

Situación de *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina en el Hospital de Navarra (2000-2002)
State of methicillin resistant Staphylococcus aureus in the Hospital of Navarre (2000-2002)

A. Navascués¹, J.J. García-Irure¹, F. Guillén²

RESUMEN

Fundamento. El objetivo del presente trabajo ha sido conocer la prevalencia y características que presentan los aislamientos de *Staphylococcus aureus* resistentes a meticilina aislados en nuestro Servicio de Microbiología.

Material y métodos. El estudio se desarrolló de forma retrospectiva abarcando los años 2000, 2001 y 2002. Se analizó el origen de la infección (nosocomial o extrahospitalaria), servicio de origen en caso de ser nosocomial, localización anatómica de la muestra y patrón de sensibilidad antibiótica.

Resultados. Los aislamientos de *Staphylococcus aureus* resistentes a meticilina constituyeron el 7,88% de los *Staphylococcus aureus* aislados en nuestro servicio. Menos de la mitad de las cepas (44,87%) tuvieron un origen nosocomial y se aislaron con mayor frecuencia en los exudados de heridas. En cuanto al patrón de resistencia, hubo un 50% de resistencia a eritromicina, un 43,60% a clindamicina y un 21,79% a mupirocina.

Conclusiones. La prevalencia y el patrón de resistencia *in vitro* de los aislamientos de *Staphylococcus aureus* resistentes a meticilina obtenidos en nuestro hospital es menor a la publicada en otras áreas de España.

Palabras clave. Meticilina. *Staphylococcus aureus*. Resistencia.

ABSTRACT

Background. The aim of the present paper was to determine the prevalence and characteristics shown by isolations of Methicillin Resistant *Staphylococcus Aureus*, isolated in our Microbiology Service.

Methods. Retrospective study, covering the years 2000, 2001 and 2002. Analysis was made of the origin of the infection (nosocomial or non-nosocomial), the unit of origin in the event of nosocomial origin, anatomical localisation of the sample, and pattern of antibiotic sensitivity.

Results. The isolations of Methicillin Resistant *Staphylococcus aureus* accounted for 7.88% of the *Staphylococcus aureus* isolated. Less than half of the strains (44.87%) had a nosocomial origin and were most often isolated in the exudates of wounds. With respect to the pattern of resistance, there was some 50% of resistance to erythromycin, some 43.60% to clindamycin and some 21.79% to mupirocin.

Conclusions. The prevalence and resistance pattern *in vitro* of the isolations of Methicillin Resistant *Staphylococcus Aureus* in our hospital are lower than that published in other areas of Spain.

Key words. Methicillin. *Staphylococcus Aureus*. Resistance.

An. Sist. Sanit. Navar. 2004; 27 (1): 21-25.

1. Servicio de Microbiología. Hospital de Navarra.
2. Departamento de Ciencias de la Salud. Universidad Pública de Navarra.

Aceptado para su publicación el 22 de septiembre de 2003.

Correspondencia:

Ana Navascués Ortega
Servicio de Microbiología. Hospital de Navarra.
C/ Irunlarrea, 3
31.008 Pamplona
Tfno: 848-422246
e-mail: anavort@hotmail.com

INTRODUCCIÓN

Staphylococcus aureus es uno de los microorganismos que se aísla con mayor frecuencia en las infecciones nosocomiales y comunitarias y presenta una patogenicidad variable que le permite causar desde infecciones banales hasta infecciones con compromiso vital (endocarditis, septicemias, meningitis...). Su protagonismo ha crecido en los últimos años gracias al mayor aislamiento de *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (SARM) y a la aparición de cepas con resistencia a los glicopéptidos.

SARM se describió por primera vez en 1961 en Inglaterra dos años después de la introducción de la meticilina¹. Su distribución geográfica es muy variable, de tal forma que en Japón ha llegado a suponer el 60% de los aislamientos de *S. aureus*², mientras que en países del norte de Europa apenas suponen un 1-2%^{3,4}.

Hasta ahora ha sido considerado un patógeno principalmente nosocomial pero en los últimos años ha adquirido importancia como patógeno comunitario. La atención que se presta a SARM no sólo radica en su resistencia intrínseca a penicilinas y cefalosporinas, sino en su mayor patrón de resistencia a otros antimicrobianos y en su facilidad de transmisión, que obliga a tomar medidas de control.

En 1996 se aisló en Japón el primer aislamiento de *S. aureus* con resistencia intermedia a los glicopéptidos (GISA)⁵ y hasta la fecha se han detectado distintos casos clínicos repartidos en diferentes países⁶ (Japón, EEUU, Corea, China...).

