *J Clin Microbiol* 2005; **43**: 3491-3.
23. Porter R, Subramani K, Thomas AN, Chadwick P. Nasal carriage of *Staphylococcus aureus* on admission to intensive care: incidence and prognostic significance. *Intensive Care Med* 2003; **29**: 655-8.
24. Herdwallt LA. *Staphylococcus aureus* nasal carriage and surgical-site infections. *Surgery* 2003; **134**: S2-9.
25. Wertheim HFL, Vos MC, Ott A, et al. Risk and outcome of nosocomial *Staphylococcus aureus* bacteraemia in nasal carriers versus non-carriers. *Lancet* 2004; **364**: 703-5.
26. Moreillon P, Que Y-A, Glauser MP. *Staphylococcus aureus* (including staphylococcal toxic shock). In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, eds. *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and practice of infectious diseases*. 6th ed. Philadelphia: Elsevier Churchill Livingstone, 2005: 2321-51.
27. Bamberger DM, Boyd SE. Management of *Staphylococcus aureus* infections. *Am Fam Physician* 2005; **72**: 474-81.
28. Aiello AE, Lowy FD, Wright LN, Larson EL. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* among US prisoners and military personnel: review and recommendations for future studies. *Lancet Infect Dis* 2006; **6**: 335-41.
29. Bischoff WE, Wallis ML, Tucker KB, et al. *Staphylococcus aureus* nasal carriage in a student community: Prevalence, clonal relationships and risk factors. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2004; **25**: 485-91.
30. Tamer A, Karabay O, Ekerbicer H. *Staphylococcus aureus* nasal carriage and associated factors in type 2 diabetic patients. *Jpn J Infect Dis* 2006; **59**: 10-4.
31. Graham PL, Lin SX, Larson EI. A U.S. population-based survey of *Staphylococcus aureus* colonization. *Ann Intern Med* 2006; **144**: 318-25.

32. Kluytmans J, Wertheim HFL. Nasal carriage of *Staphylococcus aureus* and prevention of nosocomial infections. *Infection* 2005; **33**: 3-8.
33. Riechelmann H, Essig A, Deutschle T, et al. Nasal carriage of *Staphylococcus aureus* in house dust mite allergic patients and healthy controls. *Allergy* 2005; **60**: 1418-23.
34. Nouwen JL, Fieren MWJA, Snijders S, et al. Persistent (not intermittent) nasal carriage of *Staphylococcus aureus* is the determinant of CPD-related infections. *Kidney Int* 2005; **67**: 1084-92.
35. Immergluck LC, Kanungo S, Schwartz A, et al. Prevalence of *Streptococcus pneumoniae* and *Staphylococcus aureus* nasopharyngeal colonization in healthy children in the United States. *Epidemiol Infect* 2004; **132**: 159-66.
36. Sissolak D, Geusau A, Heinze G, et al. Risk factors for nasal carriage of *Staphylococcus aureus* in infectious disease patients, including patients infected with HIV, and molecular typing of colonizing strains. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2002; **21**: 88-96.
37. Miller M, Cespedes C, Vavagiakis P, et al. *Staphylococcus aureus* colonization in a community sample of HIV-Infected and HIV-Uninfected drug users. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2003; **22**: 463-9.
38. Creech II CB, Kernodle DS, Alsentzer A, et al. Increasing rates of nasal carriage of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in healthy children. *Pediatr Infect Dis J* 2005; **24**: 617-21.
39. Weber SG, Gold HS, Hooper DC, et al. Fluoroquinolones and the risk for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in hospitalized patients. *Emerg Infect Dis* 2003; **9**: 1415-22.
40. Fukuda M, Tanaka H, Kajiwara Y, et al. High-risk populations for nasal carriage of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *J Infect Chemother* 2004; **10**: 189-91.
41. Saxena AK, Panhotra BR, Venkateshappa CK, et al. The impact of nasal carriage of methicillin-resistant and methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* (MRSA & MSSA) on vascular access-related septicemia among patients with type-II diabetes on dialysis. *Renal Failure* 2002; **24**: 763-7.

