

LAS INFECCIONES POR *STAPHYLOCOCCUS AUREUS* RESISTENTE A METICILINA SON UN PROBLEMA DE SALUD PÚBLICA

¹YOMAYUSA N., ¹ÁLVAREZ C. A., ¹HERNÁNDEZ P. A., ¹⁻⁵IBÁÑEZ M. ¹SOSSA M. P. ¹SUÁREZ I. C., ²CHAVARRO B., ²ESCOBAR J. ²CASTRO B., ²DÍAZ P. L., ³LEAL A. L., ³MORENO J. E., ⁴VANEGAS N., ⁶GAITÁN H. G.

1. Grupo de Investigación Traslacional Sanitas. Instituto de Investigación. Fundación Universitaria Sanitas. Clínica Colsanitas S.A.
2. Instituto de Genética Molecular Bacteriana, Universidad El Bosque. 3. Grupo de Enfermedades Infecciosas, Universidad Nacional de Colombia.
4. Grupo de Microbiología, Instituto Nacional de Salud. 5. Medicina Comunitaria, Universidad El Bosque.
6. Instituto de Investigación Clínica. Universidad Nacional de Colombia

RESUMEN

Objetivo: determinar las características epidemiológicas, clínicas y moleculares de infecciones por *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (SARM) en siete instituciones de tercer nivel. **Metodología:** Tipo de estudio: estudio de cohorte concurrente basado en la vigilancia epidemiológica activa de las infecciones intrahospitalarias. Población de referencia: pacientes atendidos en siete hospitales generales de Colombia, entre junio de 2006 y diciembre de 2007. Se incluyeron pacientes mayores de 18 años, que cumplieron los criterios de infección por SARM, confirmados por la presencia del gen *mecA* y de un gen especie específico de *Staphylococcus aureus* a través de técnica de PCR múltiple. Una vez confirmados, fueron clasificados de acuerdo a los criterios de infección nosocomial o comunitaria del CDC y a los aislamientos de SARM se les realizó detección del tipo de cassette estafilococcico cromosomal *mec* (SCC*mec*), presencia de genes de leucocidina Pantón-Valentine (PVL) mediante PCR y análisis molecular mediante electroforesis de campo pulsado (PFGE). Cálculo y tamaño de la muestra: muestreo secuencial por conveniencia. Se incluirán todas las infecciones causadas por *S. aureus* resistente a meticilina y los aislamientos clínicos que correspondan a SARM de las entidades hospitalarias participantes. Tamaño muestral: dado que poco se conoce acerca de la posible asociación entre los factores de epidemiología molecular y los factores pronósticos, se trata de un análisis exploratorio sobre esta posible asociación; se decidió calcular el tamaño muestral a partir de una población base de pacientes hospitalizados o pacientes con infección nosocomial, con una prevalencia esperada, un margen de error y un nivel de significancia del 95%. **Resultados:** en el periodo de estudio fueron incluidos 247 pacientes, de los que se obtuvieron 250 aislamientos con SARM, 184 (73.6%) fueron clasificados como *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina adquirido en el hospital (SARM-AH) y 66 (26.4%) como *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina adquirido en la comunidad (SARM-AC), de los cuales 40 eran SARM-AC asociados a la comunidad y 26 asociados al cuidado de la salud o nosocomiales. La mediana de la edad fue de 59 años y 51,6% fueron hombres. De las infecciones con origen comunitario el absceso

• Correspondencia: nyamayusa@gmail.com.co
Fecha de recepción: 30 de mayo de 2009 - Fecha de aceptación: 11 de septiembre de 2009

cutáneo fue el mayor, con 85.0% (n=34), y en SARM nosocomial la bacteremia, confirmado por laboratorio en un 36.7% (n=77), fue el mayor porcentaje de infección. Someterse a cirugía, la mayor edad y la comorbilidad predisponen una mayor probabilidad de SARM-AH comparado con SARM-AC. Se obtuvieron cuatro patrones electroforéticos principales de todos los SARM analizados: 162 (64,8%) aislamientos con el patrón F, característico del clon Chileno (CHL93); 66 (26,5%) con el patrón U, relacionado con el clon USA300 (SARM-AC); 4 (1,6%) con el patrón D, del clon Pediátrico, y 18 aislamientos presentaron un patrón no relacionado (NR) con algunos de estos tres clones. **Conclusiones:** se demostró la circulación de SARM en la comunidad y en varios hospitales Colombianos, causando infección de piel y tejidos blandos, bacteremias confirmadas por el laboratorio e infecciones quirúrgicas. Desde el punto de vista molecular, el estudio confirma que el clon Chileno es el predominante en Colombia.

Palabras clave: resistencia antimicrobiana, *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (SARM), epidemiología molecular, MLST.