El último peldaño de la escalera de resistencias que presenta *S. aureus* está en el aislamiento de la primera cepa con resistencia total a vancomicina que se aisló en EEUU en junio de 2002⁷.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se han estudiado de forma retrospectiva las cepas de SARM aisladas por el Servicio de Microbiología del Hospital de Navarra (520 camas; sin servicio de pediatría ni ginecología) en los años 2000, 2001 y 2002. Se analizan muestras procedentes

del Hospital de Navarra así como de servicios externos (Centro Príncipe de Viana).

La identificación de la especie se llevó a cabo gracias a las pruebas de catalasa, aglutinación en porta (StaphySlide® de Biorneriux), coagulasa y manitol. Las cepas procedentes de hemocultivo también se identificaron mediante el panel MicroScan® Pos Combo del cual se obtuvo información sobre el antibiograma.

El antibiograma de las cepas no procedentes de hemocultivo se realizó mediante el método de difusión disco-placa siguiendo las recomendaciones del *National Committee Clinical for Laboratory Standards* (NCCLS). Los antibióticos testados fueron penicilina, oxacilina, cefazolina, eritromicina, clindamicina y vancomicina (BD BBL™). Si la muestra procedía de UCI se testó teicoplanina. En caso de resistencia a oxacilina, la confirmación se realizó mediante crecimiento en placa de oxacilina suplementada con NaCl (Oxacilin Screen Agar BD Media™) y se testó teicoplanina y mupirocina.

Para realizar este trabajo se ha considerado un aislamiento de *S. aureus* y/o SARM por paciente y se ha analizado el origen de la infección (nosocomial o extra-hospitalaria), servicio de procedencia en caso de ser nosocomial, localización anatómica de la muestra y patrón de resistencia *in vitro*. Estos datos se han obtenido de la revisión de historias clínicas así como de la base de datos del Servicio de Microbiología. La sensibilidad de los distintos antibióticos testados se expresó como variable analítica con dos categorías: sensible y resistente. La asociación entre resistencia a dos antibióticos se analizó mediante el test de chi-cuadrado (χ^2) y se consideró la asociación estadísticamente significativa con un valor de $p < 0,05$.

RESULTADOS

S. aureus es un importante microorganismo que en el período estudiado supuso el 13% del conjunto de los aislamientos (10.733) que se dieron en el Servicio de Microbiología. Del total de 989 pacientes que presentaron al menos un aislamiento de *S. aureus*, el 7,88% (78) fueron resistentes a meticilina (2000: 5,15% (15) // 2001:

10% (34) // 2001: 8,1% (29). De éstos, 35 casos fueron de origen nosocomial y se distribuyeron en un 43% en servicios médicos, 37% en servicios quirúrgicos y un 20% en UCI.

El exudado de herida es con un 46,15% la muestra en la que se aisló SARM con más frecuencia, seguida de las muestras del tracto respiratorio inferior, hemocultivo y orina. La distribución por tipo de muestra de *S. aureus* sensible a meticilina (SASM) y SARM queda recogida de forma más detallada en la tabla 1.

Tabla 1. Distribución de SASM y SARM por localización anatómica de la muestra.

Muestra	% SASM	% SARM
Exudado herida	49,72 % (453)	46,15% (36)
Tracto respiratorio inferior	12,84% (117)	16,67% (13)
Hemocultivo	9,22% (84)	12,82% (10)
Abscesos	5,49% (50)	0% (0)
Catéter	4,40% (40)	3,85% (3)
Orina	2,52% (23)	10,26% (8)
Exudado ótico	2,96% (27)	1,28% (1)
Líquido articular	1,43% (13)	0% (0)
Líquido ascítico	0,44% (4)	1,28% (1)
Líquido pleural	0,33% (3)	1,28% (1)
Líquido pericárdico	0,11% (1)	0% (0)
Otros	10,54% (96)	6,41% (5)
TOTAL	100% (n=911)	100% (n=78)

En cuanto al patrón de resistencia, el 50% de las cepas de SARM fueron resistentes a eritromicina, el 43,60% a clindamicina y el 21,79% a mupirocina. No se detectó ninguna cepa de *S. aureus* resistente a glicopéptidos. En la tabla 2 quedan recogidos

estos datos, así como el patrón de resistencia de SASM. La asociación de resistencia de las cepas de SARM y dos de los antibióticos testados (eritromicina y clindamicina) fue estadísticamente significativa ($p \leq 0,001$).