42. Karabay O, Arinc H, Gunduz H, et al. A new effect of acetylsalicylic acid? Significantly lower prevalence of nasal carriage of *Staphylococcus aureus* among patients receiving orally administered acetylsalicylic acid. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2006; **27**: 318-9.
43. Boyce JM, Cookson B, Christiansen K, et al. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Lancet Infect Dis* 2005; **5**: 653-63.
44. Wang JT, Chang SC, Ko WJ, et al. A hospital-acquired outbreak of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection initiated by a surgeon carrier. *J Hosp Infect* 2001; **47**: 104-9.
45. Muder RR, Brennen C, Wagener MM, et al. Methicillin-resistant staphylococcal colonization and infection in a long-term care facility. *Ann Intern Med* 1991; **114**: 107-12.
46. Scanvic A, Denic L, Gaillon S, et al. Duration of colonization by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* after hospital discharge and risk factors for prolonged carriage. *Clin Infect Dis* 2001; **32**: 1393-8.
47. Muto CA, Jernigan JA, Ostrowsky BE, et al. SHEA guideline for preventing nosocomial transmission of multidrug-resistant strains of *Staphylococcus aureus* and enterococcus. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2003; **24**: 362–86.
48. Lucet JC, Chevret S, Durand-Zaleski I, Chastang C, Regnier B, Multicenter Study Group. Prevalence and risk factors for carriage of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* at admission to the intensive care unit: results of a multicenter study. *Arch Intern Med* 2003; **163**: 181–88.
49. Wootton SH, Arnold K, Hill HA, et al. Intervention to reduce the incidence of Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* skin infections in a correctional facility in Georgia. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2004; **25**: 402-7.
50. Perl TM, Cullen JJ, Wenzel RP, et al. Intranasal mupirocin to prevent postoperative *Staphylococcus aureus* infections. *N Engl J Med* 2002; **346**: 1871-7.
51. Farr BM. Mupirocin to prevent *S. aureus* infections. *N Engl J Med* 2002; **346**: 1905-6.

52. Anon. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in correctional facilities – Georgia, California and Texas, 2001-2003. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2003; **52**: 992–96.
53. Shinefield H, Black S, Fattom A, et al. Use of a *Staphylococcus aureus* conjugate vaccine in patients receiving hemodialysis. *N Engl J Med* 2002; **346**: 491-6.
54. Glück U, Gebbers JO. Ingested probiotics reduce nasal colonization with pathogenic bacteria (*Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae* and  $\beta$ -hemolytic streptococci). *Am J Clin Nutr* 2003; **77**: 517-20.
55. Berg HF, Tjhie JHT, Scheffer GJ, et al. Emergence and persistence of macrolide resistance in oropharyngeal flora and elimination of nasal carriage of *Staphylococcus aureus* after therapy with slow-release clarithromycin: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Antimicrob Agents Chemother* 2004; **48**: 4183-8.
56. Silvestri L, Milanesi M, Oblach L, et al. Enteral vancomycin to control methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* outbreak in mechanically ventilated patients. *Am J Infect Control* 2002; **30**: 391-9.
57. Lally RT, Lanz E, Schrock CG. Rapid control of an outbreak of *Staphylococcus aureus* on a neonatal intensive care department using standard infection control practices and nasal mupirocin. *Am J Infect Control* 2004; **32**: 44-7.
58. Rahbar M, Yaghoobi M, Kia-Darbandsari B. Prevalence of nasal carriage of *Staphylococcus aureus* and susceptibility of isolates to methicillin and mupirocin among healthcare workers in an Iranian hospital. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2006; **27**: 323-5.
59. Wertheim HFL, Verveer J, Boelens HAM, et al. Effect of mupirocin treatment on nasal, pharyngeal and perineal carriage of *Staphylococcus aureus* in healthy adults. *Antimicrob Agents Chemother* 2005; **49**: 1465-7.
60. Laupland KB, Conly JM. Treatment of *Staphylococcus aureus* colonization and prophylaxis for infection with topical intranasal mupirocin: an evidence-based review. *Clin Infect Dis* 2003; **37**: 933-8.



61. Oh S, Lee SE, Kim EJ, et al. Health care workers' nasal carriage and outbreak control of epidemic methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Am J Infect Control* 2006; **34**: E101-E102.
62. Shiojima T, Ohki Y, Nako Y, et al. Immediate control of a methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* outbreak in a neonatal intensive care unit. *J Infect Chemother* 2003; **9**: 243-7.
63. Mc Dougal LK, Steward CD, Killgore GE, et al. Pulsed-Field Gel Electrophoresis Typing of Oxacillin-Resistant *Staphylococcus aureus* isolates from the United States: Establishing a national database. *J Clin Microbiol* 2003; **41**: 5113-20.
64. McDougal LK, Steward CD, Killgore GE, Chaitram JM, McAllister SK, Tenover FC. Pulsed-field gel electrophoresis typing of oxacillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolates from the United States: establishing a national database. *J Clin Microbiol* 2003; **41**: 5113–20.
65. Sahm DF, Marsilio MK, Piazza G. Antimicrobial resistance in key bloodstream bacterial isolates: electronic surveillance with the Surveillance Network Database—USA. *Clin Infect Dis* 1999; **29**: 259–63.
66. Diekema DJ, Pfaller MA, Schmitz FJ, et al. Survey of infections due to *Staphylococcus* species: frequency of occurrence and antimicrobial susceptibility of isolates collected in the United States, Canada, Latin America, Europe, and the Western Pacific region for the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program, 1997–1999. *Clin Infect Dis* 2001; **32** (suppl 2): S114–32.
67. National Nosocomial Infections Surveillance System. National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) System Report, data summary from January 1992 through June 2004, issued October 2004. *Am J Infect Control* 2004; **32**: 470–85.
68. Kato-Maeda M, Bautista-Alavez A, Rolón-Montes-De-Oca AL, et al. Tendencia en el incremento de la resistencia antimicrobiana en organismos causantes de bacteremia en un hospital de tercer nivel: 1995-2000. *Rev Invest Clin* 2003; **55**: 600-5.