ABSTRACT

Objective: to determine the epidemiological, clinical and molecular characteristics of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) infections in seven tertiary institutions. **Methodology:** Type of study: concurrent cohort study based on active surveillance of nosocomial infections. Reference population: patients seen in seven general hospitals in Colombia, from June 2006 to December 2007. We included patients over 18 years old, who met criteria for MRSA infection, confirmed by the presence of the *mecA* gene and a specific gene of *Staphylococcus aureus* species by multiplex PCR. Once confirmed, they were classified according to criteria of nosocomial or community of the SSC and MRSA detection were conducted in the type of staphylococcal cassette chromosome *mec* (SCC*mec*), presence of genes for Pantón-Valentine leukocidin (PVL) by PCR and molecular analysis by pulsed-field gel electrophoresis (PFGE). Calculation and sample size: sequential sample according to convenience. This will include all infections caused by *S. aureus* and methicillin-resistant clinical isolates of MRSA that correspond to the participating medical institutions. Sample size: since little is known about the possible association between the factors of molecular epidemiology and prognostic factors, this is an exploratory analysis on this possible association. The sample size was calculated from a population base of patients hospitalized or patients with nosocomial infections, with an expected prevalence, a margin of error and a significance level of 95%. **Results:** in the study period were included 247 patients of which 250 were MRSA isolates, 184 (73.6%) were classified as methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* hospital acquired (MRSA-HA) and 66 (26.4%) as *Staphylococcus aureus* methicillin-resistant community acquired (MRSA-CA), of which 40 were MRSA-associated AC and 26 community partners to health care or nosocomial. The median age was 59 years old and 51.6% were men. In infections that were community originated cutaneous abscess was the highest, with 85.0% (n = 34), and nosocomial MRSA bacteremia, confirmed in laboratory in 36.7% (n = 77), was the highest rate of infection. Surgery, increasing age and comorbidity predispose a greater likelihood of MRSA-HA-MRSA, compared with AC. Four patterns were obtained from all the main electrophoretic MRSA analyzed: 162 (64.8 per%) isolates with pattern F, characteristic of the Chilean clone (CHL93); 66 (26.5%) with U pattern, related to the USA300 clone (MRSA-CA); 4 (1.6%) with the pattern of clone D Pediatric, and 18 isolates showed a pattern unrelated (NR) with some of these three clones. **Conclusions:** we demonstrated the circulation of MRSA in the community and in several Colombian hospitals causing infection of skin and soft tissue infections, bacteremia confirmed by laboratory and surgical infections. From a molecular standpoint the study confirms that the Chilean clone is predominant in Colombia.

Key Words: antimicrobial resistance, methicillin - resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA-HA), molecular epidemiology, MLST.

INTRODUCCIÓN

Actualmente el mundo experimenta una verdadera crisis de salud pública, aproximadamente el 70% de las infecciones asociadas al cuidado de la salud son causadas por bacterias resistentes a múltiples antibióticos (1), situación que genera un impacto nefasto en los índices de morbi-mortalidad, en los costos y en la calidad de vida (2-4). El primer reporte que describe la incidencia y la distribución de infecciones invasivas por SARM en Estados Unidos estimó que aproximadamente 94.360 personas desarrollaron una infección severa. El 85% de todas las infecciones invasivas por SARM se asociaron con el cuidado de la salud, dos tercios se produjeron fuera del hospital y el 14% de todas las infecciones se presentaron en personas sin factores de riesgo evidentes (5). Aproximadamente 18.650 pacientes murieron durante su estancia en el hospital, lo cual es equivalente a las muertes causadas por SIDA, tuberculosis y hepatitis combinadas (6). En 2006, la ISPOR (*International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research*) estimó que el costo anual del tratamiento de pacientes hospitalizados con SARM fluctuó entre \$3.2 a \$4.2 billones de dólares, relacionado con estancia prolongada (superior a 10 días) y complicaciones (7). La pandemia de infección por SARM y su impacto para la humanidad genera un reto para los sistemas de salud en el contexto de los imperativos generados por las políticas de seguridad del paciente. Los modelos propuestos por organismos internacionales, como la *Joint Commission National Patient Safety: "5 Million Lives"*, incluyen dentro de sus estrategias reducir la infección por SARM a través de sistemas de control intrahospitalario (9).

Tradicionalmente, SARM se consideraba un microorganismo relacionado con infecciones asociadas al cuidado de la salud. Sin embargo, desde hace muy pocos años emerge como causa importante de infecciones en la comunidad (8). Este cambio epidemiológico de diferenciar los aislamientos en dos grandes grupos: los asociados al cuidado de la salud (SARM-AH) y los asociados a la comunidad en origen o adquiridos en la comunidad en términos de exposición (SARM-AC) (10). Las infecciones por SARM-AC se presentaron inicialmente en ausencia de los factores de riesgo. Además, desde el punto de vista genotípico, los SARM-AC poseen los SCC*mec* tipos IV, V o VI, que son más pequeños, de modo que su transferencia horizontal se da más fácilmente; poseen resistencia a máximo tres antibióticos e igualmente han integrado islas de patogenicidad específicas, que codifi-

can para factores de virulencia que han sido implicados en la capacidad de diseminación y virulencia (11).