DISCUSIÓN

Poco después de la introducción de la penicilina en el mercado, en la década de los cuarenta, ya se encontraron cepas de *S. aureus* que mostraban resistencia gracias a la producción de una enzima penicilinas. Actualmente son resistentes alrededor del 90% de las cepas^{4,8,9}.

En 1960 se empezó a usar la meticilina como una alternativa eficaz frente a las infecciones estafilocócicas: al año *S. aureus* ya había desarrollado resistencia a este antibiótico. Se descubrió que el mecanismo de resistencia se basaba en la producción de una proteína fijadora de penicilina, conocida como PBP2a, que presenta baja afinidad por los β -lactámicos. Esta resistencia es conocida como intrínseca y esta codificada por el gen cromosómico meca¹⁰.

La distribución e incremento de los aislamientos de SARM ha sido variable. En EEUU pasó de constituir en 1975 un 2,4% de las infecciones nosocomiales a un 29% en 1991¹¹. En España se pasó del 1,5% en 1986 al 17,9% en 1996⁸. En cuanto a la prevalencia global, hay estudios que en 1994 la situaban en España en un 30,3% siendo una de las más altas de Europa, junto con Italia y Francia, lo que contrastaba con países del norte de Europa como Holanda donde no se aislaban³. Estas diferencias entre el Norte y Sur de Europa seguían

Tabla 2. Patrón de resistencia in vitro de SASM y SARM.

Antibiótico	% Resistencia de SASM (n=911)	Resistencia de SARM (n=78)
Penicilina	88,80% (809)	100% (78)
Eritromicina	14,60%+0,66%* (139)	50 % (39)
Clindamicina	3,29%+0,11%* (31)	42,30%+1,30%* (34)
Vancomicina	0%	0%
Teicoplanina	0%	0%
Mupirocina	No testada	21,79% (17)

Datos de resistencia intermedia.

patentes en un estudio europeo realizado entre 1997 y 1999⁴. Actualmente, según el último estudio VIRA, la prevalencia en España se sitúa en un 24,3%¹². Es necesario conocer la prevalencia en cada zona geográfica pues existen diferencias: así, SARM supone el 7,88% de los aislamientos de *S. aureus* dados en nuestro servicio mientras que en diferentes regiones de España varía del 9 al 34%^{4,13}.

Dentro de los SARM nosocomiales, es en los servicios médicos donde ha predominado ligeramente su aislamiento, lo que puede explicarse en base al tipo de enfermo ingresado en estas unidades, ya que generalmente son pacientes que presentan alguno de los factores de riesgo que se han asociado a SARM: estancia hospitalaria prolongada, ingreso en UCI, enfermedad de base grave, edad avanzada, tratamiento prolongado con antibióticos de amplio espectro, procedimientos invasivos (catéter, sondas urinarias,...). A esto se une el hecho de que son pacientes más susceptibles de ser trasladados entre hospitales o/y otro tipo de centros con lo que si son portadores o están colonizados lo introducen en el medio hospitalario^{14,15}.

En nuestro hospital no se produjo ningún brote en el periodo estudiado. Cuando se detecta un caso, la sección de Control de la Infección del Servicio de Medicina Preventiva insta las medidas de aislamiento e higiene necesarias para evitar su propagación, que son entre otras¹⁶: aislamiento del paciente, uso de guantes al entrar en la habitación, lavado de manos antes/después de atender al paciente, lavado diario con jabón de clorhexidina, descolonización, etc.

SARM además de presentar resistencia intrínseca a penicilinas y cefalosporinas presenta mayores niveles de resistencia que SASM a otros antimicrobianos^{4,13}, lo que limita en gran medida las alternativas terapéuticas. A esto hay que añadir la aparición de cepas con resistencia a glicopéptidos. En nuestro hospital todavía no hemos detectado este tipo de cepas pero sí que hemos constatado el mayor patrón de resistencia de SARM frente a SASM, aunque dichos patrones son menores a los

publicados en otros estudios. En el último estudio VIRA¹², así como en el de la red europea de vigilancia de resistencia a antibióticos del 2000¹⁷, situaban la resistencia a eritromicina en un 80% y en el estudio SENTRY⁴ en un 95,2% lo que está por encima del 50% obtenido en nuestro estudio. En cuanto a la resistencia a clindamicina estos estudios la fijan entre un 59,6-76,7%^{4,12}, por encima del 43,60% de nuestra serie de datos.