69. Sifuentes-Osornio J, Guerrero-Almeida MC, Ponce de León-Garduño A, Guerrero-Almeida ML. Tendencia de las bacteremias y factores de riesgo de muerte en un hospital de tercer nivel de la Ciudad de México. 1981 a 1992. *Gac Méd Méx* 2001; **137**: 191-202.
70. Sista RR, Oda G, Barr J. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in ICU patients. *Anesthesiology Clin N Am* 2004; **22**: 405-35.
71. Klevens MR, Edwards JR, Tenover FC, et al. Changes in the epidemiology of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* in intensive care units in US Hospitals, 1992-2003. *Clin Infect Dis* 2006; **42**: 389-91.
72. Cookson B. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: a modern epidemic. *Evidence Based Healthcare* 2005; **9**: 1-3.
73. Reyes-Mar J, Rolón AL, Bobadilla M, et al. False susceptibility to clindamycin in *Staphylococcus aureus* infections in México and molecular epidemiology of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections, 2004. Presentado en la 43a. Reunión Anual de la Infectious Disease Society of America. Octubre 5-9, San Francisco, California, EUA.
74. Shorr AF, Combes A, Kollef MH, Chastre J. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* prolongs intensive care unit stay in ventilator-associated pneumonia, despite initially appropriate antibiotic therapy. *Crit Care Med* 2006; **34**: 700-6.
75. Smith TL, Pearson ML, Wilcox KR, et al. Emergence of vancomycin resistance in *Staphylococcus aureus*. *N Engl J Med* 1999; **340**: 493-501.
76. Cassone M, Campanile F, Pantosti A, et al. Identification of a variant "Rome clone" or methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* with decreased susceptibility to vancomycin, responsible for an outbreak in an intensive care unit. *Microb Drug Resist* 2004; **10**: 43-9.
77. Brown DFJ, Edwards DI, Hawkey PM, et al. Guidelines for the laboratory diagnosis and susceptibility testing of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA). *J Antimicrob Chemother* 2005; **56**: 1000-18.

78. Tenover FC, Arbeit RD, Goering RV, et al. Interpreting chromosomal DNA restriction patterns produced by pulsed-field gel electrophoresis: criteria for bacterial strain typing. *J Clin Microbiol* 1995; **33**: 2233–9.
79. Eveillard M, Martin Y, Hidri N, et al. Carriage of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* among hospital employees: prevalence, duration and transmission to households. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2004; **25**: 114-20.
80. Dupeyron C, Campillo B, Bordes M, et al. A clinical trial of mupirocin in the eradication of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* nasal carriage in a digestive disease unit. *J Hosp Infect* 2002; **52**: 281-7.
81. Ridenour GA, Wong ES, Call MA, Climo MW. Duration of colonization with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* among patients in the intensive care unit: implications for intervention. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2006; **27**: 271-8.
82. Cuellar-Rodriguez J, Galindo-Fraga A, Guevara V, et al.. emergente of vancomycin-resistant Enterococcus at a tertiary care hospital in México. Poster 1740. Presentado en la 44a. Reunión Anual de la Infectious Disease Society of America. Octubre 12-15, Toronto, Canadá.
83. Scarnato F, Mallaret MR, Croizé J, et al. Incidence and prevalence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* nasal carriage among healthcare workers in geriatric departments: relevance to preventive measures. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2003; **24**: 456-64.
84. Pèrez-Patrigión S, Galindo-Fraga A, Rolon AL, et al. Severe methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in a tertiary care hospital in Mexico. Poster 386. Presentado en la 44a. Reunión Anual de la Infectious Disease Society of America. Octubre 12-15, Toronto, Canadá.
85. Harbarth S, Martin Y, Rohner P, et al. Effect of delayed infection control measures on a hospital outbreak of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *J Hosp Infect* 2000; **46**: 43-9.
86. Katz JD. Hand washing and hand disinfection: more than your mother taught you. *Anesthesiology Clin N Am* 2004; **22**: 457-71.

- 87.** Coffin SE, Zaoutis TE. Infection control, hospital epidemiology, and patient safety. *Infect Dis Clin N Am* 2005; **19**: 647-65.
- 88.** Pastila S, Sammalkorpi KT, Vuopio-Varkila J, et al. Control of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* outbreak involving several hospitals. *J Hosp Infect* 2004; **58**: 180-6.