En Colombia, la implementación de políticas nacionales de control está limitada por la no disponibilidad de información confiable respecto a la carga de la enfermedad, las características clínicas, los mecanismos de transmisión y el impacto económico, además de las limitaciones ofrecidas por los criterios de diagnóstico clínico disponibles en el momento. Por lo tanto, nuestro estudio pretende caracterizar, desde el punto de vista clínico, epidemiológico, microbiológico y genético, las infecciones por SARM en instituciones colombianas, a fin de determinar si existe correlación con los hallazgos descritos en la literatura. Por su parte, el estudio de la evolución genética de las bacterias, aplicado al análisis epidemiológico y clínico, brindará pautas fundamentales para tomar medidas de control y prevención efectivas, racionalizar el uso de antibióticos y evitar la diseminación de organismos multirresistentes.

MATERIALES Y MÉTODOS

Diseño: estudio de cohorte concurrente, basado en vigilancia epidemiológica activa.

Población de referencia: pacientes con diagnóstico de infección por SARM que cumplieron con los criterios de inclusión y exclusión.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Pacientes con criterios de infección nosocomial o adquirido en la comunidad, de acuerdo con los criterios del CDC de Atlanta, mayores de 18 años (12).
- Pacientes con aislamientos de SARM confirmados por la presencia del gen *mecA* y la presencia de un gen especie específico de *Staphylococcus aureus* a través de la técnica de PCR múltiple.
- Aceptación de ingreso al estudio mediante la firma del consentimiento informado.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:

- Pacientes con infección o colonización por SARM remitidos de instituciones no participantes.
- Pacientes que fallecieron en las primeras 24 horas del ingreso.
- Pacientes a quienes desde el comienzo no se les podía garantizar el seguimiento en el estudio.

Variables predictoras: edad en años cumplidos, sexo, tipo de infección (clasificado como infección adquirida en la comunidad o infección nosocomial según criterios de CDC y criterios moleculares), antecedente de cirugía, tipo de cirugía, tipo de herida quirúrgica, sitio de infección (área topográfica de la infección), infecciones concomitantes, institución.

Variables resultado: perfil de resistencia bacteriana, presencia de subpoblaciones y posible relación clonal, tasa de mortalidad específica (número de muertes por SARM/número de pacientes con infecciones nosocomiales), tasa de letalidad (número de muertes por SARM/número de pacientes con infección SARM), morbilidad asociada, ingreso a UCI, intervenciones quirúrgicas asociadas, uso de ventilación asistida, presencia de choque séptico, estancia total, tratamientos antibióticos, duración del tratamiento antibiótico.

PROCEDIMIENTO

- Los pacientes fueron detectados a través de los programas de vigilancia epidemiológica institucional y clasificados, según los criterios del CDC de Atlanta (13), como de origen nosocomial o adquirida en la comunidad.
- Los aislamientos de *S. aureus* fueron confirmados por la presencia del gen *mecA* y el gen especie específico.
- A los aislamientos de SARM se les realizó confirmación del perfil de susceptibilidad, detección del tipo de cassette estafilococcico cromosomal *mec* (SCCmec) y presencia de genes de leucocidina Pantón-Valentine (PVL) mediante PCR, y análisis molecular mediante electroforesis de campo pulsado (PFGE).

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se diseñó un formulario específico para recoger la información a partir de las historias clínicas y la información del laboratorio. Para la digitación y la depuración de la información se utilizará el programa Epi-info 2000 y el procesamiento de la información se realizará en el programa SPSS para Windows versión 15.0 y STATA 10. En las variables cualitativas se resumió la información por medio de distribuciones de frecuencias y de distribuciones porcentuales, y en las cuantitativas se utilizaron medidas de tendencia central (promedio, mediana y moda) y medidas de dispersión o variabilidad, utilizando el rango y la desviación estándar; también se utilizó el coeficiente de variación u homogeneidad. En las variables de desenlace relacionadas con el pro-

nóstico se compararon los dos grupos infección (hospitalario o adquirido en la comunidad), según clasificación clínica y patrón microbiológico.

Se evaluaron las asociaciones con la prueba ji-cuadrado de Pearson, el test exacto de Fisher o de razón de verosimilitud exacta (valores esperados < 5), y se evaluó la fuerza de asociación con el OR y su respectivo intervalo de confianza del 95%; también se usó la prueba T-student para diferencia de medias de las variables numéricas con los grupos de SARM clínicos y un análisis de varianza paramétrico en los grupos de SARM molecular y las comparaciones múltiples con la prueba de Bonferroni. Se evaluaron previamente el supuesto de normalidad con la prueba de Kolmogorov-Smirnov y Shapiro Wilk, y la homogeneidad de varianzas con el test de Levene.