En definitiva, la incidencia de SARM en nuestro medio es menor a la registrada en otras áreas de España y de Europa, al igual que el patrón de resistencia antibiótica. Esta situación nos debe animar a seguir trabajando en evitar su aparición y propagación ya que estamos ante un microorganismo en evolución que es de esperar que siga ampliando su abanico de resistencias. Es imprescindible, por tanto, mantenerlo bajo una adecuada vigilancia epidemiológica.

BIBLIOGRAFÍA

1. JEVONS MP. Celbenin-resistant Staphylococci. *Br Med J* 1961; 1: 124-125.
2. Reduced susceptibility of Staphylococcus aureus to Vancomycin. Japan, 1996. *MMWR* 1997; 46: 624-626.
3. VOSS A, MAILATOVIC D, WALLRAUCH-SCHWARZ C, ROSDAHL VT, BRAVENY I. Methicillin resistant Staphylococcus aureus in Europe. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1994; 13: 50-55.
4. FLUIT AC, WIELDERS CLC, VERHOEF J, SCHMITZ FJ. Epidemiology and susceptibility of 3051 Staphylococcus aureus isolates from 25 university hospitals participating in the European SENTRY study. *J Clin Microbiol* 2001; 39: 3727-3732.
5. HIRAMATSU K, HANKI H, INO T, YABUTA K, OGURI T, TENOVER FC. Methicillin resistant Staphylococcus aureus clinical isolates with reduced vancomycin susceptibility. *J Antimicrob Chemother* 1997; 40: 135-136.
6. Centers for Disease Control and Prevention. Staphylococcus aureus with reduced susceptibility to vancomycin. Illinois, 1999. *MMWR* 2000; 48: 1165-1167.
7. Centers for Disease Control and Prevention. Sievert DM, Boulton ML, Stolman G, Jonhson D, Stobierski M.G, Downes FP et al. Staphylococcus aureus resistant to vancomycin. United States, 2002. *MMWR* 2002; 51: 565-567.

8. CERCENADO E, SÁNCHEZ-CARRILO C, ALCALÁ L, BOUZA E, y grupo de trabajo para el estudio de estafilococos. Situación actual de la resistencia de *Staphylococcus* en España. Cuarto estudio nacional (1996). *Rev Clin Esp* 1997; 197 (monográfico 2): 12-18.
9. GOBERNADO M. Resistencia en *Staphylococcus aureus*. Ahora a la vancomicina. *Rev Esp Quimioter* 2002; 15: 211-214.
10. MICHEL M, GUTMANN L. Methicillin resistant *Staphylococcus aureus* and vancomycin resistant enterococci: therapeutic realities and possibilities. *Lancet* 1997; 349: 1901-1906.
11. PANLILIO AL, CULVER DH, GAYNES RP, BANERJEE S, HENDERSON TS, TOLSON JS et al. Methicillin resistant *Staphylococcus aureus* in U.S. hospitals, 1975-1991. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1992; 13: 582-586.
12. PICAZO JJ, BETRIU C, RODRIGUEZ-AVIAL I, AZAHARES E, ALI SÁNCHEZ B y GRUPO VIRA. Vigilancia de resistencia a los antimicrobianos: estudio VIRA. *Enf Infec Microb Clin* 2002; 20: 503-510.
13. COBO F, MANCHADO P, PORRAS J, CÁRDENAS A. *Staphylococcus aureus* resistente a la metilina. Prevalencia actual en un área del sur de España. *Rev Esp Quimioter* 2002; 15: 264-267.
14. CORBACHO MS, SARRIA J, HERNÁNDEZ MJ, MUNIESA P, JIMÉNEZ MJ, ARRIBAS JL. Cambios en los patrones epidemiológicos por *Staphylococcus aureus* resistente a la metilina en un hospital de tercer nivel. Experiencia 5 años. *Med Clin* 2000; 114: 136-138.
15. SOPENA N, SABRIA M. *Staphylococcus aureus* resistente a metilina. *Med Clin* 2002; 118: 671-676.
16. Recommendations for the control of Methicillin resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) www.who.int/emcdocuments/antimicrobial_resistance/whoemclts961c.htm (fecha de consulta 12/5/03).
17. OTEO J, CRUCHAGA S, CAMPOS J, SÁEZ JA, BAQUERO F. Resistencia a antibióticos en *S. aureus* aislados de sangre en 31 hospitales españoles de la red Europea de Vigilancia de Resistencia a antibióticos (2000). *Med Clin* 2002; 119: 361-365.