Se ajustó un modelo de regresión logística incondicional para evaluar las variables consideradas como potenciales riesgos asociados a SARM comunitario comparado con SARM nosocomial, tomando en cuenta las variables por importancia clínica y las que obtuvieron un $p < 0.20$ en el análisis bivalente, y se construyó el modelo final mediante modelamiento jerárquico.

RESULTADOS

En el periodo de estudio fueron incluidos 247 pacientes de los que se obtuvieron 250 aislamientos con SARM, de estos, 184 (73.6%) fueron clasificados como *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina adquirido en el hospital (SARM-AH) y 66 (26.4%) como *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina adquirido en la comunidad (SARM-AC), de los cuales 40 eran SARM-AC asociados a la comunidad y 26 asociados al cuidado de la salud o nosocomiales, teniendo en cuenta los criterios microbiológicos y moleculares. En la tabla 1 se describen las principales características clínicas y demográficas de acuerdo a la clasificación clínica y epidemiológica.

En la tabla 2 se describen tres grupos de acuerdo a la clasificación genética y molecular. El diagnóstico de infección más frecuente en pacientes con SARM-AC fue el absceso cutáneo con un 85.4% (n=35), seguido por otras infecciones de piel y tejidos blandos (4.9%, n=2). En los pacientes con SARM-AH el 36,4% (n=76) de los pacientes presentaron bacteremia confirmada por el laboratorio, seguido de infección del sitio operatorio (órgano espacio con un 26.3% (n=55), profunda 8.6% (n=18) y superficial con 8.1% (n=17)). Con esta clasificación del origen de la infección (microbiológi-

Tabla 1. Características descriptivas de la cohorte según clasificación clínica y epidemiológica de la infección por SARM (origen clínico de la infección de acuerdo a criterios de CDC).

Características	n (%) SARM-A	n (%) SARM-AH	P
Demográficas			
Género masculino	15 (37.5)	114 (54.3)	0.038
Grupos etáreos			
Menor 40 años	18 (45.0)	36 (17.1)	< 0.001*
40-49 años	7 (17.5)	20 (9.5)	
50-59 años	8 (20.0)	37 (17.6)	
Mayores 60 años	7 (17.5)	117 (55.7)	
Comorbilidades			
Enf. crónica de base	15 (37.5)	151 (71.9)	<0.001
Diabetes	2 (5.0)	45 (21.5)	0.008
EPOC	1 (2.5)	26 (12.4)	0.046 ^e
Falla cardíaca	0	17 (8.1)	0.046 ^e
Enf. vascular periférica	0	4 (1.9)	0.496 ^e
Enf. tejido conectivo	0	5 (2.4)	0.415 ^e
Enfermedad cerebrovascular	0	15 (7.2)	0.067 ^e
Leucemia	0	2 (1)	0.705 ^e
Neoplasia sólida	2 (5.0)	10 (4.8)	0.600 ^e
Enf. renal crónica	1 (2.5)	30 (14.3)	0.024 ^e
Obesidad	0	4 (1.9)	0.496 ^e
Otras patologías	13 (32.5)	106 (50.5)	0.027 ^e
McCabe			
Rápidamente Fatal	0	3 (2)	0.013 ^e
Últimamente fatal	0	41 (27.2)	
No Fatal	15 (100)	107 (70.9)	
Factores hospitalarios			
Cateter central	2 (5.0)	83 (39.5)	<0.001 ^e
Cateter periférico	22 (55.0)	130 (61.9)	0.412
Cateter arterial	0	6 (2.9)	0.347 ^e
Cateter vesical	3 (7.5)	105 (50.0)	<0.001 ^e
Sonda nasogástrica	0	16 (7.6)	0.056 ^e
Hemodiálisis	0	24 (11.4)	0.012 ^e
Diálisis peritoneal	0	2 (1.0)	0.705 ^e
Ventilación	0	48 (22.9)	<0.001
Cirugía	15 (37.5)	146 (69.5)	<0.001
Factores Comunitarios			
Enfermedad recurrente de la piel	3 (7.3)	2 (1.0)	0.030
Uso Frecuente de antibióticos	9 (22.5)	2 (1.0)	<0.001 ^e
Contacto previo SARM	0	1 (5.0)	0.840 ^e
Desenlaces			
Mejoría	40 (100)	149 (71.0)	<0.001 ^e
Recidiva	1 (2.5)	19 (9.0)	0.136 ^e
Muerte	0	50 (23.8)	<0.001

ca) se encontraron diferencias significativas entre los tres grupos en varios de los factores incluidos (edad, comorbilidades, desenlaces). Se ajustó un modelo multivariado de regresión logística para evaluar el riesgo de adquirir una infección por SARM-AH comparado con SARM-AC, teniendo en cuenta la clasificación clínica y epidemiológica. Se encontró asociación significativa con mayor edad, presencia de comorbilidades, género masculino y realización de procedimientos quirúrgicos (tabla 3).

De igual manera se ajustó un modelo multivariado para establecer factores de riesgo para infección por SARM-AC, teniendo en cuenta su clasificación genética y molecular.

Se encontró asociación estadísticamente significativa con menor edad, menor número de comorbilidades y género femenino comparado con el SARM-AH (tabla 4).

MORTALIDAD ASOCIADA A INFECCIÓN POR SARM

Luego de ajustar un modelo de regresión logística para evaluar factores asociados a mortalidad, se encontró que esta se encontraba asociada a la edad (pacientes >50 años) y a la presencia de SARM-AH. En el total de pacientes fallecidos (n=50) se encontró PVL + en 5 (10%); de los pacientes que sobrevivieron (n=200), en 53 (26.5%) se identificó PVL +. Encontrándose asociación estadísticamente significativa

Tabla 2. Características descriptivas de la cohorte según clasificación genética y molecular de la infección por SARM.

Características	n (%) SARM-A Asociado a la Comunidad	n (%) SARM-AC Asociado al cuidado de la salud	n (%) SARM-AH	P
Grupos etáreos				
Menor 40 años	18 (45.0)	6 (23.1)	30 (16,3)	<0.001 ^e
40-49 años	7 (17,5)	4 (15.4)	16 (8,7)	
50-59 años	8 (20.0)	4 (15.4)	33 (17,9)	
Mayores 60 años	7(17,5)	12 (46.2)	105 (57,1)	
Coomorbilidades				
Enf. crónica de base	15 (37.5)	19 (73.1)	132 (71,7)	<0.001 ^e
McCabe				
Rápidamente Fatal	0	0	3 (2,3)	0,013 ^e
Últimamente fatal	0	5 (26.3)	36 (27,3)	
No Fatal	15 (100)	14 (73.7)	93 (70,5)	
Desenlaces				
Manejo en UCI	1 (2.4)	5 (20)	73 (39,7)	0.003
Mejoría	40 (100)	16 (61.5)	133 (72,3)	0.001
Recidiva	1 (2.5)	5 (19.2)	14 (7,6)	0.094 ^e
Muerte	0	6 (23.1)	44 (23,9)	0.003

Tabla 3. Modelo de regresión logística para infección por SARM AH de acuerdo a la clasificación clínica y epidemiológica (origen clínico de acuerdo a criterios de CDC).

	B	E.T.	Sig.	OR	I.C. 95,0% Inferior	OR Superior
Edad			.026	1.000		
< 40						
40 - 49	-,341	,596	,567	,711	,221	2,287
50 - 59	,254	,578	,660	1,290	,415	4,007
> = 60	1,453	,577	,012	4,275	1,379	13,251
Género			,007	3,162	1,372	7,288
Masculino	1,151	,426				
Femenino				1.000		
Comorbilidad			,001	4,845	1,855	12,655
+	1,578	,490				
-				1.000		
Cirugía			,000	8,019	3,272	19,653
+	2,082	,457				
-						
Constante	-1,352	,511	,008	,259		

ET: Error estándar

entre PVL y mortalidad (p=0.013). Aunque cuando se incluyó en el modelo de regresión logística no mostró asociación significativa (p=0.976), en el modelo final se excluyó.

ORIGEN DE LOS AISLAMIENTOS DE SARM

Relación genética por PFGE: se obtuvieron cuatro patrones electroforéticos principales: 162 (64,8%) aislamientos se agruparon con el patrón F, característico del clon Chileno (CHL93); 66 (26,5%) con el patrón U, relacionado con el

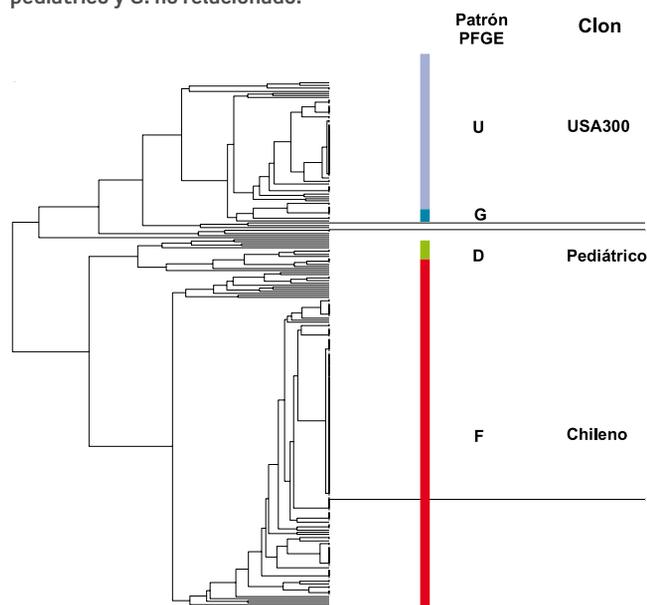
clon USA300 (SARM-AC); 4 (1,6%) con el patrón D, del clon Pediátrico, y 18 aislamientos presentaron un patrón no relacionado (NR) con algunos de estos tres clones (figura 1). De los 162 aislamientos relacionados con el clon Chileno, 77 (47,5%) fueron genéticamente indistinguibles del clon; 49 aislamientos tenían similitud mayor del 88% y se agruparon en 8 subtipos (F1-F8) constituidos por 3 a 12 aislamientos, 6 subtipos (F9-F14) con dos aislamientos cada uno y, finalmente, 25 subtipos (F15-F40), con un aislamiento, presentaron una similitud genética mayor del 77,8%.

Tabla 4. Modelo de regresión logística para infección por SARM-AC de acuerdo a criterios genéticos y moleculares

Grupos molecular (a)		B	E.T.	Sig.	OR	I.C. 95,0% Inferior	OR Superior
Comunitario	Intersección	-1,606	,534	,003			
	< 40	1,722	,549	,002	5,595	1,908	16,404
	40-49	1,606	,627	,010	4,981	1,458	17,013
	50-59	1,184	,566	,036	3,266	1,078	9,899
	>= 60	0(b)	.	.	1,000	.	.
	Masculino	-,889	,388	,022	,411	,192	,879
	Femenino	0(b)
	Comorbilidad						
	+ -	-,892 0(b)	,431 .	,038 .	,410 .	,176 .	,953 .
Comunitario Nosocomial	Intersección	-2,242	,617	,000			
	< 40	,776	,612	,205	2,173	,654	7,218
	40-49	,909	,660	,168	2,481	,681	9,043
	50-59	,076	,615	,902	1,079	,323	3,600
	>= 60	0(b)
	Masculino	-,537	,428	,210	,585	,252	1,353
	Femenino	0(b)
	Comorbilidad						
	+ -	,383 0(b)	,542 .	,479 .	1,467 .	,507 .	4,243 .

Categoría de base: nosocomial

Figura 1. Dendograma de los 250 aislamientos SARM analizados donde se muestra su relación genética y los 4 patrones de PFGE principales encontrados, F: clon chileno, U: clon USA300, D: clon pediátrico y G: no relacionado.



Todos los aislamientos de este grupo tuvieron un SCC-*mec* tipo I. Sesenta y seis aislamientos presentaron una similitud genética mayor de 79,9% respecto al clon pandémico USA300-0114 y se agruparon en 20 subtipos diferentes.

DISCUSIÓN

Nuestros resultados corroboran que en Colombia, como en el resto del mundo, SARM es una importante causa de

infección y constituye un verdadero problema de salud pública (14). En primera instancia, la determinación de la distribución de SARM se estableció a partir del análisis clínico y epidemiológico según los criterios del CDC (14), además del perfil fenotípico. Por su parte, la caracterización genotípica permitió establecer la confirmación del diagnóstico y la clasificación de los aislamientos en SARM-AC y SARM-AH. Esta fase planteó modificaciones finales a la caracterización clínica, ya que se documentó la circulación de cepas con perfil genotípico de comunidad pero con criterios clínicos de infección asociada al cuidado de la salud, de tal manera que, a diferencia de lo planteado por los criterios del CDC, los pacientes con SARM-AC podrían sub-clasificarse, según el inicio u origen, en SARM-AC asociado o de inicio en la comunidad o asociado al cuidado de la salud. Estos hallazgos plantean un reto y corroboran la necesidad de establecer definiciones unificadas para su caracterización y para establecer comparaciones entre diferentes centros (15).

Al igual que los datos reportados por Klevens y colaboradores [5], y obtenidos del EIP (*Emerging Infections Program Network - Centers for Disease Control and Prevention*), la mayoría de las infecciones fueron de origen nosocomial (o asociadas al cuidado de la salud) SARM-AH (73,6%). Por su parte, el 26,4% de los casos correspondieron a infecciones asociadas a la comunidad (SARM-AC), particularmente, infecciones de piel y tejidos blandos, de las cuales el 37% tuvieron inicio hospitalario. En Europa y Estados Unidos

(5), y a pesar de contar con limitada información en Latinoamérica (16,17), informaron la emergencia de SARM-AC asociado al cuidado de la salud, corroborando que circula en los hospitales de la misma manera que los microorganismos considerados hasta el momento “nosocomiales” y que podrían en el futuro reemplazar las cepas de SARM-AH como lo plantean varios estudios (18, 19). En nuestro país (20) evidenciaron este fenómeno a partir de análisis fenotípicos en 23 hospitales de Bogotá.

Nuestros hallazgos son contundentes en este punto, ya que no solo se encontró que 25 aislamientos por SARM-AC son causantes de infecciones asociadas al cuidado de la salud, sino además se demostró que pueden circular e incluso originar brotes, como ocurrió en una de las instituciones hospitalarias participantes en el estudio. Aunque este hallazgo ya había sido descrito previamente (21), es muy preocupante, teniendo en cuenta la alta de resistencia de SARM (más del 50%) en nuestras instituciones y la baja adherencia en algunas de ellas a las medidas de control establecidas para la contención de la misma (22,23). De igual manera, la detección de infección por SARM-AC de inicio hospitalario corrobora la posición de Davis y colaboradores (20), quienes concluyen en su estudio que la asociación con el ambiente hospitalario tiene poco valor predictivo para distinguir pacientes con infección debida a SARM multirresistente de aquellos infectados por SARM-AC. Por otro lado, las definiciones disponibles, sustentadas en los aspectos epidemiológicos y en el tiempo de inicio de la infección, no permiten vislumbrar la magnitud del problema y de hecho subestiman el comportamiento epidémico de la enfermedad por SARM-AC.

En este trabajo se evidencia la epidemiología particular en Colombia, que ya se había documentado en SARM-AH (24), la cual sigue difiriendo de países vecinos como Brasil y en donde las características de SARM-AC (ST8SARMIVc) no fueron similares a las de países latinoamericanos ni a Estados Unidos, en donde el clon ST8USA300-0114IVa es el más prevalente (25).

La emergencia de aislamientos de SARM procedentes de la comunidad plantean un nuevo reto para los sistemas de atención sanitaria (17), por el cambio clonal que parecen estar generando en los mismos (26). Sin embargo, a pesar de su importancia y actualidad, el impacto clínico de este perfil emergente está bajo estudio y no es concluyente. Se ha reportado en la literatura que SARM-AC tiene un mayor

impacto en términos de morbi-mortalidad (27). Pero no se han establecido con claridad los factores coadyuvantes, que en nuestro análisis de regresión logística para mortalidad se asociaron a pacientes mayores de 50 años con patologías subyacentes, determinando posiblemente una mayor susceptibilidad a la infección por SARM y a las complicaciones inherentes. Estos supuestos de susceptibilidad pueden ser corroborados por los resultados del modelo multivariado de regresión logística multinomial para SARM, el cual encontró asociación significativa entre la edad, las patologías de base y la mayor probabilidad de infección por SARM-AH comparado con SARM-AC, pero, de manera llamativa, sin diferencias significativas comparado con el grupo de infecciones por SARM-AC de inicio en el hospital, lo que sugiere que, si bien existen diferencias en el diagnóstico molecular, sus mecanismos de transmisión podrían estar determinados por factores del huésped.

En relación con PVL y riesgo de muerte, en nuestra cohorte de pacientes fallecidos solo se identificó PVL en el 10% y no se encontró asociación de este marcador en el modelo multivariado ajustado a otras posibles variables de confusión, lo que supone que no parece ser un factor relacionado con severidad y riesgo. En este sentido, los resultados apoyan los resultados del estudio de Voyich y colaboradores (2006) (28), en donde sustentan que PVL no es el factor determinante en la severidad de la enfermedad y que seguramente son múltiples factores de virulencia en una compleja interacción genómica los que están relacionados con el desenlace.

En modelos animales, Genestier y colaboradores (2005) (29) sugieren, en la misma vía, que la toxina no es directamente el determinante mayor de enfermedad por algunas cepas de SARM-AC, y a esta misma conclusión llegan Diep y Wardenburg (30,31) en modelos de neumonía necrotizante, contrario a lo planteado por Labandeira-Rey (2007) (32). El estudio de Binh y colaboradores demuestra que los genes PVL parecen no ser esenciales para la evolución y la virulencia de otras cepas de SARM-AC, incluyendo ST8:USA500 y ST59:USA1000.

REFERENCIAS

1. Chastre, J., Evolving problems with resistant pathogens. *Clin Microbiol Infect*, 2008. 14 Suppl 3: p. 3-14.
2. Spellberg, B., et al., The epidemic of antibiotic-resistant infections: a call to action for the medical community from the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*, 2008. 46(2): p. 155-64.
3. Alanis, A.J., Resistance to antibiotics: are we in the post-antibiotic era? *Arch Med Res*, 2005. 36(6): p. 697-705.
4. Bayer, A.W.K.a.A.S., Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*: An Evolving Clinical Challenge. *Clinical Infectious Diseases*, 2008. 46: p. S342-S343.
5. Klevens, R.M., et al., Invasive methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in the United States. *Jama*, 2007. 298(15): p. 1763-71.
6. Boucher, H.W.a.G.R.C. Epidemiology of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Clin Infect Dis*, 2008. 46 Suppl 5: p. p. S344-9.
7. Inc., P., New research estimates MRSA infections cost U.S. hospitals \$3.2 billion to \$4.2 billion annually. Infection Control Today. Available <http://www.infectioncontrolday.com/hotnews/55h168584264313.html>, 2005.
8. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in correctional facilities-Georgia, California, and Texas, 2001-2003. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, 2003. 52(41): p. 992-6.
9. Institute for Healthcare Improvement (IHI) "5 Million Lives" campaign includes a Getting Started Kit: "Reduce Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) Infection How-to Guide". Available at: <http://www.ihl.org/ihl>. Accessed February 27, 2007, 2006.
10. Flynn, N. and S.H. Cohen, The continuing saga of MRSA. *J Infect Dis*, 2008. 197(9): p. 1217-9.
11. Berglund, C., et al., Predominance of staphylococcal cassette chromosome *mec* (SCC*mec*) type IV among methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) in a Swedish county and presence of unknown SCC*mec* types with Pantón-Valentine leukocidin genes. *Clin Microbiol Infect*, 2005. 11(6): p. 447-56.
12. CDC., www.cdc.gov, 2005.
13. CDC, C.f.D.C.a.P., <http://www.cdc.gov/ncidod/hip/Lab/FactSheet/vrsa.htm>, 2005.
14. Asensio, A., et al., Colonization and infection with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: associated factors and eradication. *Infect Control Hosp Epidemiol*, 1996. 17(1): p. 20-8.
15. Folden DV, M.J., Sahmoun AE, et al., Estimating the proportion of community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: two definitions used in the USA yield dramatically different estimates. *J Hosp Infect*, 2005. 60: p. 329-332.
16. Ma, X.X., et al., Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, Uruguay. *Emerg Infect Dis*, 2005. 11(6): p. 973-5.
17. Ribeiro, A., et al., First report of infection with community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in South America. *J Clin Microbiol*, 2005. 43(4): p. 1985-8.
18. Popovich, K.J., R.A. Weinstein, and B. Hota, Are community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) strains replacing traditional nosocomial MRSA strains? *Clin Infect Dis*, 2008. 46(6): p. 787-94.
19. Otter, J.A. and G.L. French, Nosocomial transmission of community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: an emerging threat. *Lancet Infect Dis*, 2006. 6(12): p. 753-5.
20. Buitrago G, C.J., Castillo JS, Leal AL, Sánchez R, Alvarez CA., Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* - Community acquired phenotype spread in hospitals in Bogota, Colombia. *Clinical Microbiology and Infection*, 2008. 14: p. p.S411 - S411.
21. Saiman, L., et al., Hospital transmission of community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* among postpartum women. *Clin Infect Dis*, 2003. 37(10): p. 1313-9.
22. Rosenthal V, M.A., Cuellar L, Alvarez-Moreno C, Saban E, Abougal R, INNIC group, Hand Hygiene Compliance in 84 ICUs of 16 countries. Findings of the International Nosocomial Infection Control Consortium (INNIC). Proceedings and Abstracts of the 18th Annual Scientific Meeting of The Society for Healthcare Epidemiology of America, 2008 April 5-8; Orlando, U.S.A; pp 119.
23. Castillo JS, B.G., Leal AL, Sanchez R, Henriquez D, Alvarez CA., Self report adherence to antimicrobial resistance control measures in 33 health care institutions in Bogotá (Colombia). 47th ICAAC. Meeting. Chicago. September 27th -30th - 2007.2450.
24. Cruz, C., et al., Tracking methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* clones in Colombian hospitals over 7 years (1996-2003): emergence of a new dominant clone. *Int J Antimicrob Agents*, 2005. 26(6): p. 457-62.
25. Tenover, F.C., et al., Characterization of *Staphylococcus aureus* isolates from nasal cultures collected from individuals in the United States in 2001 to 2004. *J Clin Microbiol*, 2008. 46(9): p. 2837-41.
26. Klevens RM, E.J., Tenover FC, McDonald LC, Horan T, Gaynes R, National Nosocomial Infections Surveillance System. Changes in the epidemiology of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in intensive care units in US hospitals, 1992-2003. *Clin Infect Dis*, 2006 Feb 1;42(3):389-91.
27. Cosgrove SE, S.G., Perencevich EN, et al., Comparison of mortality associated with methicillin-resistant and methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* bacteremia: a meta-analysis. *Clin Infect Dis*, 2003; 36: 53-9.
28. Voyich, J.M., et al., Is Pantón-Valentine leukocidin the major virulence determinant in community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* disease? *J Infect Dis*, 2006. 194(12): p. 1761-70.
29. Genestier, A.L., et al., *Staphylococcus aureus* Pantón-Valentine leukocidin directly targets mitochondria and induces Bax-independent apoptosis of human neutrophils. *J Clin Invest*, 2005. 115(11): p. 3117-27.
30. Diep, B.A., et al., Contribution of Pantón-Valentine leukocidin in community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* pathogenesis. *PLoS ONE*, 2008. 3(9): p. e3198.
31. Wardenburg, J.B., et al., Pantón-Valentine Leukocidin Is Not a Virulence Determinant in Murine Models of Community-Associated Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Disease. *J Infect Dis*, 2008.
32. Labandeira-Rey, M., et al., *Staphylococcus aureus* Pantón-Valentine leukocidin causes necrotizing pneumonia. *Science*, 2007. 315(5815): p. 1130-3.